

Математические модели функциональных систем организма для имитации течения вирусного заболевания

Аралова Н.И.

Институт кибернетики им. В.М. Глушкова НАНУ

г. Киев, Украина

aralova@ukr.net

Аннотация—Предлагается комплекс математического обеспечения для имитации процесса течения вирусного заболевания и фармакологической коррекции вызванного этим заболеванием гипоксического состояния, в который входят взаимосвязанные математические модели функциональной системы дыхания и кровообращения, иммунного отклика, теплообмена и переноса фармакологического препарата.

Ключевые слова—математическая модель системы дыхания; математическая модель иммунного отклика, математическая модель терморегуляции, имитация течения вирусного заболевания.

ВВЕДЕНИЕ

Математическое моделирование является эффективным инструментом для исследования процессов, происходящих в организме человека, позволяющим, благодаря имитации исследовать его на уровне, недоступном для инвазивных методов.

Одним из основных свойств эволюционных систем есть адаптация – способность приспосабливаться к изменениям среды. Ярким примером эволюционной системы являются процессы, происходящие в организме человека при дыхании, кровообращении, теплообмене, иммунном отклике, поэтому эти системы можно представить как регулируемые динамические системы, а задачу определения регулирующих параметров при возмущении как задачу оптимального управления. Самоорганизация в таких моделях представлена классической задачей оптимального управления, в которой управляющие параметры можно выбирать из экспериментально определенных интервалов.

МАТЕМАТИЧЕСКАЯ МОДЕЛЬ ФСД

Сейчас одна из наиболее актуальных проблем медицины – это создание эффективных средств для борьбы с коронавирусной инфекцией SARS-CoV-2. В настоящее время на практике применяются нелецензированные препараты и экспериментальное лечение, хотя назначения терапий должны основываться на клинических исследованиях, подтверждающих эффективность того или иного препарата [1]. Поэтому представляется обоснованным применить имитационное

моделирование процесса течения заболевания и воздействия фармакологическими препаратами.

Для имитации гипоксического состояния, вызванного вирусом SARS-CoV-2 предлагается использовать интегрированную математическую модель функциональной системы дыхания и кровообращения, терморегуляции и иммунного ответа для прогнозирования течения вирусного заболевания.

В общем виде математическую модель функциональной системы дыхания можно представить в виде

$$\frac{dp_i^{(1)}}{d\tau} = \varphi(p_i^{(1)}, p_i^{(2)}, \eta_i, \dot{V}, Q, Q_{t_i}, G_{t_i}^{(1)}, q_{t_i}^{(1)}) \quad (1)$$

$$\frac{dp_i^{(2)}}{d\tau} = \psi(p_i^{(1)}, p_i^{(2)}, \eta_i, \dot{V}, Q, Q_{t_i}, G_{t_i}^{(2)}, q_{t_i}^{(2)}) \quad (2)$$

где функции φ и ψ детально описаны в [2, 3], \dot{V} – вентиляция, η – степень насыщения гемоглобина кислородом, Q – объемная скорость системного и Q_{t_i} – локальных кровотоков, $q_{t_i}^{(1)}$ – скорость потребления кислорода, $q_{t_i}^{(2)}$ – скорость выделения углекислого газа в i -ом тканевом резервуаре. Скорости $G_{t_i}^{(1)}$ потока кислорода из крови в ткань и $G_{t_i}^{(2)}$ углекислого газа из ткани в кровь. Активными механизмами саморегуляции в модели являются дыхательные мышцы, сердечные мышцы и гладкие мышцы сосудов, соответственно управляющими параметрами в динамической системе являются V , Q , Q_{t_i} , $i = \overline{1, m}$, которые определяются в результате решения задачи оптимального вывода возмущенной динамической системы в устойчивое равновесное состояние, характеризующееся соотношениями:

$$G_{t_i}^{(1)} - q_{t_i}^{(1)} = 0, G_{t_i}^{(2)} + q_{t_i}^{(2)} = 0, i = \overline{1, m}. \quad (3)$$

Оптимальными считаются такие значения управляющих параметров, которые обеспечивают минимум

$$I = \int_{t_0}^T \left(\rho_1 \sum_{t_i} \lambda_{t_i} (G_{t_i}^{(1)} - q_{t_i}^{(1)})^2 + \rho_2 \sum_{t_i} \lambda_{t_i} (G_{t_i}^{(2)} + q_{t_i}^{(2)})^2 \right) dt \quad (4)$$

при ограничениях $\dot{V}^{\min} \leq \dot{V} \leq \dot{V}^{\max}$, $Q^{\min} \leq Q \leq Q^{\max}$, $Q_{t_i}^{\min} \leq Q_{t_i} \leq Q_{t_i}^{\max}$, $\sum_{t_i} Q_{t_i} = Q$.

В (4) ρ_1, ρ_2 – коэффициенты чувствительности организма к нехватке кислорода и избытку углекислоты, λ_{t_i} характеризуют функционально-морфологические особенности тканевого региона.

МАТЕМАТИЧЕСКАЯ МОДЕЛЬ ИММУННОГО ОТКЛИКА

Динамика процесса инфекционного поражения организма представлена системой обыкновенных нелинейных дифференциальных уравнений с запаздыванием [4]. Рассмотрим одно из уравнений системы, а именно:

$$\frac{dm}{d\tau} = \sigma v(1 - m) - \mu_m, \quad (5)$$

где $m(\tau)$ – относительная характеристика пораженного органа. Патологическое состояние, развивающееся в организме при инфекционном поражении, можно рассматривать как возмущение при моделировании системы кровообращения. Тогда σ и μ_m в (5) – функции зависящие от Q_{t_i} . При рассмотрении совместного моделирования системы дыхания, кровообращения и иммунной системы и их регуляции, необходимо добавить в критерий качества регуляции в подынтегральное выражение член

$$\rho_{\eta_i} f_i^2(m(\tau), V(\tau)), \quad (6)$$

где ρ_{η_i} – коэффициент, характеризующий степень влияния типа моделируемого заболевания, на уровень газового гомеостаза. Функция $f_i(m, V)$ определяет степень поражения органа – мишени в текущий момент.

МАТЕМАТИЧЕСКАЯ МОДЕЛЬ ТЕРМОРЕГУЛЯЦИИ

Качество процесса регулирования теплообмена [5] оценивается по способности системы обеспечивать минимум функционала

$$J = \int_{\tau_0}^{\tau^*} \left[\sum_{t_i} \omega_{t_i} \theta_{t_i}^2(\tau) + \sum_{t_i} \omega_{t_i} (\mu_{t_i}(\tau) - \mu_{t_i}^N)^2 \right] d\tau, \quad (7)$$

где первое слагаемое характеризует нарушение теплового баланса во всех рассматриваемых тканевых регионах, второе – энергетические затраты организма. Здесь ω – коэффициенты чувствительности отдельных тканей к тепловому дисбалансу, ω – к дисбалансу и энергозатратам, μ_{t_i} – скорость теплопроизводства в мышцах. Система теплопроизводства в этой модели представляется как регулируемая динамическая система, целью регуляции является вывод возмущенной системы в некоторое равновесное состояние, при котором для всех тканевых регионов выполняется соотношение

$$\theta(\tau) = \mu_{t_i} - G(T(\tau)) - D_{t_i, t_{i-1}}(\tau) + D_{t_i, t_{i+1}}(\tau) = 0 \quad (8)$$

$G_{EV}(\tau)$ – испарение с поверхности кожи, $D_{t_i, t_{i-1}}(\tau)$, $D_{t_i, t_{i+1}}(\tau)$ – тепловые потоки, формирующие теплопередачу между соседними тканевыми регионами.

МАТЕМАТИЧЕСКАЯ МОДЕЛЬ

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ КОРРЕКЦИИ

Далее, в связи с тем, что вследствие поражения легких в организме развивается тяжелая гипоксия, представляется целесообразным для исследования возможного облегчения гипоксического состояния применить введение в организм антигипоксантов. Для этого описанная выше интегрированная модель дополняется уравнениями транспорта фармакологического препарата в организме в виде [6]. Предполагается, что наиболее эффективным является введение антигипоксанта внутривенно, хотя имеются возможности имитации респираторного, перорального и внутримышечного введения препарата. В этом случае динамика препарата f в смешанной венозной крови

$$\frac{dc_{f_v}}{d\tau} = \frac{1}{V_v} \left[\sum_{t_i} Q_{t_i} c_{f_{ct_i}} + Q_{t_{sh}} c_{f_a} - Q \cdot c_{f_v} \right], \quad (9)$$

где $c_{f_{ct_i}}$ – концентрация препарата в крови тканевых капилляров региона t_i , $c_{f_{t_i}}$ – концентрация препарата в тканевой жидкости региона t_i , Q, Q_{sh} – объемные скорости системного кровотока и кровотока при шунтировании легких.

Выводы

В настоящий момент разработка имеет лишь теоретический характер. Она базируется лишь на информации о клинической картине SARS-CoV-2 имеющейся в открытом доступе, а ее немного. Поэтому, естественно, модель требует дальнейшего уточнения при тесном сотрудничестве с медиками. Вместе с тем, имитация на модели развития инфекционного заболевания и связанного с ним гипоксического состояния, это один из возможных и достаточно эффективных инструментов для решения комплекса задач, связанных с поддержкой пациентов при острой гипоксической дыхательной и сердечной недостаточности, вызванной осложнениями при заболевании COVID-19 и разработке эффективных лекарственных средств.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- [1] Novel coronavirus (2019-nCoV) WHO/Europe. World Health Organization (9 March 2020). http://www.euro.who.int/en/health-topics/health-emergencies/novel-coronavirus-2019-ncov_old
- [2] Онопчук Ю.Н. Гомеостаз функциональной системы дыхания как результат внутрисистемного системно-средового информационного взаимодействия // Биомедицина. Единое информационное пространство. К.– 2001.
- [3] Аралова Н.И. Математические модели функциональной системы дыхания для решения прикладных задач медицины труда и спорта /Н.И.Аралова Saarbrücken: LAP LAMBERT Academic Publishing GmbH&Co, 2019.
- [4] Marchuk G.I., Mathematical model of antiviral immune response Theor. Biol., 1991. Vol. 151, № 1.
- [5] Лозийчук Н.Г. Математические модели и системы терморегуляции организма и их анализ // Кибернетика и системный анализ. – 1995. - № 4.
- [6] Ляшко Н.И. Фармакологическая коррекция состояния организма. Математическая модель и ее анализ // Компьютерная математика.- Изд. ИК НАНУ.- 2005.-№ 1.