

*Р.Д. Григорян, А.Г. Дегода, Т.В. Аксёнова, Е.А. Джуринский*

## СИМУЛЯТОР ФИЗИОЛОГИИ ЧЕЛОВЕКА В УСЛОВИЯХ ЭНЕРГЕТИЧЕСКОГО БАЛАНСА В КЛЕТКАХ

Для совместимых с IBM персональных компьютеров создан программный симулятор (ПС) комплексных физиологических систем (КФС), обеспечивающих баланс энергии в клетках человека. ПС основан на упрощенных математических моделях (УММ), описывающих статику. В УММ дифференциальные уравнения ранее созданной и опубликованной динамической модели заменены на алгебраические уравнения, описывающие пропорциональные зависимости между константами и переменными состояниями КФС. Разработанный на C<sup>++</sup> ПС предоставляет пользователю (физиологу) интерфейс, посредством которого выбираются разные комбинации констант и переменных состояний, задаются их значения для вычисления величины среднего артериального давления (САД). Многомерные уравнения содержат коэффициенты, характеризующие чувствительности переменных состояний к изменениям энергетического статуса организма. Заданием численных значений этих коэффициентов также можно имитировать разные статические физиологические режимы организма. Приведены примеры таких вычислений. ПС представляет собой удобную информационную технологию, дополняющую традиционные эмпирические методы в исследованиях физиологии человека.

Ключевые слова: математическая модель, энергетика, физиология, артериальное давление, информационная технология.

### Введение

Энергетика является одной из базовых детерминантов биохимических и физиологических процессов в живых клетках. В многоклеточных организмах, включая человеческий, существует множество эволюционно сложившихся механизмов, отслеживающих баланс производства и потребления энергии в каждой клетке. Однако физиология взаимодействия этих механизмов в условиях стохастических перемен скорости расхода энергии в огромном числе клеток исследована лишь весьма приближенно. Основной помехой на этом пути является ограниченность эмпирического метода: нет технологий, способных отслеживать макроскопические эффекты микроскопических сдвигов в каждой клетке. Многомасштабные (multiscale) модели были заявлены целью долгосрочного международного исследовательского проекта “Physiome” [1, 2], но до настоящего времени таких моделей нет [3]. Как оказалось, проблема состоит в отсутствии физиологической концепции восходящей интеграции характеристик генов в характеристики следующих – молекулярно-биологических, биохимических, биофи-

зических и физиологических уровней организации жизни.

Нами была предложена идеология преодоления этого препятствия на основе системного анализа основных закономерностей энергетически обусловленной физиологии. Опубликованы теория [4–9] и математические модели [10–14], позволяющие увязать физиологию органов и систем тела с энергетическим статусом и клеточной физиологией.

В основе моделирования лежит бинарная модель представления клеток, т. е. они поделены на два типа – один обеспечен энергией (молекулами АТФ), другой – испытывает ее нехватку. Все переменные в текущем физиологическом статусе организма вызваны клетками второго типа.

Специализированный программный симулятор “SimEnPhysiol” [12], созданный на основе этих моделей, передан специалистам Института физиологии им. А.А. Богомольца АН Украины. “SimEnPhysiol” имитирует динамику реагирования клеточных и многоклеточных физиологических механизмов человека на нехватку

енергии. Однако, эксплуатация этого симулятора выявила определенные сложности, связанные с трудностью ее верификации на всем диапазоне энергетических и физиологических перемен. Поэтому возникла необходимость в разработке упрощенной модели, способной охватить хотя бы статику в интервале перемен в условиях физиологической нормы. Такая модель и программный симулятор (ПС) созданы.

Цель публикации – описать: а) статическую модель (СМ) взаимоотношений между энергетическим статусом клеток и физиологией органов и систем тела; б) ПС для имитации этих взаимоотношений.

**Основные требования к статической модели: допущения и ограничения**

Поскольку СМ должна описывать статику в условиях физиологической нормы, мы ограничились рассмотрением лишь линейного диапазона функционирования каждого моделируемого компонента (клетки, специализированного органа).

Статика может наблюдаться в течение разного времени  $\tau$ . Согласно [4–7], условием статики является приблизительное равенство между средними скоростями синтеза  $v_{pC}(\tau)$  и расхода  $v_{cC}(\tau)$  во всех клетках. В нашей бинарной модели тела это требование сводится к соблюдению условия  $v_{cC}(\tau) \approx v_{pC}(\tau)$  в обоих виртуальных клетках.

Исходными уравнениями, из которых были выведены уравнения статики, являются дифференциальные уравнения, описанные в [10–14]. В этих уравнениях наряду с клеточными характеристиками присутствуют характеристики органного и организменного масштабов. Клеточные процессы привязаны к общей площади внутренних мембран митохондрий ( $S_{MC}(\tau)$ ), аэробной ( $v_{aC}(\tau)$ ) и анаэробной ( $v_{aaC}(\tau)$ ) скорости синтеза молекул АТФ. Учтено, что  $v_{pC}(t) = v_{aaC}(t) + v_{aC}(t)$ . Системные характеристики представлены

средним артериальным давлением ( $P_A(\tau)$ ), средним центральным венозным давлением ( $P_V(\tau)$ ), сердечным выбросом ( $Q(\tau)$ ), общим периферическим сопротивлением ( $R(\tau)$ ), скоростью легочной вентиляции ( $v_L(\tau)$ ), концентрациями глюкозы ( $C_{GB}(\tau)$ ) и кислорода ( $C_{OB}(\tau)$ ).

Полагая  $c_1 \div c_6$  константы для аппроксимации в общем нелинейных функций линейными, формальные отношения между явлениями клеточного и организменного масштабов можно представить как следующую систему уравнений:

$$v_{pC}(\tau) = v_{aaC}(\tau) + v_{aC}(\tau), \quad (1)$$

$$v_{aaC}(\tau) = c_6 \cdot Q(\tau)(1 + c_2 \cdot C_{GB}(\tau)), \quad (2)$$

$$v_{aC}(\tau) = v_1(\tau) + v_2(\tau) + v_3(\tau), \quad (3)$$

$$v_1(\tau) = c_3 \cdot S_{MC}(\tau), \quad (3')$$

$$v_2(\tau) = c_4 \cdot Q(\tau)(1 + c_5 \cdot v_L(\tau)), \quad (3'')$$

$$v_3(\tau) = c_1 \cdot Q(\tau)(1 + c_2 \cdot C_{GB}(\tau)), \quad (3''')$$

$$Q(\tau) = (P_A(\tau) - P_V(\tau)) / R(\tau), \quad (4)$$

$$Q(\tau) \approx P_A(\tau) / R(\tau).$$

Из уравнений (1)–(4) следует:

$$v_{pC}(\tau) = c_6 \cdot Q(\tau)(1 + c_2 \cdot C_{GB}(\tau)) + c_3 \cdot S_{MC}(\tau) + c_4 \cdot Q(\tau)(1 + c_5 \cdot v_L(\tau)) + c_1 \cdot Q(\tau)(1 + c_2 \cdot C_{GB}(\tau)).$$

Подставив в него  $Q(\tau) \approx P_A(\tau) / R(\tau)$ , получаем:

$$v_{pC}(\tau) \approx c_3 \cdot S_{MC}(\tau) + (1 + c_2 \cdot C_{GB}(\tau), \quad (5)$$

$$(c_1 + c_6) \cdot (1 + c_4 \cdot (1 + c_5 \cdot v_L(\tau))) \cdot \frac{P_A(\tau)}{R(\tau)}.$$

В уравнении (5) динамика функций  $S_{MC}(\tau)$  и  $C_{GB}(\tau)$  намного медленнее динамики функций  $v_L(\tau)$ ,  $P_A(\tau)$ ,  $R(\tau)$ . Поэтому на небольших интервалах времени можно полагать  $S_{MC}(\tau) = const$ ;  $C_{GB}(\tau) = const$ ;  $v_L(\tau) = const$ .

$$v_{pC}(\tau) \approx \gamma \cdot P_A(\tau) / R(\tau) + \mu, \quad (5')$$

где  $\gamma$  и  $\mu$  константы.

Уравнение (5') формально объясняет, почему при  $P_A(\tau) \approx const$ , изменения  $R(\tau)$  вызывают реципрокные изменения  $v_{pC}(\tau)$ .

Примем следующие обозначения:  $Y = v_{pC}(\tau)$ ;  $X_1 = S_{MC}(\tau)$ ;  $X_2 = C_{OB}(\tau)$ ;  $X_3 = C_{GB}(\tau)$ ;  $X_4 = v_L(\tau)$ ;  $X_5 = P_A(\tau)$ ;  $X_6 = R(\tau)$ . Тогда уравнение (5) примет вид:

$$Y \approx c_3 \cdot X_1 \cdot X_2 + (1 + c_2 \cdot X_3) \cdot (c_1 + c_6) + c_4 \cdot (1 + c_5 \cdot X_4) \cdot \frac{X_5}{X_6}. \quad (6)$$

Дифференцируя (6) по каждому из переменных  $X_1 \div X_6$ , определим функции чувствительности  $Y$  к изменениям каждой переменной:

$$\frac{\partial Y}{\partial X_1} \approx c_3 \cdot X_{c2} = \Omega_1,$$

$$\frac{\partial Y}{\partial X_2} \approx c_3 \cdot X_{c1} = \Omega_2,$$

$$\frac{\partial Y}{\partial X_3} \approx c_2 \cdot (c_1 + c_6) = \Omega_3,$$

$$\frac{\partial Y}{\partial X_4} \approx c_4 \cdot c_5 \cdot \frac{X_{c5}}{X_{c6}} = \Omega_4,$$

$$\frac{\partial Y}{\partial X_5} \approx c_4 \cdot (1 + c_5 \cdot X_{c4}) / X_{c6} = \Omega_5,$$

$$\frac{\partial Y}{\partial X_6} \approx -c_4 \cdot (1 + c_5 \cdot X_{c4}) \cdot X_{c5} / X_6^2 = \Omega_6 / X_6^2,$$

где  $X_{c1} \div X_{c6}$  константы, представляющие конкретные значения (например, в состоянии покоя) соответствующих переменных, а  $\Omega_1 \div \Omega_6$  – константы, зависящие от величин  $c_1 \div c_6$ .

Представленные функции чувствительностей показывают, что нелинейные эффекты в функции  $Y$  могут появляться лишь вследствие изменений  $X_6$ .

Формальный анализ уравнения (6) показывает, что:

- существуют как внутриклеточные, так и внеклеточные детерминанты текущего значения скорости продукции энергии в клетке (СПЭЖ);

- константа перед каждой переменной отражает ее текущий вклад в СПЭЖ;

- при данном значении производительности митохондрий скорость продукции энергии в клетке специфически чувствительна к изменениям концентраций глюкозы, кислорода, также как общей площади внутренних мембран митохондрий;

- поскольку гемоглобин является основным переносчиком кислорода, вклад легочной вентиляции в СПЭЖ находится в реципрокной зависимости от концентрации гемоглобина в крови;

- общая площадь клеточных митохондрий является независимым детерминантом скорости аэробного производства энергии. Поэтому,  $S_{MC}(\tau)$  необходимо отнести к основным переменным, изменения которых могут адаптировать клетку к долговременным энергетическим потребностям клетки.

### Сведения о программе

В первоначальном варианте для расчетов по приведенным выше уравнениям использовалась Excel. Однако это ока-

залась незручною для побудови графічних ілюстрацій. Тому була розроблена спеціальна програма на C++14 з використанням кроссплатформного фреймворка Qt5. Ця версія програми отримала назву "SimEnStatics".

Мова C++ була вибрана для забезпечення ефективного і гнучкого використання програмних і системних ресурсів комп'ютера. Комбінація C++ і Qt забезпечує переносимість програмного забезпечення на пристроях з різними операційними системами і апаратними можливостями. Також фреймворк Qt має багату бібліотеку користувацького інтерфейсу і, що важливо для даної програми, зручними інструментами для малювання двох- і тривимірних графіків. Для коректної роботи відображення графіків пристрій, на якому працює програма, повинен мати

відеоадаптер, який підтримує графічну специфікацію OpenGL 3.3+ і/або DirectX11+ (має вбудовану Direct3D). Це обмеження ніяк не перешкоджає роботі програми, а лише не зможе гарантувати, що на графіку не будуть з'являтися різні графічні артефакти, пов'язані з застарілими драйверами виробників відеоадаптерів.

Програма дозволяє вибирати спосіб відображення залежностей (двох- або тривимірний), вибирати один з доступних експериментів, задавати аргументи і коефіцієнти розрахунку. Після налаштування експерименту користувач має можливість зберегти його на диск для подальшого використання, і/або відобразити його на графіку. Вид користувацького інтерфейсу, орієнтованого на фізіолога, показано на рис. 1.

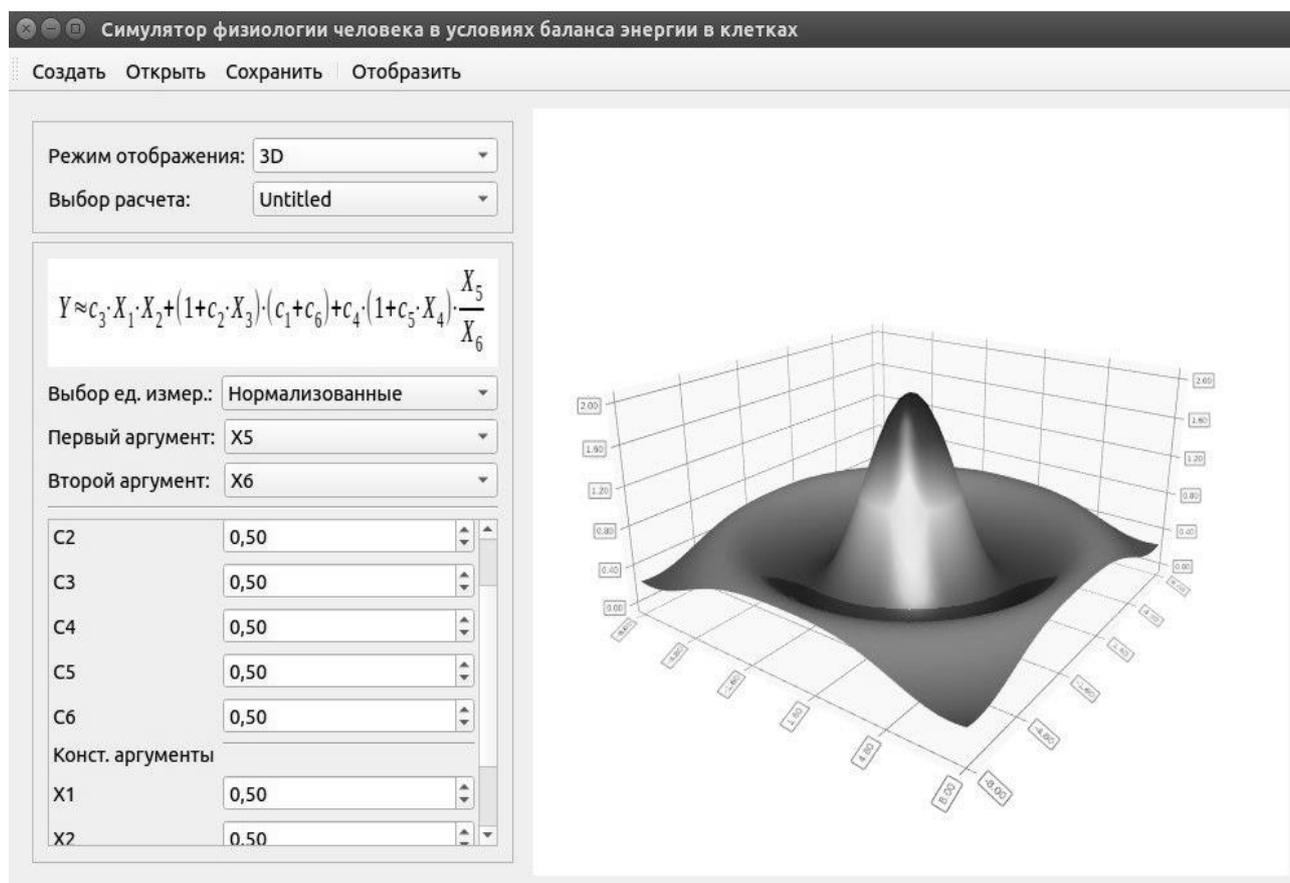


Рис. 1. Інтерфейс користувача. Показано випадок, коли вибрано тривимірну форму відображення графіків функцій

### Тестовые результаты симуляций

Прежде чем рассмотреть результаты тестовых симуляций отметим, что общий объем крови ( $V_s = 5300 \text{ cm}^3$ ) и численные значения параметров модели ССС соответствуют здоровому молодому мужчине массой тела 70 кг. Полагалось, что в норме частота сокращений сердца равна  $F = 60 \text{ min}^{-1}$ , среднее артериальное давление равно 94 мм рт. ст., (это соответствует пиковым значениям пульсового давления 120/80), общее периферическое сопротивление составляет 1 мм рт. ст. х сек/см<sup>3</sup>.

Вначале исследовались зависимости  $Y(X1, X2, X3, X4, X5)$  в предположении, что четыре из пяти аргументов зафиксированы, меняется только один аргумент. При этом также полагалось, что значения констант  $C1-C6$  известны. Пример симуляции зависимостей  $Y(X1), Y(X2), Y(X3), Y(X4), Y(X5)$  при заданных комбинациях констант  $C1-C6$  представлен на рис. 2.

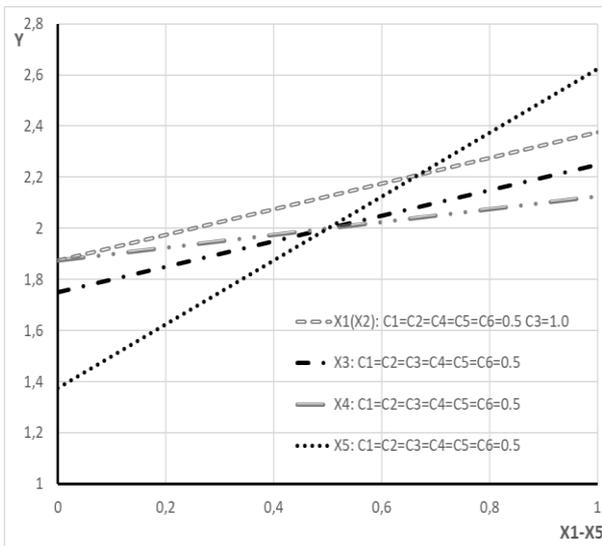


Рис. 2. Пример симуляции  $Y(X1), Y(X2), Y(X3), Y(X4), Y(X5)$  при заданных комбинациях констант  $C1-C6$

Как и следовало ожидать из уравнений нашей линейной модели, каждая из графиков функций  $Y(X1), Y(X2), Y(X3), Y(X4), Y(X5)$  представляет прямую. Угол наклона каждой прямой к оси абсцисс задается комбинацией констант  $C1-C6$ . Из-

менениями каждой из этих констант физиолог-исследователь наглядно представляет вклад данной константы (а за ней скрывается реальная биохимическая или биофизическая характеристика организма) в формировании стабильного уровня скорости синтеза молекул АТФ. Фактически, набор констант  $C1-C6$  характеризует индивида.

Особым образом влияет на функцию  $Y$  переменная  $X6$ . Графики зависимостей  $Y(X6)$  при трех разных произвольно выбранных комбинациях констант  $C1-C6$  показаны на рис. 3.

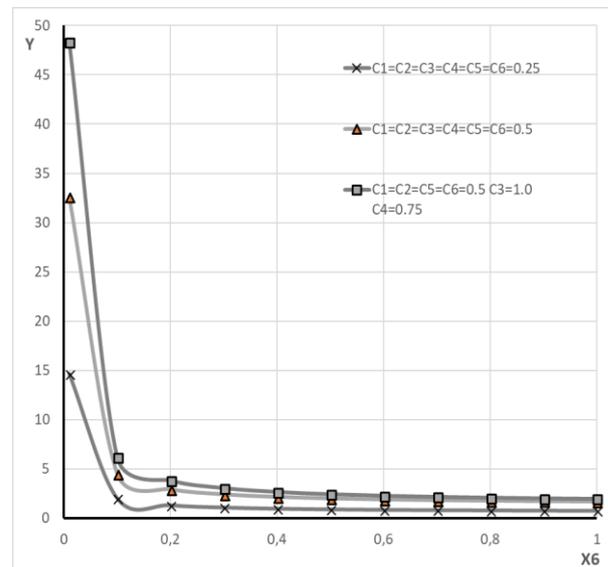


Рис. 3. Пример симуляции  $Y(X6)$  при трех разных произвольно выбранных комбинациях констант  $C1-C6$

Как видно из этого рисунка, графики нелинейные, близкие к гиперболе. Уменьшение аргумента  $X6$  при всех приведенных комбинациях  $C1-C6$  вызывает резкое и существенное увеличение скорости синтеза молекул АТФ. Анализ этих зависимостей для разных комбинаций значений констант  $C1-C6$  при конкретных физиологических возможностях ССС и других систем организма поможет исследователю оптимизировать энергетический режим организма.

Остановимся на одном аспекте исследований, отличающий возможности нашей модели от всех известных. Речь идет о потенциале отображения многомерных зависимостей артериального давления

от характеристик не только сердечно-сосудистой системы, но и от ассоциированных систем.

Как видно из формулы (6), функция содержит 12 аргументов. Хотя такую функцию графически изображать мы не можем, тем не менее в “SimEnStatics” пользователю предоставляется возможность исследований, в которых любые десять из указанных двенадцати аргументов фиксируются на произвольных значениях, а остальные два аргумента принимают значения во всем диапазоне возможных значений. На рис. 4 показано пример трехмерной картины для функции  $Y(X5, X6)$ . Как видно из этого графика, рост переменной  $X5$  уменьшает значение функции  $Y(X5, X6)$ .

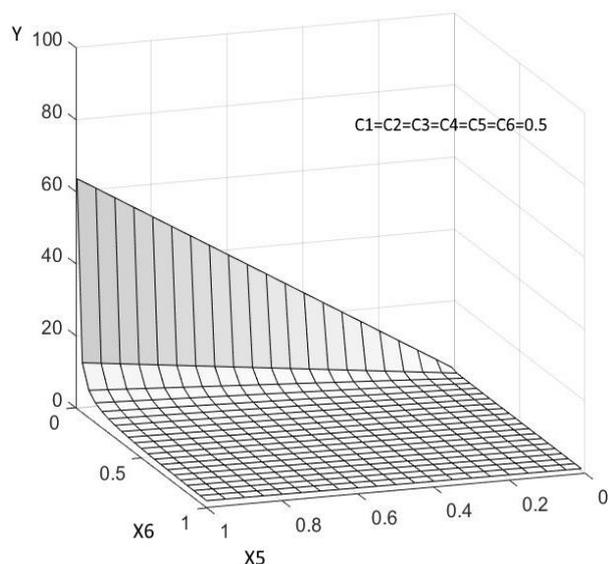


Рис. 4. Пример симуляции трехмерной зависимости  $Y(X5, X6)$

### Обсуждение результатов симуляций

В причинно-следственных отношениях между гемодинамикой, с одной стороны, и метаболизмом, и энергетикой клеток, с другой – есть неочевидные закономерности. Проблема в том, что методы эмпирической физиологии не позволяют выявлять эти закономерности. Незнание же этих неявных закономерностей ведет к неадекватной диагностике и неоптимальному лечению сложных патологий, прямо

или косвенно нарушающих метаболизм клеток.

Симулятор предоставляет новые возможности для физиологических исследований.

Как видно из рис. 2, зависимости  $Y(X1, X2, X3, X4, X5)$  линейные, хотя количественно отличны при разных комбинациях констант  $C1–C6$ . Единственная нелинейная зависимость имеет место для функции  $Y(X6)$ . Эта функция сильно чувствительна к изменениям значений констант  $C1–C6$  (рис. 3).

Результаты симуляций, не вошедшие в настоящую статью, станут предметом отдельной публикации для специалистов (физиологов и кардиологов).

### Выводы

Создана базовая математическая модель статических взаимоотношений между энергетикой клеток и общей физиологией систем жизнеобеспечения человека. Модель реализована в виде специализированного программного симулятора “SimEnStatics”. Он может применяться и как самостоятельный исследовательский инструмент физиолога, и в паре с ранее созданным программным симулятором динамических физиологических процессов “SimEnPhysiol” [12].

Планируется расширить возможности симулятора для исследований многомерных физиологических закономерностей, связывающих должные величины гемодинамики со значениями функциональной активности сопряженных систем жизнеобеспечения клеток. Расширенная версия “SimEnStatics” также включит в себя расчет функций чувствительностей для переменной, представляющей среднюю скорость синтеза молекул АТФ в организме человека к изменениям переменных  $(X1, X2, X3, X4, X5, X6)$ .

### Литература

1. Bassingthwaite J.B. Strategies for the Physioeme Project. Annals of Biomedical Engineering. 2000. N 28. P. 1043–1058.

2. Kohl P, Noble D. Systems biology and the virtual physiological human. *Mol Syst Biol.* 2009. N 5. P. 292–299.
3. <http://www.physiome.org/jsim/docs/overview.html>
4. Григорян Р.Д. Энергетическая концепция артериального давления. *Доповіді Нац. акад. наук України.* 2011. № 7. С. 148–155.
5. Grygoryan R.D. *The Energy Basis of Reversible Adaptation.* New York, USA: Nova Science, 2012. 253 p.
6. Григорян Р.Д., Лябах Е.Г. Артериальное давление: переосмысление. Киев: Ин-т прогр. систем НАНУ. *Академперіодика,* 2015. 434 с.
7. Григорян Р.Д. Парадигма «плавающего» артериального давления. Düsseldorf, Germany: *Palmarium Academic Publishing.* 2016. 417 p.
8. Grygoryan R.D. *The Optimal Circulation: Cells' Contribution to Arterial Pressure.* New York, USA: Nova Science. 2017. 279 p.
9. Григорян Р.Д., Сагач В.Ф. Концепція фізіологічних суперсистем: нова фаза інтегративної фізіології. *Фізіологічний журнал,* 2017. № 3. С. 169–180.
10. Григорян Р.Д., Лябах Е.Г., Лиссов П.Н., Дериев И.И., Аксенова Т.В. Моделирование энергетической мегасистемы человека. *Кибернетика и вычислительная техника.* 2013, Вып. 174. С. 90–98.
11. Григорян Р.Д., Аксенова Т.В., Дериев И.И. Программный симулятор реакций аэробной клетки на дисбаланс энергии. *Проблемы програмування.* 2014. № 1. С. 90–98.
12. Григорян Р.Д., Аксенова Т.В., Дегода А.Г. Компьютерный симулятор механизмов поддержания баланса энергии в клетках человека. *Кибернетика и вычислительная техника.* 2017. № 2 (188). С. 67–76.
13. Григорян Р.Д., Аксьонова Т.В. Моделирование борьбы механизмов организма с нестачею енергії в клітинах. *Вісник університету «Україна». Серія: Інформатика, обчислювальна техніка та кібернетика.* 2016. С. 91–99.
14. Григорян Р.Д., Аксенова Т.В., Дегода А.Г. Моделирование механизмов и гемодинамических эффектов гипертрофии сердца. *Кибернетика и вычислительная техника.* 2016. Вып. 184. С. 72–83.
2. Kohl P, Noble D. Systems biology and the virtual physiological human. *Mol Syst Biol.* 2009. N 5. P. 292–299.
3. <http://www.physiome.org/jsim/docs/overview.html>
4. Grygoryan R.D. Energy concept of arterial pressure. *Reports of the Nat. Acad. Sciences of Ukraine.* 2011. N 7. P. 148–155.
5. Grygoryan R.D. *The Energy Basis of Reversible Adaptation.* New York, USA: Nova Science, 2012. 253 p.
6. Grygoryan R.D., Lyabach E.G. Arterial pressure: rethinking. Kiev: Institute of Software Systems of the NASU. *Akademperiodika.* 2015. 434 p.
7. Grygoryan R.D. Paradigm of "floating" blood pressure. Düsseldorf, Germany: *Palmarium Academic Publishing.* 2016. 417 p.
8. Grygoryan R.D. *The Optimal Circulation: Cells' Contribution to Arterial Pressure.* New York, USA: Nova Science. 2017. 279 p.
9. Grygoryan R.D., Sagach V.F. The concept of physiological supersystems: a new stage of integrative physiology. *International J. of Physiol. And Pathophysiol.* 2018, 9(2): P. 169–180.
10. Grygoryan R.D., Lyabach E.G., Lissov P.N., Deriev I.I., Aksenova T.V. Modeling of the human energy megasystem. *Cybernetics and computer engineering.* 2013. Iss. 174. P. 90–98.
11. Grygoryan R.D., Aksenova T.V., Deriev I.I. Software simulator of aerobic cell reactions to energy imbalance. *Problems in programming.* 2014. N 1. P. 90–98.
12. Grygoryan R.D., Aksenova T.V., Degoda A.G. A computer simulator of mechanisms providing energy balance in human cells. *Cybernetics and computer engineering.* 2017. N 2 (188). P. 67–76.
13. Grygoryan R.D., Aksyonova T.V. Modeling fighting mechanisms of the body to the lack of energy in cells. *Bulletin of the University "Ukraine". Series: Information, Computing and Cybernetics technics.* 2016. P. 91–99.
14. Grygoryan R.D., Aksenova T.V., Degoda A.G. Modeling of mechanisms and hemodynamic effects of cardiac hypertrophy. *Cybernetics and computer engineering.* 2016. Iss. 184. P. 72–83.

## References

1. Bassingthwaight J.B. Strategies for the Physiome Project. *Annals of Biomedical Engineering.* 2000. N 28. P. 1043–1058.

Получено 11.09.2018

**Об авторах:**

*Григорян Рафик Давидович,*  
заведующий отделом,  
доктор биологических наук.  
Количество научных публикаций в  
украинских изданиях – 130.  
Количество научных публикаций в  
зарубежных изданиях – 40.  
Индекс Хирша – 8.  
<http://orcid.org/0000-0001-8762-733X>,

*Дегода Анна Григорьевна,*  
старший научный сотрудник,  
кандидат физико-математических наук.  
Количество научных публикаций в  
украинских изданиях – 10.  
Количество научных публикаций в  
зарубежных изданиях – 1.  
Индекс Хирша – 3.  
<http://orcid.org/0000-0001-6364-5568>,

*Аксёнова Татьяна Валериевна,*  
младший научный сотрудник.  
Количество научных публикаций  
в украинских изданиях – 14.

Количество научных публикаций в  
зарубежных изданиях – 1.  
Индекс Хирша – 3.  
<http://orcid.org/0000-0001-5046-2375>,

*Джурицкий Егор Антонович,*  
инженер-программист.  
Количество научных публикаций  
в украинских изданиях – 1.  
<http://orcid.org/0000-0002-1636-1447>.

**Место работы авторов:**

Институт программных систем  
НАН Украины,  
03187, Киев,  
проспект Академика Глушкова, 40.  
Тел.: (044) 526 5169.  
E-mail: [rgrygoryan@gmail.com](mailto:rgrygoryan@gmail.com),  
[anna@silverlinecrm.com](mailto:anna@silverlinecrm.com),  
[akstanya@ukr.net](mailto:akstanya@ukr.net),  
[y.a.dzhurynskyi@gmail.com](mailto:y.a.dzhurynskyi@gmail.com)