

МАТЕМАТИЧЕСКИЕ МОДЕЛИ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ СИСТЕМ ОРГАНИЗМА ДЛЯ ИМИТАЦИИ ТЕЧЕНИЯ ВИРУСНОГО ЗАБОЛЕВАНИЯ

Н.И. АРАЛОВА, Е.М. КЛЮЧКО*,
В.И. МАШКИН, И.В. МАШКИНА**

Институт кибернетики им.В.М. Глушкова НАН Украины,

*Национальный авиационный университет

**Киевский университет им. Б. Гринченко

Киев, Украина

[i.mashkina @kubg.edu.ua](mailto:i.mashkina@kubg.edu.ua)

***Аннотация.** Представлена математическая модель взаимосвязи и взаимовлияния функциональных систем организма для имитации течения вирусного заболевания, состоящая из математических моделей транспорта и массообмена респираторных газов, самоорганизации системы дыхания и кровообращения, теплообмена, иммунного отклика*

***Ключевые слова:** математическая модель системы дыхания; математическая модель иммунного отклика, математическая модель терморегуляции, имитация течения вирусного заболевания*

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 нелицензированные 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:

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

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

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

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:

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

$m(\tau)$ - 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

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

где первое слагаемое характеризует нарушение теплового баланса во всех рассматриваемых тканевых регионах, второе – энергетические затраты организма. Здесь ϖ - коэффициенты чувствительности

отдельных тканей к тепловому дисбалансу, ω - к дисбалансу и энергозатратам, μ_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

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

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

Заключение.

В настоящий момент разработка имеет лишь теоретический характер и 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 дыхательной и сердечной недостаточности, вызванной осложнениями при заболевании COVID-19

Литература

1. Комісаренко С.В. Світова коронавірусна криза. К.:ЛІАТ&К.2020. - 120 с.
2. Онопчук Ю.Н. Гомеостаз функциональной системы дыхания как результат внутрисистемного системно-средового информационного взаимодействия Биозомедицина. Единое информационное пространство .Киев.2001.С.59-104.
3. Aralova N.I., Klyuchko O.M., Mashkin V.I., Mashkina I.V., Semchyk, T. A. Integrated mathematical model for imitation of the course of viral disease and correction of the induced hypoxic state. *Biotechnologia Acta*. 2020. 13. 3. 30-44 DOI:10.15407/biotech13.03.030
4. Marchuk G.I., Mathematical model of antiviral immune response / G.I. Marchuk, R.V. Petrov, A.A. Romanyukha, G.A. Vocharov.. *J. Theor. Biol.*, 1991. Vol. 151, № 1. P. 1–40.
5. Лозийчук Н.Г. Математические модели и системы терморегуляции организма и их анализ / Н.Г. Лозийчук, Ю.Н. Онопчук // Кибернетика и системный анализ. – 1995. - № 4. – С. 152 – 160