

МАТЕМАТИЧЕСКОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ В БИОЛОГИИ И МЕДИЦИНЕ: СТАНОВЛЕНИЕ И РАЗВИТИЕ

А.Б. Котова, С.И. Кифоренко, В.М. Белов

*Международный научно-учебный центр информационных технологий
и систем НАН Украины и МОН Украины*

Рассмотрена предыстория возникновения и развития биологической кибернетики. Акцентируется внимание на роли математического моделирования и информационных технологий как средств создания «виртуальной реальности». Рассмотрена теоретическая и прикладная направленность математического моделирования как необходимого условия исследования и решения задач в биологии и медицине, дополняющего традиционные методы и позволяющего получать новые знания.

Розглянуто передумови виникнення і розвиток біологічної кібернетики. Звернуто увагу на роль математичного моделювання та інформаційних технологій як засобу створення «виртуальної реальності». Розглянуто теоретичну і прикладну спрямованість математичного моделювання як необхідної умови дослідження та вирішення завдань у біології та медицині, що доповнює традиційні методи і дозволяє одержати нові знання.

ВВЕДЕНИЕ

Анализ тенденций развития современного общества свидетельствует о все возрастающей роли математического моделирования как средства создания «виртуальной реальности», имитирующей реальные процессы различной природы и составляющей методологическую базу научных исследований для получения новых знаний. Использование методов математического моделирования, как основного метода исследования в биологии и медицине, получило активное распространение в связи с появлением биологической и медицинской кибернетики. Отметим, что математические модели для исследования биомедицинских систем составляют объект *биологической и медицинской кибернетики* и являются эффективным инструментом решения теоретических и прикладных задач.

Академик В.М. Глушков в свое время считал, что ввиду особой важности и специфических особенностей организма человека, и прежде всего его мозга, целесообразно выделить в особый раздел кибернетики кибернетику биологическую [1]. Академик Н.М. Амосов подчеркивал, что биологическая кибернетика — раздел кибернетики, изучающий законы хранения, переработки и передачи информации в биологических системах [2].

В 1962 г. в Академии наук Украины на базе Вычислительного центра был организован Институт кибернетики АН Украины. В этом же году в его структуре был создан отдел биокибернетики во главе с акад. Н.М. Амосовым, а также структурное подразделение, занимающееся проблемами применения математических и технических методов исследования биологических процессов, возглавляемое проф. Ю.Г. Антомоновым. Этот год можно считать началом развития биологической и медицинской кибернетики, а также

математического моделирования в биологии и медицине, как основного метода исследования. С самого начала возникновения кибернетики биологическая кибернетика составляла одно из самых важных и, несомненно, наиболее сложных научных направлений. Основная задача этого научного направления — выявление существующих качественно-количественных закономерностей процессов в живых организмах и лаконичное изложение их на языке математики [3]. Научное направление по разработке и применению математических и технических методов в биологии и медицине, которое возглавлял Ю.Г. Антомонов, характеризуется сочетанием теоретического подхода с прикладной направленностью.

Теоретический подход включает разработку:

— математических методов анализа первичных данных, информационных технологий моделирования функционирования биологических и медицинских систем;

— фундаментальных вопросов биомедкибернетики и биомед-информатики.

Прикладной аспект включает разработку:

— компьютерных систем диагностики, прогнозирования и управления состоянием здоровья в норме и при патологии;

— информационной технологии тестирования комплексного здоровья в целом и синтеза информационной оценки состояния здоровья — индекс здоровья.

Цель данной работы — рассмотреть теоретическую и прикладную направленность математического моделирования как необходимого условия исследования и решения задач в биологии и медицине, дополняющего традиционные методы.

МАТЕМАТИЧЕСКОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ КАК ИНСТРУМЕНТ ДЛЯ ТЕОРЕТИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ ЗАКОНОМЕРНОСТЕЙ ФУНКЦИОНИРОВАНИЯ ФИЗИОЛОГИЧЕСКИХ СИСТЕМ ЛЮБОГО УРОВНЯ ИЕРАРХИИ

В свое время Н.М. Амосов считал, что для того, чтобы повысить эффективность управления физиологическими системами любого уровня иерархии, необходимо углублять исследования не только традиционными методами, но и путем изучения количественных моделей, являющихся объектом кибернетики биологической [4]. Согласно определению, данного Ю.Г. Антомоновым [5], математические методы исследования биологических систем — это математические способы, применяемые для изучения биологических объектов, например методы классической и современной математики, модифицированные для адекватного описания биологических систем. Следует отметить, что выбор математического аппарата, адекватно отображающего работу биологической системы, является достаточно сложной проблемой и зависит от постановки задачи и цели исследования [6].

В каждом конкретном случае выбор адекватного математического аппарата зависит от свойств биосистем и биопроцессов, глубины отражения этих свойств и задач, которые должны решаться с помощью моделей. Таким

образом, метод математического моделирования является одним из основных методов, позволяющий изучать биологические системы и решать прикладные задачи путем построения математических моделей и их исследования. Понятно, что математическое моделирование имеет смысл, если модель адекватна исследуемому процессу, т.е. сохраняется между ними та или иная аналогия. Обычно математическая модель биосистемы — это идеальный объект, заменяющий и представляющий объект реальный. Затем проводится анализ этой модели и результаты анализа с определенной степенью осторожности переносятся на реальный объект. Модельный эксперимент, как средство исследования, дает возможность воспроизводить и изучать системы, прямой эксперимент над которыми затруднен или экономически невыгоден [7]. По сути, математическая модель выступает в качестве объекта для теоретического исследования, вскрытия закономерностей функционирования физиологических систем и организма человека в целом, т.е. для получения новых знаний о механизмах, закономерностях и принципах функционирования.

Наиболее адекватными математическими моделями для теоретического исследования являются структурно-функциональные, учитывающие взаимодействие физиологических параметров внутри биосистемы и отражающие единство структурных и функциональных особенностей исследуемого объекта. На некоторых примерах рассмотрим, какие знания о механизмах, закономерностях и принципах функционирования биосистем разного уровня иерархии помогают вскрывать такие модели.

Клеточный уровень — нервная клетка. Нервная клетка является структурной и функциональной единицей нервной системы. Системная функция нервной клетки — потенциал действия — отвечает сложности и организации среды и строится на промежуточных преобразованиях в процессе распространения постсинаптического потенциала по телу клетки. Система уравнений, решение которой описывает активность нервной клетки с учетом физико-химических закономерностей и структурных особенностей отдельных частей клетки позволила:

— теоретически объяснить наличие возбуждающих и тормозных синапсов на теле клетки;

— осознать общебиологический принцип единства структуры и функции и для нервной клетки дать его конкретизацию: пространственно-временная функциональная неоднородность клетки обеспечивается взаимодействием пространственно распределенных структурно-неоднородных синаптических образований со структурно-однородной мембраной клетки [8, 9].

Уровень физиологической системы — вестибулярный анализатор. Вестибулярный анализатор — это орган, информирующий об изменении характера движения и положения тела. Математические модели рецепторного аппарата вестибулярного анализатора описывают динамику изменения угла отклонения купулы и стереоцилий. Эти модели позволили провести качественное исследование ритмики рецепторных клеток в условиях нормальной весомости, а также исследование возможных нарушений в условиях измененной весомости. Так, в условиях невесомости упругие силы купулы и отолитов не компенсируются весом. Это приводит к

отклонению купулы в вертикальных полукружных каналах вверх без действия ускорения, к растяжению купулы горизонтальных каналов и прогибу вверх отолитов. Изменение начального положения рецепторов ведет к изменению ритмики рецепторных клеток и, в конечном счете, появлению у человека иллюзий [10].

Уровень организма — модель «обобщенной личности» (МОЛ). Синтезированная модель позволила провести исследование динамики психических качеств личности в онтогенезе методом математического моделирования.

Особую сложность при построении модели «обобщенной личности», представляла задача выбора элементов личности, которые составляют собственно «внутреннюю структуру» модели, как «...некое обобщение главных, определяющих личность психологических свойств, обязательно присущих всем людям» [11]. При выборе реального объекта-аналога МОЛ наиболее приемлемым для натурной верификации исходной гипотезы, решающим является такое системное взаимодействие среды и личности, при котором за сравнительно короткое время есть возможность наблюдать и оценивать существенные изменения в психических качествах личности. Для этой цели особенно благоприятен ранний детский возраст — важнейший этап становления и развития личности, взаимодействия генотипа и фенотипа [12]. Изучалось формирование «психологического скелета» детей на самых ранних этапах онтогенеза в процессе взаимодействия ребенка со средой. Основу психологического скелета составили совокупность опорных качеств, производных от основных инстинктов и «рабочих рефлексов», которые обеспечивают чувственную и деятельную мотивацию человека [13].

Методом математического моделирования вскрыта динамика всех основных характеристик личности ребенка в ходе лонгитюдного наблюдения за развитием и воспитанием одной и той же группы детей на интервале времени от десяти месяцев после рождения до десяти первых лет жизни. Анализ экспериментальных значений показателей восемнадцати психологических качеств личности «среднего» ребенка на наблюдаемом интервале времени позволил выявить динамические тенденции и сложную внутреннюю природу личностных характеристик. Показано, что каждое качество как психическая функция есть некая результирующая как минимум двух разнонаправленных процессов: с одной стороны, генотипической составляющей, а с другой — фенотипической составляющей и влияния среды [14].

Отметим, что немаловажную роль в решении сложных психологических задач могут внести нетрадиционные для психологии методы анализа экспериментальных данных, в частности, методы математического моделирования, использование которых повышает уровень обобщения и системности исследования и дает возможность получить новые знания.

МАТЕМАТИЧЕСКАЯ МОДЕЛЬ КАК ОБЪЕКТ ДЛЯ РЕШЕНИЯ ПРАКТИЧЕСКИХ ПРИЛОЖЕНИЙ БИОЛОГИЧЕСКИХ ЗАДАЧ: ДИАГНОСТИКИ, ПРОГНОЗИРОВАНИЯ, УПРАВЛЕНИЯ

Рассмотрим прикладную направленность математического моделирования, а саму модель — как объект для решения практических задач диагностики, прогнозирования и управления физиологическими системами (лечения). Так, задача диагностики состоит в определении динамики и степени отклонения исследуемого показателя от нормы (патология); задача прогнозирования состоит в предсказании динамики патологического процесса; задача управления аналогична задаче лечения и состоит в оптимальном сочетании лечебных факторов и воздействий с целью возврата организма к норме [15]. Для разработанных и разрабатываемых в настоящее время математических моделей биосистем характерной является различная степень адекватности прикладным задачам. Так, часть моделей может решать более эффективно задачи диагностики, другая — ориентирована для решения задач прогнозирования и управления. Наиболее универсальными математическими моделями с точки зрения решения прикладных задач являются модели, учитывающие физико-химические закономерности и структурные особенности исследуемой биосистемы. В качестве примеров математических моделей, как инструментов для решения прикладных задач рассмотрим задачу приспособления организма к повторяющимся воздействиям вредных химических факторов среды и задачу управления состоянием системы углеводного обмена.

Математическая теория приспособления организма к повторяющимся действиям вредных химических факторов среды как фундамент решения прикладных задач. Основу данной теории составляет теоретико-экспериментальный метод получения нового знания об адаптивной составляющей реакции организма на повторяющиеся действия химических веществ. Метод базируется на экспериментальных данных динамики биохимических показателей организма животных при однократном и повторяющемся действии химических веществ, синтезе математических моделей реакции на однократное воздействие, теоретического кумулятивного эффекта при повторяющемся действии и динамики адаптивной составляющей [16]. Данная теория является основой метода решения многих ключевых проблем профилактической токсикологии.

Математическая модель системы регуляции углеводного обмена как объект решения прикладных задач. Современные достижения компьютерных технологий позволяют привлечь математические модели, в которых закодирована в математических символах информация о состоянии соответствующих физиологических систем (в данном случае системы углеводного обмена), к синтезу систем поддержки принятия решений в медицине. Разработанный двухуровневый комплекс математических моделей, включающий так называемые максимальные модели, имитирующие реальный объект, и минимальные модели, учитывающие глюкозо-инсулиновые связи в организме. Синтезированные на упрощенных моделях алгоритмы требуют дальнейшей их проверки и адаптации к реальным

ситуациям. С целью доклинической проверки алгоритмов, полученных на упрощенных моделях, проводится имитационное исследование с использованием модели, имитирующей реальный объект — максимальная модель. На этой модели регистрируют измерения с заданной дискретностью, неточностью, наличием непредвиденных возмущений. По результатам этих измерений индивидуализируются параметры упрощенной модели.

Далее на эти две модели подаются входные функции, имитирующие режимы питания, физической нагрузки и корректирующей дозы инсулина на предстоящие сутки. По величине рассогласования решений этих моделей оценивается возможность использования минимальной модели для прогнозирования динамики уровня гликемии. Такая модель при условии, что рассогласование лежит в допустимых пределах, может быть использована для выбора необходимых управляющих воздействий, для отработки разных вариантов инсулинотерапии: диеты, которая содержит углеводы, и физических нагрузок. Рациональный выбор управляющих воздействий позволит выявить опасные ситуации и зоны риска, которые связаны с выходом регулируемой величины за зону допустимых значений, и исключить их из рассмотрения путем рационального выбора управляющих воздействий. Дальнейшая эффективность отработанной процедуры проверяется на максимальной модели.

Вычислительный эксперимент на двухуровневом комплексе дает возможность решить ряд методических и процедурных вопросов значительно быстрее и существенно дешевле. Особым преимуществом такого подхода является возможность многократных наблюдений на одном и том же объекте *in model*, что принципиально невозможно в исследованиях *in vivo*.

МАТЕМАТИЧЕСКОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ КАК ОСНОВА ИНФОРМАЦИОННОЙ ТЕХНОЛОГИИ НАУЧНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Биологическую и медицинскую кибернетику с ее многоаспектностью решаемых задач, со взаимосвязью предметных областей при решении задач, многообразием проблемных ситуаций невозможно представить вне *информационных и интеллектуальных информационных технологий*.

Информационные технологии в биологии и медицине это совокупность способов, методов и алгоритмов, которые базируются на особенностях информационных процессов в биосистемах, т.е. биологически и медицински верифицированный информационный продукт, который может быть применен для решения научных и прикладных задач в предметных областях биологии и медицины.

Интеллектуальные информационные технологии — это такие информационные технологии, в которых зафиксированы осознанные действия человека как отображение его интеллекта при исследовании и решении задач; это базовый класс прогрессивных информационных технологий, нацеленных на решение сложных задач, не реализуемых современными средствами; это высокие наукоемкие технологии, которые сложны в разработке, но просты в эксплуатации [17].

В последнее время существенную роль начинают играть *ИИТ в цифровом формате* как новый пласт технологий, который открывает новые возможности диагностики и лечения болезней в условиях территориальной разобщенности лечебных учреждений. Эффективность виртуальной консультации зависит от того, насколько успешно будут решены чисто технические проблемы и проблемы, связанные с человеческим фактором — способность восприятия виртуальной консультации. Проблема технического плана — это создание систем передачи, сохранения и отображения информационного продукта, которые включают аудио-, видео-, цветное мобильное видеоизображение через сетевую среду.

Последнее десятилетие характеризуется появлением класса новых информационных технологий — *образные информационные технологии*, базисной основой которых является образное восприятие физиологических сигналов, как детектора состояния «норма — патология» исследуемых физиологических систем. Образные информационные технологии составили основу создания отечественных конкурентно способных устройств цифровой медицины широкого назначения, ориентированных на поддержку принятия решений при диагностике и лечении социально значимых заболеваний, которые представляют элементы мобильной интеллектуальной среды.

При этом отметим, что существенная роль в современных информационных технологиях принадлежит математическим моделям различного уровня сложности, как основному инструменту для решения задач количественного оценивания состояния, ситуационного прогнозирования и управления. За счет включения моделирующих комплексов в информационные системы предоставляется возможность расширения их функциональных особенностей, открывающих технологические варианты для проведения научных исследований, получения новых знаний, а также дополнительных услуг пользователям при решении различных прикладных задач. Отметим, что информационные технологии, по сути, способствуют систематизации подачи знаний, созданию логических и вычислительных способов для решения задач, установлению закономерностей из первичных информационных массивов, построению эффективно реализованных теорий, медицинских информационных и биотехнических систем.

ВЫВОДЫ

В контексте современного представления уровня научных исследований биомедицинская отрасль знаний характеризуется интенсивным ростом роли ИТ в биологических исследованиях, теоретической и практической медицине, здравоохранении. Возможности использования методологии математического моделирования оказались далеко не исчерпанными. Включение математических моделей в информационные системы различных сфер деятельности расширяют возможности информационных технологий.

Использование современных методов исследования в биологии и медицине, которые опосредованно через математические модели за счет теоретико-алгоритмических методов исследования первичных

информационных массивов, методов и способов унификации разнокачественных медико-биологических натуральных данных, логико-эвристических методов дают возможность получить новые, скрытые от прямого наблюдения сведения про объект исследования. Полученные новые знания отображают закономерности динамики функционирования биологических и медицинских систем в количественном виде, что дает возможность решать ряд теоретико-практических задач, связанных с диагностикой, прогнозированием и управлением исследуемого процесса.

Эволюционное развитие технологической базы исследований в биомедицинской сфере, использующие методологию математического моделирования, позволило на новом теоретико-алгоритмическом уровне познавать и осознавать процессы биомедицинской направленности и решать практические задачи медицины.

1. Глушков В.М. Кибернетика / В.М. Глушков // Энциклопедия кибернетики. Т. 1. — К. : УСЭ, 1974. — С. 440–445.
Glushkov V.M. Cybernetik. *Encyclopedia of Cybernetik*. Vol.1. Kiev: Gl. Red. USE, 1974, pp. 440–445.
2. Амосов Н.М. Регуляция систем организма / Н.М. Амосов // Энциклопедия кибернетики. Т. 2. — К. : УСЭ, 1974, — С. 280–284.
Amosov N.M. Regulation of body systems. *Encyclopedia of Cybernetik*. Vol. 2. Kiev: Gl. Red. USE, 1974, pp. 280–284.
3. Антомонов Ю.Г. Биологических систем математическое моделирование. / Ю.Г. Антомонов // Энциклопедия кибернетики. Т. 1. — 1974. — С. 160–161.
Antomonov Yu.G. Mathematical modeling of biological systems. *Encyclopedia of Cybernetics*. Vol. 1. Kiev: Gl. Red. USE, 1974, pp. 160–161.
4. Амосов Н.М. Биологические системы / Н.М. Амосов // Энциклопедия кибернетики. Т. 1. — К. : УСЭ, 1974. — С. 156–159.
Amosov N.M. Biological systems. *Encyclopedia of Cybernetics*. Vol. 1. Kiev: Gl. Red. USE, 1974, pp. 156–159.
5. Антомонов Ю.Г. Биологических исследований математические методы / Ю.Г. Антомонов // Энциклопедия кибернетики. Т. 1. — К. : УСЭ, 1974. — С. 159–160.
Antomonov Yu.G. Biological studies mathematical methods. *Encyclopedia of Cybernetics*. Vol. 1. Kiev: Gl. Red. USE, 1974, pp. 159–160.
6. Інформаційні технології в біології та медицині / В.І. Гриценко, А.Б. Котова, М.І. Вовк, С.І. Кіфоренко, В.М. Белов. — К. : Наук. думка, 2007. — 382 с.
Gritsenko V.I., Kotova A.B., Wovk M.I., Kiforenko S.I., Belov V.M. Information technology in biology and medicine. Kyiv: Nauk. dumka, 2007. 382 p.
7. Антомонов Ю.Г. Моделирование системы «человек — машина» / Ю.Г. Антомонов, В.Е. Кабыкин, В.В. Павлов // Энциклопедия кибернетики. Т. 2. — К. : УСЭ, 1974. — С. 37–38.
Antomonov Yu.G., Kabikin V.E., Pavlov V.V. Simulation system "man — machine". *Encyclopedia of Cybernetics*. Vol. 2. Kiev: Gl. Red. USE, 1974, pp. 37–38.
8. Котова А.Б. Структурно-функциональное единство клетки / А.Б. Котова. — К. : Наук. думка, 1973. — 93 с.
Kotova A.B. Structural and functional Unity cells. Kiev: Nauk. dumka, 1973. 93 p.
9. Антомонов Ю.Г. Введение в структурно-функциональную теорию нервной клетки / Ю.Г. Антомонов, А.Б. Котова. — К. : Наук. думка, 1976. — 264 с.
Antomonov Yu.G., Kotova A.B. Introduction to structural theory funktsyonalnuyu nervous cells. Kiev: Nauk. dumka, 1976. 264 p.
10. Антомонов Ю.Г. Моделирование вестибулярного анализатора / Ю.Г. Антомонов, А.Б. Котова, О.Г. Пустовойт // Энциклопедия кибернетики. Т. 2. — К. : УСЭ, 1974. — С.27–28.

- Antomonov Yu.G., Kotova A.B., Pustovoit O.G. Modeling of the vestibular analyzer. *Encyclopedia of Cybernetics*. Vol 2. Kiev: Gl. Red. USE, 1974, pp. 27–28.
11. Щепанський Я. Елементарні поняття соціології // Я. Щепанський. — М. : Прогрес, 1969. — С. 51–69.
Yan Tshapanckii. Elementary concepts of sociology. Moscow: Progress, 1969, pp. 51–69.
12. Wilson E.O. On human nature. Cambridge, Mass.: Harvard University Press, 1978. 260 p.
13. Амосов Н.М. Здоровье и счастье ребенка. / Н.М. Амосов — М. : Знание (психологическая серия), 1979. — № 12. — 95 с.
Amosov N.M. Health and happiness of the child. Moscow: Znanie (psychological Series), 1979, no. 12, 95 p.
14. Белов В.М., Котова А.Б. Исследование динамики онтогенеза психических качеств личности методом математического моделирования / В.М. Белов, А.Б. Котова // Кибернетика и выч. техника. — 1998. — Вып. 118. — С.22–27.
Belov V.M., Kotova A.B. Study of the dynamics of ontogeny mental qualities of personality by mathematical modeling. *Cybernetics and Computer Engineering*, 1998, issue 118, pp. 22–27.
15. Методы математической биологии. Кн. 1. Общие методы анализа биологических систем /под ред. Н.Н. Любимова. — К. : Вища школа, 1980. — 240 с.
Methods of Mathematical Biology. Book 1. Common methods for analysis of biological systems (Ed.: N.N. Lyubimov). Kiev: Visha Shkola, 1980. 240 p.
16. Антомонов Ю. Приложна биокибернетика / Ю. Антомонов, Т. Попов, А. Котова. — София : Медицина и физкультура, — 1978. — 43 с.
Antomonov Yu.G., Kotova A.B. Prilojna biocybernetics. Sofia: Medical and fizkultura, 1978. 43 p.
17. Гриценко В.И. Введение в архитектуру информационного пространства / В.И. Гриценко, М.И. Вовк, А.Б. Котова. — К. : Наук. думка, 2003. — 168 с.
Gritsenko V.I., Wovk M.I., Kotova A.B., Introduction to the architecture of the information space. Kiev: Nauk. Dumka, 2003. 168 p.

Получено 02.10.2013