

УДК 57-7:57:61

Д.В. Соломенцев, А.П. Шуляк, канд. техн. наук

## Моделирование приспособительных реакций и варианты применения структурно-функциональных моделей в медицинских исследованиях

Выделены основные типы задач медицинских исследований, постановка и решение которых основывается на применении структурно-функциональных моделей формирования приспособительных реакций биосистемы в сочетании с одной из возможных градаций таких реакций по степени патологичности. Представлен вариант реализации одной из таких моделей. Проиллюстрирована варибельность имитируемых параметров состояния в ходе адаптационных процессов.

Major types of medical research problems are examined having statements and solutions based on the use of structure functional models, which form adaptive responses of biosystem along with one of possible gradations of these responses according to the degree of their pathological state. A version of the implementation of one of these models is proposed. Variability of simulated state parameters during the adaptation processes is illustrated. A version of the implementation of one of these models is illustrated. Also variability of simulated parameters of the state during the adaptation processes was illustrated.

### Введение

В данной статье используется понятие биосистемы [1], под которым могут подразумеваться организм пациента в целом, его отдельные подсистемы. Для них свойственны сложная иерархия, относительная автономность систем очередного, более глубокого уровня, обращение младших подсистем к старшим своим обобщенным показателем (сигналом) при функционировании, наличие входа и выхода. По входу идет восприятие внешних воздействий. На выходе – проявление функционирования системы, отражающее её состояние. Приспособительные реакции – ответ на внешние воздействия, проявление процесса адаптации.

Биосистемы открыты к внешним воздействиям, что принципиально необходимо для их существования, как необходимы ответные реакции для самосохранения.

Структурно-функциональное моделирование приспособительных реакций биосистем позволяет повысить диагностическую значимость

результатов анализа наблюдений воздействий и возникающих реакций.

### 1. Приспособительные реакции биосистем, их диагностическая значимость и разновидности моделей

Одна из особенностей биосистем – наличие у них механизмов поддержания стабильности своего собственного состояния. Внешними системами это воспринимается как стабильность некоторого описывающего биосистему параметра при возмущающих воздействиях извне или изнутри.

Характерное, типичное во многих случаях поведение биосистемы в подобных случаях отражено на рисунке 1.

В ответ на воздействие  $x(t)$ , которое в приведенном примере с течением времени неизменно, начиная с момента  $t = 0$ , система отвечает адаптационным процессом, так называемой приспособительной реакцией, внешним проявлением которой является унимодальное поведение  $y(t)$  параметра состояния этой биосистемы. Примерно такой отклик дает в среднем частота пульса пациента при воздействии тестовой физической нагрузки. Множество других примеров [1] предлагают разные разделы медицины. В дальнейшем не столь важно, какая конкретно рассматривается биосистема и в каких единицах измеряется реакция. Важен типичный характер изменения  $y(t)$ .

Показательно, что на воздействие система отвечает уходом на некоторое время от равновесного состояния, затем происходит плавный возврат к нему и последующая стабилизация на исходном уровне – и, что важно, стабилизация завершается даже при условии продолжения воздействия внешней нагрузки, как это показано на рисунке. Правда, конечный уровень не всегда совпадает с исходным, но он становится и в дальнейшем остается стабильным.

Возможности биосистем оказывать противодействие дестабилизирующим факторам, их способность поддерживать стабильность собственного состояния зависят от того, на сколько они здоровы, в каком состоянии находятся их регуляторные механизмы. Возникновение в

биосистеме патологических состояний, патологические изменения (в элементах и их взаимодействии) во многих случаях изменяют ход приспособительных реакций, что выражается в изменении формы, интенсивности и длительности переходного процесса на выходе системы.

Замечено, что подобные изменения в поведении параметров состояния биосистем во время протекания приспособительных реакций являются диагностически значимыми. Ослабление приспособительных возможностей системы сопровождается типичными изменениями реакций (при одних и тех же воздействиях), которые объяснимы сутью патологий. Поэтому удается построить некоторую градацию откликов биосистем по степени их патологичности и осуществлять в дальнейшем классификацию самих наблюдаемых систем по тому же самому критерию, что важно в диагностике, оценке результативности лечения, отдыха, в осуществлении мониторинга состояния пациентов и т.п.

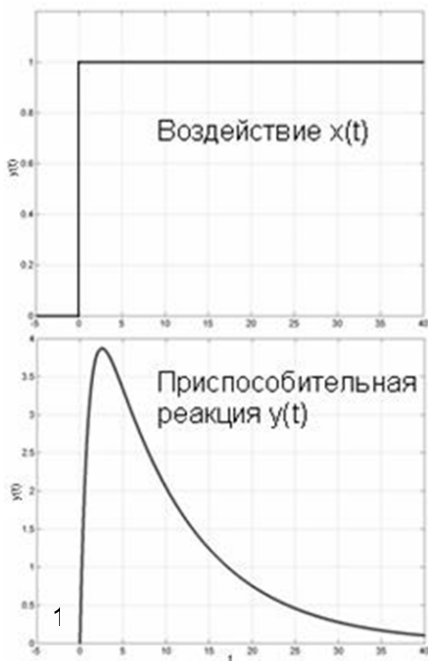


Рис. 1. Проявление приспособительной реакции

Пример подобной градации [1] отражен на рисунке 2, где представлены возможные варианты изменения параметра состояния  $y(t)$  биосистемы при протекании приспособительной реакции. Условный, предполагаемый здесь “уровень нормы” составляет 1.3. Выделены классы: норма (1), адаптация (2), компенсация (3), репарация (4), патология (5). С увеличением их номера степень патологичности хода реакции возрастает. Формальное определение принадлежности кривой каждому такому классу позволяет строить алгоритмы классификации и давать заключения об улучшении, ухудшении

или сохранения состояния биосистем в ходе их наблюдения.

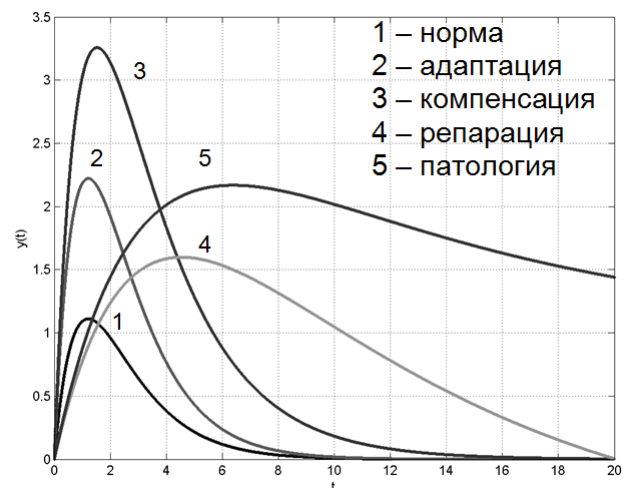


Рис. 2. Вариант градации откликов биосистемы

Представленную классификацию можно перенести и в другие координаты – рассматривать распределение вероятностей разных значений параметра  $y(t)$  в ходе реакций (рисунок 3).

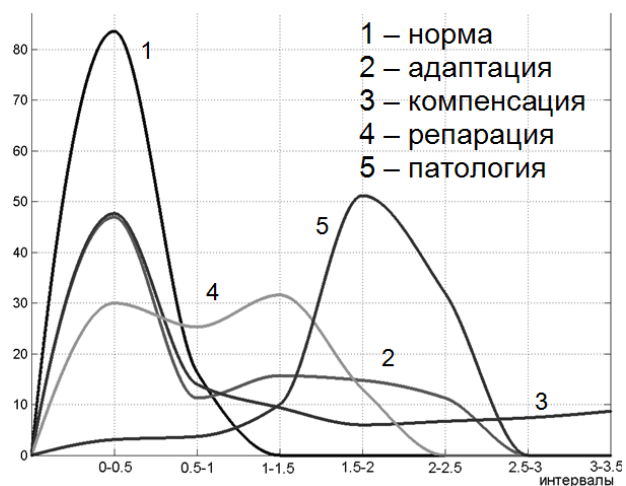


Рис. 3. Распределение вероятностей  $y(t)$

Подобное преобразование делает сопоставимыми на первый взгляд разные критерии классификации уровня патологичности биопроцессов, позволяет переносить представление опыта диагностики (данных статистики) из одних систем отсчета в другие, а также сравнивать результаты по одному и тому же случаю, полученные по разным методикам.

Количество классов в рассмотренной градации может быть изменено. При этом, например, их увеличение позволяет перейти к более детальному анализу изменений приспособительных возможностей биосистемы, что полезно при оценке динамики процессов выздоровления, особенно медленно текущих, или выявлении негативных тенденций на ранних стадиях.

Характерное поведение  $y(t)$  выходного параметра каждой конкретной биосистемы для

разных представленных выше классов выявляется эмпирически – по результатам измерений указанных реакций например, при обследовании определенных групп больных. Имея достаточный объем такой статистики можно обучить распознающую систему (обучение с учителем) классификации указанных процессов по степени их патологичности в соответствии с выбранной градацией. Такую задачу классификации можно перенести также в пространство параметров  $(a_1, \dots, a_n)$  некоторого формирователя биопроцесса (рисунок 4) – преобразователя входного воздействия  $x(t)$  в реакцию  $y(t)$ . Здесь представлен некоторой функциональной моделью  $F[a_1, \dots, a_n; x(t)]$ . Это могут быть полиномиальные и иные выражения, описывающие связь вход-выход, переходные характеристики (реакции на единичные ступенчатые воздействия) и др.

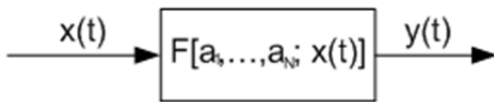


Рис. 4. Функциональная модель

Указанные модели можно использовать как имитаторы реакций  $y(t)$  при разных значениях констант в выражениях (или уравнениях) осуществляемых преобразований, а полученные реакции затем подвергать классификации упомянутыми алгоритмами. Таким образом при некотором стандартном тестовом воздействии  $x(t)$  каждая точка  $(a_1, \dots, a_n)$  пространства параметров может быть отмечена номером соответствующего класса патологичности. Знание подобных областей (зон) в пространстве параметров для каждого по патологичности класса создает удобство в оценке качества конкретной приспособительной реакции по положению изображающей точки на подобной карте. Показательной может быть также эволюция такого положения с течением времени в связи с предпринимаемыми лечением, реабилитацией, воздействием экстремальных условий, изменением климата и т.д.

Более широкие возможности для проведения медицинских исследований предоставляет применение структурно-функциональных моделей формирования биопроцессов.

## 2. Структурно-функциональные модели биосистем и задачи медицинских исследований, построенные на их применении

В отличие от предыдущего случая функциональной модели, описание преобразования

входного воздействия в приспособительную реакцию здесь распределяется по внутренним элементам преобразователя, соединенным в некоторую структуру. Пример [1] представлен на рисунке 5.

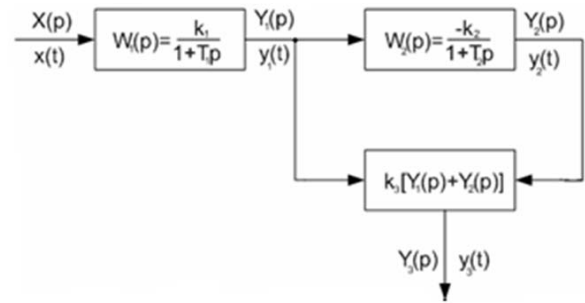


Рис. 5. Структурно-функциональная модель

Основных преимуществ в сравнении с функциональными моделями здесь два. Во-первых, каждый элемент модели предполагает соответствующий функциональный прототип (элемент) реальной биосистемы. Благодаря этому переход биосистемы в класс более высокой патологичности удастся соотнести с изменением конкретных параметров модели. Становится ясно, какие изменения и каких параметров вызвали ухудшение состояния системы, в каком ее функциональном элементе (и реальном прототипе блока модели) сокрыта проблема снижения возможностей регуляторного механизма. Таким образом, только что в самом общем виде представлена исследовательская задача 1, постановка и решение которой оказываются возможными благодаря использованию структурно-функциональной модели формирования биопроцессов в сочетании с градацией приспособительных реакций по их патологичности.

Во-вторых, относительно простая модель, подобная представленной на рисунке 5, открывает доступ к наблюдению “внутренних” процессов биосистемы (здесь – это  $y_1(t)$ ,  $y_2(t)$ ), т.е. тех процессов, прямого доступа к измерению которых просто нет или он требует специальных средств или он травматичен для пациента и сопряжен с заметным риском для его здоровья. При подобных моделях указанное может быть сделано только по данным наблюдения на входе и на выходе биосистемы в целом, что отображено на рисунке 6. Автор [1] называет это возможностью своего рода “рентгена”. В приведенном примере показателен случай второго звена (и соответствующего биологического прототипа), для которого нет доступа ни к входу, ни к выходу. Тем не менее, соответствующие процессы  $y_2(t)$  могут быть визуализированы и подвергнуты анализу. Ненаблюдаемый напрямую процесс на выходе звена 1 также

становиться доступным. Это второй вид задач (задача 2), который базируется на применении структурно-функциональных моделей. Способ получения результатов в данном случае достаточно прост. Вначале по наблюдениям на входе ( $x(t)$ ) и выходе ( $y_3(t)$ ) производится параметрическая идентификация приведенной модели. Здесь рассчитываются параметры ( $k_1, k_2, k_3, T_1, T_2$ ). Затем известным способом имитируется преобразование воздействия  $x(t)$  в процессы  $y_1(t), y_2(t)$  – в соответствии с передаточными характеристиками звеньев, изображенной схемой их соединения и теми значениями параметров, которые упомянуты. Особенность состоит в том, что используются алгоритмы, минимизирующие влияние погрешностей измерений.



Рис. 6. Возможность наблюдения  $y_1(t)$  и  $y_2(t)$

Есть еще одна возможность, которую создает для медицинских исследований структурно-функциональная модель приведенного типа. Это пересчет выходного процесса биосистемы (здесь  $y_3(t)$ ) во входное воздействие (рисунок 7). Задача восстановления нагрузки (задача 3), которая воздействовала на биосистему, по результатам регистрации изменений ее состояния (при известных параметрах модели) может иметь самостоятельное значение, например, при проведении объективного контроля. В свою очередь, сама параметрическая настройка модели может быть реализована по данным предварительного тестирования. Обратим внимание на то, что здесь на графике  $y_3(t)$  совмещено две приспособительных реакции: первая – на включение нагрузки и вторая – на ее снятие. Подобное сочетание также может привести к унимодальному процессу.

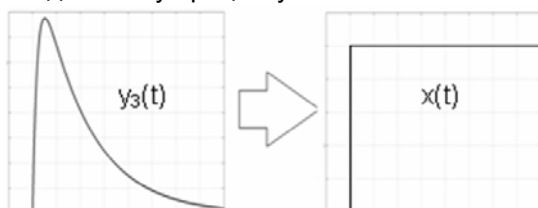


Рис. 7. Задача восстановления нагрузки

Возможная иная направленность того же самого обратного преобразования – приведение, так сказать, к общему знаменателю нагрузок разной природы, оказывающих действие на рассматриваемую биосистему (задача 4). Имеются в виду нагрузки физические (разного рода – бег, ходьба, профессиональные действия разного типа), а также умственные, эмоциональные (включая известные всем стрессы – ДТП, экзамен, госпитализация и т.д.) или скачки метеоусловий, магнитные бури и т.д. Таким образом применение всё тех же структурно-функциональных моделей дает возможность обосновать системы эквивалентных нагрузок. Такие системы могут быть индивидуализированы и нести на себе отпечаток особенностей каждой конкретной биосистемы.

Множество указанных моделей биосистем, например, сердечно-сосудистых, настроенных на конкретных пациентов могло бы быть важным инструментом при мониторинге больных хроническими заболеваниями. Наблюдение и прогноз внешних условий, имитация на моделях ожидаемых приспособительных реакций, определение класса их патологичности, оценка возникающих рисков и выделение групп риска, могли бы быть в основе планирования необходимых превентивных действий по отношению к подконтрольным пациентам – выдачи предупреждений о необходимости некоторых ограничений режима, рекомендаций о применении медикаментозных средств и т.д. Такой мониторинг пациентов “вслепую” (задача 5) по данным гидрометцентров мог бы быть важным дополнением систем реального телемониторинга больных.

Выделим еще один тип задач (задача 6), связанных всё с тем же комплексом структурно-функциональная модель – градация приспособительных реакций по патологичности. Имеется в виду использование модели, настроенной на конкретную биосистему (конкретный организм), для выбора рационального режима нагрузок и отдыха. Результативность применения модели с указанной целью иллюстрирует хотя бы рисунок 8. И если первый случай (слева) отвечает нагрузке  $x(t)$ , соответствующей “норме” – по виду приспособительной реакции, то следующий (справа) – уже на втором входном импульсе указывает на класс “адаптация”, т.е. повышение уровня патологичности биопроцесса.

Таким образом, выделено шесть различных вариантов задач с применением структурно-функциональных моделей в медицинских исследованиях. Использование подобных моделей позволяет построить более широкий круг исследований, чем в случае моделей чисто

функциональных. Структурно-функциональное моделирование более плодотворно в решении исследовательских вопросов. Однако потенциал применения указанных моделей ещё далеко не полностью реализован.

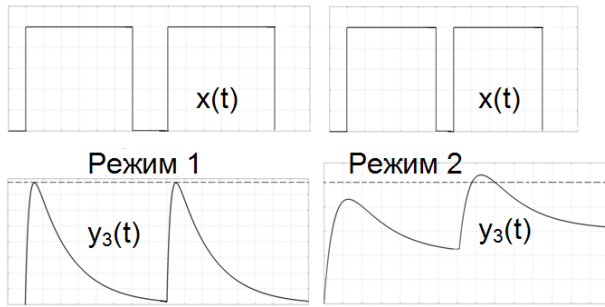


Рис. 8. Градация по патологичности

Ниже обсуждаются содержание необходимой практической работы по компьютерной реализации структурно-функциональных моделей, а также возможности варьирования имитируемых с их помощью приспособительных реакций биосистем.

### 3. Вариант реализации структурно-функциональной модели биосистем и варьирование имитируемых приспособительных реакций

С указанной целью рассматривается конкретная модель, приведенная в [1] в качестве одного из наиболее простых, но достаточно адекватных описаний для многих исследовательских задач. Схема такой модели (с передаточными характеристиками звеньев) была представлена на рисунке 5. Она описывает процесс имитации приспособительной реакции биосистемы как преобразования входного воздействия  $x(t)$  на эту систему в отклик  $y_3(t)$ . Обоснование (выбор) структуры модели, характеристик её элементов (блоков) здесь не обсуждается. Главное внимание уделяется её реализации в среде MATLAB, необходимым дополнительным данным, а также возможностями варьирования имитируемых адаптационных процессов.

Исходим из того, что по требованиям исследователя интерес могут представлять в том

числе внутренние процессы  $y_1(t)$  и  $y_2(t)$ , описываемые моделью, но недоступные для прямого наблюдения (задача 2 – рисунок 6). В связи с этим, в качестве исходных для моделирования целесообразно полагать два варианта фактически одной и той же схемы: первый дан на рисунке 5, а второй, двухканальный отражен на рисунке 9.

Схемы эквивалентны и на это указывают их одинаковые результирующие передаточные характеристики. Однако, если в первом случае возникает возможность получить лишь  $y_3(t)$ , то во втором – как  $y_1(t)$ , так и  $y_2(t)$ , а  $y_3(t) = k_3(y_1(t) + y_2(t))$ .

Построим математические выражения для вычислений при имитации указанных процессов, используя приведенные схемы. Будем полагать что начальные условия при имитации не обязательно нулевые, т.е. допускаем, например, что  $y_3(t=0) = y_0 \neq 0$ . Момент времени  $t$  начала имитируемого процесса принимаем равным нулю ( $t \geq 0$ ). В общем случае не следует также исключать  $x(t=0) \neq 0$ . Ищем функции времени, описывающие реакции  $y_1(t)$ ,  $y_2(t)$ ,  $y_3(t)$  на входные воздействия  $x(t)$  достаточно произвольного вида, исходя из описаний на рисунках 5 и 9, в которых все параметры полагаются известными.

От передаточных характеристик переходим к обыкновенным дифференциальным уравнениям. Затем записываем их решения, удовлетворяющие наперед заданным условиям, и эти решения кладем в основу расчетов в среде Matlab.

Полученные выражения функций времени используем в алгоритме расчета реакций. Результаты представляем на графиках. Перебирая модель (изменяя её параметры), оцениваем варьированность имитируемых реакций (которые в дальнейшем могут быть подвергнуты классификации по степени патологичности – с выявлением зон значений параметров, характерных каждому такому классу).

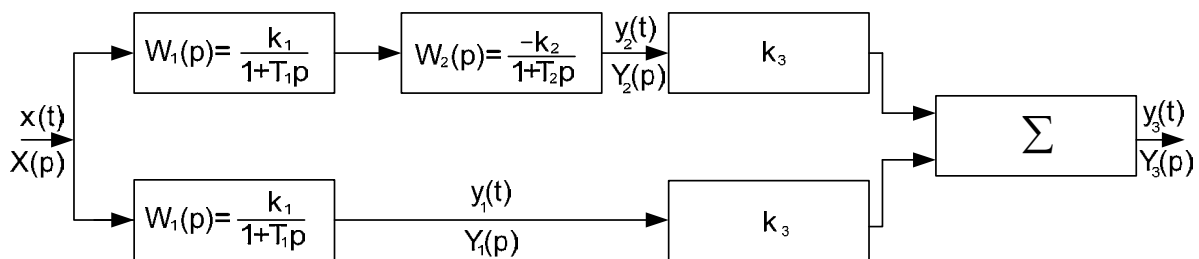


Рис. 9. Структурно-функциональная схема

В соответствии с трехзвенной исходной схемой (рисунок 5), в которой первое и второе звенья – инерционные, а третье – пропорциональное, записываем результирующую передаточную функцию

$$W(p) = \frac{Y_3(p)}{X(p)} = k_3[W_1(p) - W_1(p) \cdot W_2(p)]$$

и соответствующее операторное уравнение имитируемой приспособительной реакции

$$Y_3(p) = X(p) \cdot k_3 \left[ \frac{k_1}{1+T_1p} - \frac{k_1k_2}{(1+T_1p)(1+T_2p)} \right].$$

Приведенное к виду

$$T_1T_2p^2Y_3(p) + (T_1 + T_2)pY_3(p) + Y_3(p) = k_1k_3(1 - k_2)X(p) + k_1k_3T_2pX(p),$$

оно позволяет получить дифференциальное уравнение

$$y_3'' + Py' + Qy = R(t),$$

в котором  $P = \frac{(T_1 + T_2)}{T_1T_2}$ ;  $Q = \frac{1}{T_1T_2}$ ;

$$R(t) = \frac{k_1k_3}{T_1T_2} [(1 - k_2)x + T_2x'].$$

Можно показать, что для случая  $x(0) = 0$  и  $T_1 \neq T_2$  его решение имеет вид

$$y_3(t) = \left[ \frac{k_1k_3[(1 - k_2)T_1 - T_2]}{T_1(T_1 - T_2)} \int_0^t x(\tau)e^{\frac{\tau}{T_1}}d\tau + \frac{T_1T_2}{T_1 - T_2} (y_{30}' + \frac{1}{T_2}y_{30}) \right] e^{-\frac{t}{T_1}} + \left[ \frac{k_1k_2k_3}{T_1 - T_2} \int_0^t x(\tau)e^{\frac{\tau}{T_2}}d\tau - \frac{T_1T_2}{T_1 - T_2} (y_{30}' + \frac{1}{T_1}y_{30}) \right] e^{-\frac{t}{T_2}},$$

причем  $y_{30} = y_3(t = 0)$ ,  $y_{30}' = y_3'(t = 0)$  - начальные условия, которым удовлетворяет решение указанного уравнения.

Положив здесь  $x(\tau) = \sigma(\tau)$ , где  $\sigma(\tau)$  – единичное ступенчатое воздействие, а также  $y_{30} = y_{30}' = 0$  и  $t \geq 0$ , имеем выражение переходной характеристики формирователя реакции:

$$h_3(t) = k_1k_3(1 - k_2) - \frac{k_1k_3}{T_1 - T_2} \{ [(1 - k_2)T_1 - T_2] e^{-\frac{t}{T_1}} + k_2T_2 e^{-\frac{t}{T_2}} \},$$

а также его импульсной характеристики:

$$g_3(t) = \frac{dh_3(t)}{dt} = \frac{k_1k_3}{T_1 - T_2} \left[ \frac{(1 - k_2)T_1 - T_2}{T_1} e^{-\frac{t}{T_1}} + k_2 e^{-\frac{t}{T_2}} \right].$$

Аналогичный подход при рассмотрении схемы по ветвям (рисунок 9) приводит к получению выражений для расчета “внутренних” процессов  $y_1(t)$  и  $y_2(t)$ :

$$y_1(t) = \left[ \frac{k_1}{T_1} \int_0^t x(\tau)e^{\frac{\tau}{T_1}}d\tau + y_{10} \right] e^{-\frac{t}{T_1}};$$

$$y_2(t) = \left[ -\frac{k_1k_2}{T_1 - T_2} \int_0^t x(\tau)e^{\frac{\tau}{T_1}}d\tau + \frac{T_1T_2}{T_1 - T_2} (y_{20}' + \frac{1}{T_2}y_{20}) \right] e^{-\frac{t}{T_1}} + \left[ \frac{k_1k_2}{T_1 - T_2} \int_0^t x(\tau)e^{\frac{\tau}{T_2}}d\tau - \frac{T_1T_2}{T_1 - T_2} (y_{20}' + \frac{1}{T_1}y_{20}) \right] e^{-\frac{t}{T_2}}.$$

Характеристики ветвей (переходные и импульсные) были получены в том же самом рассмотренном выше порядке. Соответственное суммирование (с учетом  $k_3$ ) дает совпадение с результатами по схеме в целом. Аналогичная работа проведена также для случая  $T_1 = T_2 = T$ . Рассмотрен, кроме того, вариант нахождения частного решения дифференциальных уравнений, не требующий знания значения производной искомой реакции в составе начальных условий. Привязка решения осуществлена к требуемым значениям искомой функции в двух точках.

Выполненная реализация рассмотренной модели подтверждается результатами исследований по изменению формы имитируемых приспособительных реакций в зависимости от значений параметров звеньев этой модели (рисунок 10).

Графики соответствуют частному случаю приспособительных реакций  $y_3(t)$  при нулевых начальных условиях и воздействии  $x(t)$  вида  $\sigma(t)$ , т.е. единичной ступеньки. Таким образом, реакции являются в то же время переходными характеристиками имитатора адапционных процессов, в котором выполнена вариация отдельных параметров.

Из приведенных графиков как вывод следует, что изменение любого параметра (или нескольких) из указанной группы ( $k_1, k_2, k_3, T_1, T_2$ ) может сделать другим класс патологичности имитируемого процесса. То же касается начальных условий и интенсивности входного воздействия. При таких обстоятельствах тем более актуальным является получение алгоритмов настройки подобной модели на наблюдаемую реакцию – для локализации по прототипам звеньев схемы и выяснения содержания причин смены класса патологичности биосистемы, исследуемой в связи с развитием заболевания, лечением и в целом ряде других упомянутых выше случаев.

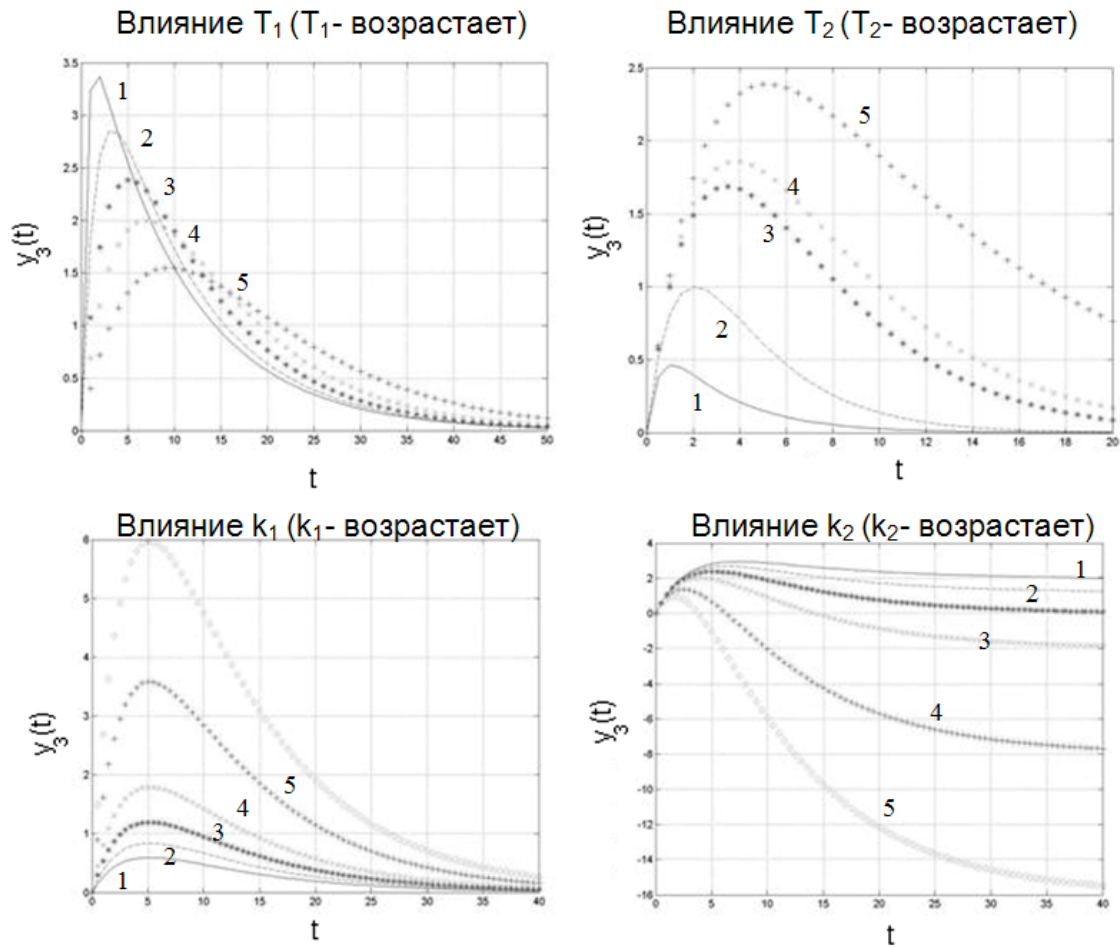


Рис. 10. Зависимость приспособительных реакций от варьирования параметров модели

### Выводы

В результате проведенных исследований было выделено шесть различных вариантов задач с применением структурно-функциональных моделей в медицинских исследованиях. Было продемонстрировано, что использование подобных моделей позволяет построить более широкий круг исследований, чем в случае моделей чисто функциональных. Структурно-функциональное моделирование более плодотворно в решении исследовательских вопросов.

В качестве примера были рассмотрены вариант реализации структурно-функциональной модели биосистем и варьирование имитируемых приспособительных реакций по степени их патологичности.

### Литература

1. Математическая обработка и анализ медико-биологических данных / Антамонов М.Ю. – М.: Наука, 2005. – 435 с.
2. Цифровая обработка сигналов / А.Б. Сергиенко – СПб.: Питер, 2003. – 604 с.