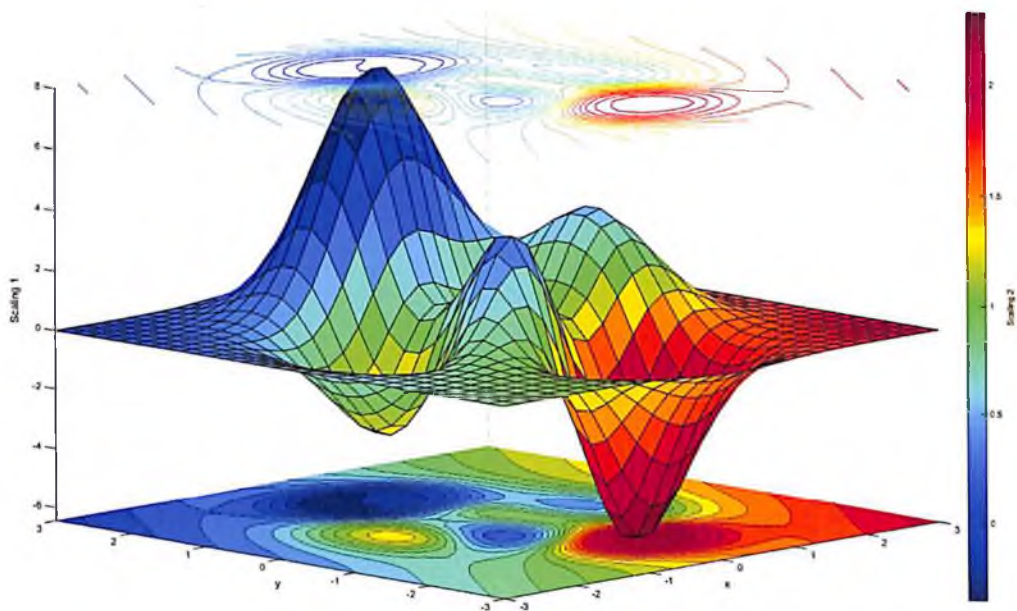


М.И.Базарбаев, А.Ф.Марасулов, Д.И.Сайфуллаева

МАТЕМАТИЧЕСКОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ В БИОЛОГИИ И МЕДИЦИНЕ



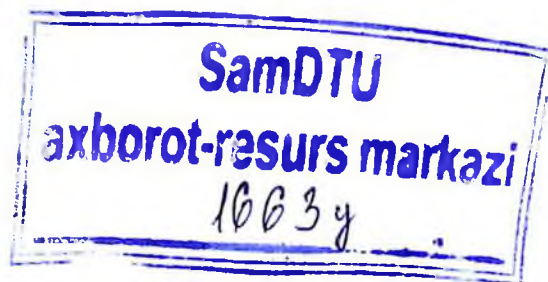
**МИНИСТЕРСТВО ВЫСШЕГО И СРЕДНЕГО
СПЕЦИАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ
РЕСПУБЛИКИ УЗБЕКИСТАН
МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ УЗБЕКИСТАН**

**ТАШКЕНТСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ
КАФЕДРА БИОМЕДИЦИНСКОЙ ИНЖЕНЕРИИ,
ИНФОРМАТИКИ И БИОФИЗИКИ**

М.И.Базарбаев, А.Ф.Марасулов, Д.И.Сайфуллаева

МАТЕМАТИЧЕСКОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ В БИОЛОГИИ И МЕДИЦИНЕ

**Учебное пособие для студентов специальности – 60910600
(5510900) – Медицинское и биологическое дело.**



Ташкент – 2022 г.

УДК 533.9.09
ББК 22.11 я73
Б 17

М.И.Базарбаев, А.Ф.Марасулов, Д.И.Сайфуллаева // «Математическое моделирование в биологии и медицине» // «TIBVIYOT NASHRIYOTI MATVAA UYI» МЧЖ Ташкент – 2022, 216 с.

Составители: к.ф.-м.н., доцент **М.И.Базарбаев**
д.т.н., профессор **А.Ф.Марасулов**
ассистент **Д.И.Сайфуллаева**

Рецензенты:

Д.К.Мухаммаднева – Доктор технических наук, профессор кафедры «Программное обеспечение информационных технологий, ТУИТ имени Мухаммеда Аль-Хоразми

Ф.Х.Азизова – Доктор биологических наук, профессор и заведующей кафедры «Гистологии и медицинской биологии» Ташкентской медицинской академии

Учебное пособие составлено в соответствии с требованиями учебного плана и программой дисциплины «Математическое моделирование в биологии и медицине» и включает все необходимые сведения курса.

Учебное пособие выполнено для студентов специальности – (60910600) 5510900 – Медицинское и биологическое дело.

Рассмотрено и рекомендовано к изданию заседанием кафедры «Биомедицинской инженерии, информатики и биофизики» (протокол № _____ от _____ 2022г.), методической комиссией факультета (протокол № _____ от _____ 2022 г.)

Рекомендовано к изданию учебно-методическим Советом Ташкентской медицинской академии (протокол № _____ от _____ 2022 г.)

ISBN: 978-9943-9316-0-2

© **М.И.Базарбаев, А.Ф.Марасулов, Д.И.Сайфуллаева, 2022**
© «TIBVIYOT NASHRIYOTI MATVAA UYI» МЧЖ. 2022

СОДЕРЖАНИЕ

Введение.....	4
РАЗДЕЛ 1.....	8
Методолого-теоретические основы методической системы обучения математическому моделированию студентов медицинских вузов	8
Математическое моделирование как средство формирования профессионально значимых умений студентов медицинских вузов	39
Математические модели в медицине	49
РАЗДЕЛ 2.....	55
Формальная модель объекта	55
Модели медицинской диагностики.....	59
Экспертные системы для медицинской диагностики с применением методов теории нечетких множеств.....	75
Модель динамики популяции	95
Модель сосудистого русла	109
Структурные модели.....	115
Имитационное моделирование	127
Закон, отражающий приближенную зависимость площади поверхности затягивающейся раны от времени.	131
Модель Вольтерра (модель хищник-жертва).....	134
Простейшая математическая модель эпидемии	146
Простейшая модель инфекционного заболевания	151
Математическая модель заболевания туберкулезом.....	155
Моделирование объекта с помощью метода Монте-Карло	162
Экспертная система интегрированного медицинского обследования населения и ее алгоритмическое обеспечение.....	170
Типичные функции, моделирующие те или иные экологические процессы моделирование процессов выживаемости популяций	176
Методы оптимизации - моделирование процесса коррекции деформации позвоночника аппаратом внешней фиксации [1]	186
Дифференциальная модель сахарного диабета	193
Задачи для самостоятельного изучения.....	198
Использованная литература.....	199
Моделирование регуляторных механизмов сердечно-сосудистой системы	200

ВВЕДЕНИЕ

Современный этап развития общества характеризуется качественным изменением деятельности врача, которое связано с широким применением математических явлений, имеющих место в медицинской практике. Необходимость использования метода моделирования определяется тем, что многие объекты (или проблемы, относящиеся к этим объектам) непосредственно исследовать или вовсе невозможно, или же это исследование требует много времени и средств. Главная особенность моделирования в том, что этот метод опосредованного познания с помощью объектов-заместителей.

Практические занятия имеют целью освоение студентами основ построения моделей различных медико-биологических процессов и систем.

Практические занятия по курсу «Математическое моделирование в биологии и медицине» выполняются в дневной форме обучения. Работа над дисциплиной должна подготовить студента к самостоятельному решению вопросов и четкому представлению по основам математического моделирования в биологии и медицине, являющихся неотъемлемой частью при изучении последующих дисциплин.

Цель настоящего методического пособия - представить методику изучения и освоения материалов, заострить внимание студента на самых важных задачах специальности, помочь в дальнейшем решению наиболее сложных вопросов.

Методическое пособие состоит из двух разделов. Первый раздел посвящен освещению: методолого-теоретических основ методической системы обучения математическому моделированию студентов медицинских вузов;

математического моделирования как средства формирования профессионально значимых умений студентов медицинских вузов;

математических моделей в медицине. Второй раздел посвящен освещению наиболее известных математических моделей ряда медико-биологических объектов.

2. Цель и задачи практических занятий

Практические занятия по курсу «Математическое моделирование в биологии и медицине» имеет своей целью: систематизацию, закрепление и расширение теоретических и практических знаний при решении конкретных медико-биологических задач с применением математических методов и РС; приобретение навыков работы с математическими методами; развитие творческих способностей студентов для самостоятельного решения комплекса медико-биологических проблем; подготовку к выпускным экзаменам.

При выполнении практических работ студент должен научиться использовать теоретические знания по ранее изученным дисциплинам для ознакомления с конкретными задачами применения математических методов и РС в медико-биологических исследованиях.

В процессе разработки и решения практических заданий решаются задачи формирования будущего специалиста по медико-биологическому делу. Обучение современным математическим методам и практическому использованию их в медико-биологических исследованиях, привлечение к научно-исследовательской работе, выработка навыков работы с РС.

3. Основные требования к практическим занятиям.

При практических занятиях студенту необходимо:

- изучать методы математического моделирования в биологии и медицине;
- осваивать современные методы и средства подготовки и обработки данных медико-биологических исследований;

- вникать в современные математические методы, для реализации задач медико-биологических систем;

- учиться разрабатывать модели решения медико-биологических задач.

Практические задания выполняются в письменной форме или в виде реферата по тематике занятия. При этом, необходимо соблюдать единообразие терминов (при первом или новом следует объяснять их содержание).

Схемы, рисунки, графики и таблицы необходимо выполнить карандашом на листах писчей бумаги. При необходимости допускается использование листов бумаги нестандартных форматов, но не менее 297*210 мм.

Формулы, коэффициенты, нормативные величины и т.п. должны сопровождаться ссылкой на источник при помощи цифры в квадратных скобках, соответствующей номеру в списке использованной литературы, который приводится в конце пояснительной записки. После подстановки в формулу числовых величин ответ записывается без промежуточных решений и сокращений.

При употреблении терминов, названий которые часто приходится использовать, допускается сокращение. В этом случае после первого упоминания, написанного полностью, в скобках приводится сокращение.

Математические формулы, на которые делаются ссылки в последующем изложении, подлежат сквозной нумерации. Номера формул заключаются в скобках и пишутся в линию со строкой, на которой расположена формула. При ссылке в тексте номер формулы заключается в круглые скобки.

При использовании данных, заимствованных из книг, журналов или других материалов, необходимо делать ссылки на первоисточники в виде порядкового номера, заключенного в квадратные скобки, например, [4]. Номер должен соответствовать номеру в списке использованной литературы. Порядок оформления списка литературы смотрите в разделе «Литература».

В состав записки включаются необходимые иллюстрации в виде графи-ков, схем и т.д. Рисунки выполняются карандашом, тушью или чернилами. Их можно располагать непосредственно в тексте и на отдельных страницах и сопровождать под рисуночными подписями.

Необходимо соблюдать единообразие в оформлении текста и рисунков. Вспомогательный материал справочного характера целесообразно выносить в приложение.

РАЗДЕЛ 1.

2. Методолого-теоретические основы методической системы обучения математическому моделированию студентов медицинских вузов

ВВЕДЕНИЕ

Современные пути социально-экономического развития страны требуют совершенствования системы образования с целью повышения эффективности усвоения знаний, усиления политехнической направленности преподавания. Овладение при этом современными математическими теориями и методами, общими принципами и умениями применять их к решению практических задач способствует воспитанию творческих и познавательных способностей, формированию научно-теоретического мышления. Поэтому для преподавания математических дисциплин в медицинских вузах усиливается актуальность вопросов о роли и месте математического моделирования [10-14].

Поэтому в центре внимания — овладение современной методологией исследования, интегрированной с соответствующими содержательными подходами и научными теориями. Эффективным механизмом такой интеграции в процессе обучения естественнонаучным и математическим дисциплинам в медицинском вузе могут служить математические модели, поскольку методы математического моделирования являются формой межпредметной деятельности [1].

В результате моделирования реальных процессов происходит овладение математикой как исследовательским аппаратом. Таким образом, математические модели, объективно выполняя важную методологическую и исследовательскую роль в научном познании,

могут выступать и как одно из средств обучения, способствующего достижению компетентного уровня образования студентов медиков [9].

Способность применять в профессиональной деятельности метод моделирования природных явлений и процессов и математические методы становятся одной из важнейших специальных профессиональных компетенций, которая должна формироваться в процессе обучения.

Моделирование в обучении имеет два аспекта: моделирование как содержание, которое обучающиеся должны усвоить, и моделирование как учебное действие. Первый аспект означает обоснование необходимости включения в содержание образования понятий «модель» и «моделирование». Второй аспект состоит в применении моделирования для выявления существенных сторон изучаемых явлений.

Специфика и особенности дисциплины «Математическое моделирование в биологии и медицине» заключается в том, что оно, в большей степени, имеет научно-исследовательский характер использующий аппарат теории множеств, теории дифференциальных и алгебраических уравнений, теории вероятности и математической статистики, теорий искусственного интеллекта, медицинской и биологической кибернетики, биофизики, биохимии, компьютерных технологий и др. в решении тех или иных медико-биологических задач.

Современный этап развития общества характеризуется качественным изменением деятельности врача, которое связано с широким применением математических явлений, имеющих место в медицинской практике.

Необходимость использования метода моделирования определяется тем, что многие объекты (или проблемы, относящиеся к этим объектам) непосредственно исследовать или вовсе невозможно, или же это исследование требует много времени и средств. Главная особенность моделирования в том, что этот метод опосредованного познания с помощью объектов-заместителей.

Часть 1.

Известно, что врачи в профессиональной деятельности нередко решают профессиональные задачи, используя методы математической статистики, теории вероятностей и др. Кроме того, при изучении студентами медицинских вузов ряда специальных дисциплин, например, таких как «Организация здравоохранения», «Эпидемиология» и др., необходимы не только теоретические знания в области математических наук, но и владение методами их применения.

Задачи медико-биологического содержания необходимо включить в профессионально важные разделы математики для того, чтобы [7]:

- разрешить проблемную ситуацию медико-биологического характера;

- показать студентам-медикам взаимосвязи между математикой и медицинской практикой, математикой и специальными дисциплинами («Организация здравоохранения», «Эпидемиология» и др.);

- способствовать формированию первичных профессиональных умений будущих врачей, а именно формирование умений математически моделировать процесс или явление из медицинской практики.

Под задачами медико-биологического содержания мы понимаем текстовые задачи, сюжеты которых заимствованы из сферы профессиональной деятельности врача, а решения отыскиваются математическими средствами.

Аспекты математической подготовки в медицинском вузе можно рассматривать на основе универсальной мультипликативной модели качества обучения. Для повышения качества обучения математике будущих врачей требуется переход от классического преподавания дисциплины к обучению способам технологического применения математических методов в медицинской практике и при самостоятельном проведении медицинских исследований [3].

Причины низкого уровня владения студентами методом моделирования:

- 1) недостаточное применение этого метода;
- 2) в процессе обучения используются, преимущественно, объяснительно-иллюстративные методы;
- 3) противоречие между потребностью в научно обоснованной методике обучения моделированию и существующими методиками, не позволяющими в полной мере раскрыть все многообразие реализации метода моделирования в учебном процессе вуза.

Таким образом, существующие в настоящее время методики обучения методу моделирования студентов не являются достаточными для того, чтобы обеспечить необходимый уровень образования и профессиональной компетентности выпускников вузов [4,6].

Анализ состояния проблемы обучения студентов в медицинских вузах методу моделирования позволил выявить следующие противоречия [4]:

— между возросшими объемами научной информации в области естественных наук, невозможностью донести эту информацию до студентов без использования метода моделирования и других современных методов познания и существующей методикой обучения естественно-научным дисциплинам, которая не уделяет должного внимания целенаправленному изучению и применению в полном объеме этих научных методов познания;

— между возрастанием роли метода моделирования в научных исследованиях и в образовании и существующими теоретическими исследованиями в области методики обучения научным дисциплинам, не содержащими концептуальных положений, позволяющих построить методику обучения студентов по методу моделирования;

— между возрастающими требованиями к качеству подготовки профессионально ориентированных специалистов и

существующими методиками обучения естественно-научным дисциплинам в медицинском вузе, не обеспечивающими формирование современных профессиональных знаний, умений и компетенций в области применения метода моделирования в учебном и научном познании на требуемом стандартами уровне.

Отличительные особенности методической системы обучения методу моделирования студентов являются [6]:

1) интеграция естественно-научных знаний в рамках различных учебных дисциплин на основе метода моделирования, т.е. систематического отражения при обучении роли метода моделирования в научных исследованиях, в построении научных теорий, в планировании эксперимента;

2) целенаправленный отбор учебного материала и проведение студентов через следующие этапы обучения по методу моделирования — сообщение нового теоретического материала для ознакомления с методом моделирования;

3) освоение общих подходов к применению метода моделирования; применение метода моделирования к решению модельных задач определенного типа;

4) использование в процессе преподавания дисциплин естественно-научного содержания специально разработанных творческих заданий, направленных на применение метода моделирования для формирования специальных профессиональных компетенций.

Применение данной методики позволит эффективно формировать компетенции в области моделирования, а, следовательно, развить теоретическое мышление и исследовательские умения.

К реализации основных принципов совершенствования образовательных технологий предполагающих использование методов математического моделирования.

Обозначим основные принципы совершенствования образовательных технологий, предполагающих использование методов математического моделирования в процессе изучения

точных наук [2]. Они должны быть определенным образом соотнесены с основными подходами к моделированию в образовании и современными дидактическими принципами, которые ориентированы на развитие и саморазвитие познавательного потенциала обучаемых.

Несмотря на сложность и разнообразие математических моделей, содержание и структура учебной деятельности не сводится к математическому моделированию, а только определенным образом структурируется и обогащается его методами при подготовке менеджеров в здравоохранении [1].

В результате может оказаться весьма перспективной идея интеграции образовательных технологий, для которых интегративным началом будет выступать математическое моделирование.

Анализ литературы и опыта преподавания свидетельствует [5], что студенты медицинских вузов имеют разные по уровню знания о математике. У них, как правило, отсутствует интерес к ее изучению. В то же время для многих медицинских специальностей ряд математических знаний и способов деятельности носит профессионально значимый характер. Например, знание основ математической логики, теории вероятностей, математической статистики, способов решения задач из этих разделов математики крайне важно для будущих врачей. Несмотря на различие специальностей, для всех медиков необходимо умение анализировать информацию, выделять суть вопроса, владеть логикой рассуждений, обобщать статистический материал, правильно интерпретировать ситуацию.

Существующая традиционная система математического образования в медицинских вузах в основном опирается на достижения педагогической науки в подготовке технических и педагогических кадров [6].

Объективная необходимость обучения студентов медицинских факультетов математическим основам медико-биологических знаний, предусмотренным ГОС, лишь аргументирована, тогда как в

силу явной недостаточности соответствующих научно-методических исследований отсутствует научно обоснованная методика обучения студентов-медиков математическим основам медико-биологических знаний;

К сожалению, недостаточно работ посвящено математической подготовке студентов медицинских вузов. Отсутствуют исследования, посвященные методике обучения будущих врачей математическим основам медико-биологических знаний. В обнаруженной нами работе [8] «Методика профессионально ориентированного обучения математике студентов медицинских вузов» приведено целесообразное использование профессионально ориентированных задач медицинской тематики как средства реализации принципа профессиональной направленности студентов-медиков по специальности «Лечебное дело». Проблема исследования состоит в:

- выделении, обосновании и разработке научно-обоснованного подхода к реализации обучения математическим основам медико-биологических знаний студентов медицинских специальностей в вузе;

- разработке совокупностей заданий, включающих задачи медико-биологического содержания по математике, задания на закрепление теоретических знаний, тестовые, творческие и исследовательские, а также дидактического материала, состоящего из лабораторно-практических работ, созданных рабочей тетради и задачника, предназначенных для самостоятельной работы студентов-медиков.

К обеспечению профессиональной направленности математической подготовки на медицинских специальностях вузов.

1. Профессиональная направленность математической подготовки на медицинских специальностях вузов должна обеспечивать: повышение уровня математической компетентности студентов-медиков в плане осознания ценности математики для будущей профессиональной деятельности; развитие профессионально значимых качеств и приемов умственной

деятельности; освоение студентами математического аппарата, позволяющего моделировать, анализировать и решать элементарные математические профессионально значимые задачи, имеющие место в медицинской науке и практике; воспитание потребности в совершенствовании знаний в области математики и ее приложений [8].

Реализация профессиональной направленности обучения математике для указанной специальности предполагает: во-первых, сохранение математики в рамках единого инвариантного курса; во-вторых, согласованность математического аппарата в курсе математики и специальных дисциплинах, и наконец, в-третьих, включение в содержание определенного запаса детерминированных и вероятностных математических моделей, приемлемых для внедрения в различные отрасли медицинской науки и практики.

2. При отборе математического содержания для обучения студентов-медиков следует руководствоваться следующими принципами: поэтапного, уровневого подхода, личностной и профессиональной ценности, соответствия. Данные принципы в совокупности позволяют регулировать характер и глубину математической и пропедевтико-профессиональной проработки изучаемого математического материала.

К разработке методического обеспечения математической подготовки будущего врача

1. Работа по методическому обеспечению математической подготовки его врача должна осуществляться по следующим направлениям [4,6,8]: интегративность, обеспечивающая преемственность формирования математической культуры студентов от младших к старшим курсам; соответствие математической деятельности студентов элементам их будущей профессиональной деятельности, достигаемое на основе использования учебных профессионально ориентированных задач; актуализация профессиональной мотивации, осуществляемая на основе привлечения значимых с точки зрения медицинской практики ситуаций; развивающий контекст обучения,

предполагающий внедрение в учебный материал заданий творческого характера, которые способствуют в определенной мере развитию интеллектуальных качеств, характерных для мышления врача; учет всех предыдущих направлений при организации системы контроля за математической подготовкой студентов-медиков.

2. Создание учебных материалов и систем профессионально ориентированных заданий по различным математическим разделам, а также тематики курсовых работ, выполнение которых предусматривает привлечение достаточно серьезного математического аппарата.

С точки зрения исследуемой проблематики математические задачи рассматриваются, во-первых, как средство развития профессионально важных интеллектуальных качеств, необходимых будущему врачу (важную роль здесь играют так называемые «аномальные» задачи), а с другой, - как носитель профессионально-значимого математического содержания.

3. Формирование умений, необходимых для составления и решения задач медицинской ориентации, выделены их компоненты, сформирован алгоритм соответствующей работы, показаны различные способы такой работы (внедрение профессионально значимой информации в условие исходной математической задачи; «обрамление» условия сугубо медицинским сюжетом и т. д.) и представлена типология задач рассматриваемого типа.

4. При разработке методического обеспечения математической подготовки будущего врача целесообразно руководствоваться следующими основными положениями [4,6,8]:

- интегративности, обеспечивающей преемственность формирования математической культуры студентов от младших к старшим курсам; соответствия математической деятельности студентов элементам их будущей профессиональной деятельности, достигаемого на основе использования учебных профессионально ориентированных задач;

- актуализации профессиональной мотивации, осуществляемой на основе привлечения значимых с точки зрения медицинской практики ситуаций; развивающего контекста обучения, предполагающего внедрение в заданный материал заданий творческого характера, которые способствуют в определенной мере развитию интеллектуальных качеств, характерных для мышления врача;

- соответствия системы контроля всем предыдущим положениям, которое предполагает учет в математической подготовке студентов собственно математических знаний и умений, элементарных умений моделировать ситуации из медицинской практики и исследовать построенные модели и, наконец, потребностно-мотивационного компонента, под которым в данном случае понимается субъективный позитивный настрой на математику как на нужный и важный в будущей профессиональной деятельности предмет.

При исследовании проблем математической подготовки студентов-медиков, важное место занимает комплексное исследование, основанное на идее интенсификации обучения [4].

Действительно, краткие временные рамки учебных курсов для медиков делают очевидным, что достичь успеха можно только посредством интенсификации обучения математике.

Смысл интенсификации обучения заключается в решении двух взаимосвязанных задач [4]: повышение качества обучения и одновременное снижение временных затрат. В качестве путей интенсификации предлагается использовать: активизирующие средства, формы и методы обучения; повышение информативной емкости содержания материала обучения, применение интенсивного контроля знаний с осуществлением обратной связи и усилением мотивации учения.

Однако в известных работах [4], акцент сделан на содержание обучения, не исследуется возможность интенсификации в направлении комплексного использования специальных средств (учебно-методические комплексы, профессионально-ориентирован-

SamDTU
axborot-resurs markazi

1663y

ные задания, средства мультимедиа), развития профессионально значимых видов мышления (логического и стохастического) и формирования приемов самообразования, применения методико-математических средств уплотнения учебной информации.

Следует определить и использовать приемы и средства интенсификации обучения математике, основанные на принципе профессиональной направленности обучения и обусловленные психолого-педагогическими особенностями студентов.

Разработать методическую систему обучения математике студентов медицинских вузов в контексте интенсификации обучения с учетом их довузовской подготовки, психологических особенностей и профессиональной направленности.

Выделить в содержании курса математики профессионально важные для медиков разделы. Разработать к ним систему дифференцированных заданий

с профессионально-прикладным содержанием и контрольно-измерительные материалы.

Основные требования к разработке комплекса разноуровневых дифференцированных заданий в контексте интенсификации обучения математике: доступность; профессионально-ориентированность; дозирование подсказок и алгоритмов решения задач; постановка исследовательских заданий и проблемных ситуаций; стимулирование повышения студентами уровня усвоения материала [4].

Проблема повышения качества обучения математике студентов медицинских вузов решается на основе интенсификации обучения, реализуемой путем комплексного использования условий, приемов и средств интенсификации обучения, учитывающих специфику содержания курса математики и психолого-педагогические особенности студентов медицинских специальностей. Такой подход позволит разработать методику обучения математике студентов медицинских вузов, предусматривающую использование знаково-символьного представления учебной информации, информационно-коммуникативных технологий и направленную на

развитие логической и стохастической составляющих мышления и навыков самообразования студентов [4].

Методический компонент включает выбор и применение методов, средств и форм обучения студентов медицинских специальностей вузов математическим основам медико-биологических знаний: использование совокупностей задач медико-биологического содержания, построение математических моделей медико-биологических задач, разрешение проблемных ситуаций, проведение лабораторно-практических работ, организацию проектной деятельности, создание и применение рабочей тетради, составление опорных схем.

Часть 2.

Содержание образования должно строиться на основе фундаментальных естественно-научных принципов и стержневых идей. Необходимо перейти к обучению общенаучным методам исследования, в частности, методу моделирования.

Студенты должны: различать и уметь строить модели объектов, явлений и процессов; исследовать модели и применять их в своей научной и медицинской деятельности.

Лекционные занятия имеет целью освоение студентами основ построения моделей различных медико-биологических процессов и систем.

Практические и самостоятельные занятия должны подготовить студента к самостоятельному решению вопросов и четкому представлению по основам математического моделирования в биологии и медицине, являющихся неотъемлемой частью при изучении последующих дисциплин.

Согласно рабочей учебной программы по предмету «Математическое моделирование в биологии и медицине», для образовательного направления по специальности 5510900 – Медицинское и биологическое дело [13.14] темы лекционных,

практических и самостоятельных занятий и распределение их часов определены.

Как нам представляется, вышеприведенные темы практических и самостоятельных занятий имеют расплывчатый характер, не имеют целевого назначения, не прослеживается дифференциация тем практических и самостоятельных занятий с целью обеспечения их последовательности, приемственности и базовости.

С учетом указанного и полученного нами опыта преподавания дисциплины в 2018-2019 учебном году, нами предлагается нижеследующая система дифференциации лекционных, практических и самостоятельных занятий обучения математическому моделированию в биологии и медицине студентов медицинских вузов.

Предлагаемая нами структуризация материала обучения математическому моделированию в биологии и медицине студентов медицинских вузов полностью соответствует требованиям учебного плана и программы дисциплины «Математическое моделирование в биологии и медицине» и включает все необходимые сведения для освоения дисциплины.

Распределение лекционных тем и часов

№ п/п	Лекции	часы
1.	1-тема. Математическое моделирование биологических процессов. 1. <i>Общие принципы математического моделирования.</i> 2. <i>Общий алгоритм моделирования.</i> 3. <i>Применение математических методов моделирования в медико-биологических системах.</i> 4. <i>Методика и способы экспериментальной оценки объекта.</i> 5. <i>Анализ классификации моделей по свойствам, специфике объекта и использованной аппаратуры.</i>	2
2.	2-тема. Экспертно-статистическое моделирование. 1. <i>Экспертно-статистическое моделирование.</i> 2. <i>Аппроксимация экспериментальных данных с помощью алгебраических моделей.</i> 3. <i>Регрессионный анализ.</i> 4. <i>Моделирование на основе дифференциальных уравнений.</i>	2

	5. Модели с распределенными параметрами. 6. Дифференциальные уравнения в частных производных. 7. Числовые методы проверки моделей: метод Эйлера –Коши модифицированный метод Эйлера, метод Рунге-Куты.	
3.	3-тема. Моделирование случайных событий и процессов. 1. <i>Моделирование случайных событий и процессов.</i> 2. Объект моделирования случайных величин и процессов 3. Метод Монте-Карло. 4. Моделирование случайных чисел на основе правил распределения. Уравнение Колмогорова. 5. <i>Элементы теории массового обслуживания и моделирование на их основе.</i> 6. Развитие и проблемы создания математических моделей для оптимизационных задач сложных процессов и систем.	2
4.	4-тема. Имитационные модели. 1. <i>Имитационные модели сложных систем.</i> 2. Этапы имитационных моделей. 3. Специальные языки имитационного моделирования. 4. <i>Тенденция развития в будущем средств и методов математического моделирования в исследовании задач биологических процессов и систем.</i>	2
	Всего	8

Темы рекомендуемые для практических занятий

№ п/п	Темы	часы
1	Формальная модель объекта.	2
2	Модели медицинской диагностики.	2
3	Экспертные системы для медицинской диагностики с применением методов теории нечетких множеств.	2
4	Модель динамики популяции. Модели популяций. Модель пульсовой волны.	2
5	Модель сосудистого русла.	2
6	Структурные модели. Модель фармакокинетики лекарственного вещества.	2
7	Имитационное моделирование.	2
8	Закон, отражающий приближенную зависимость площади поверхности затягивающейся раны от времени. Модель Вальтера (модель хищник-жертва).	2
9	Фармакокинетическая модель. Простейшая математическая модель эпидемии. Математическая модель эпидемии.	2
10	Простейшая модель инфекционного заболевания.	2

	Математическая модель заболевания туберкулезом.	
11	Моделирование объекта с помощью метода Монте-Карло. Экспертная система система трехэтапного распознавания в решении задач массовых медицинских осмотров населения.	2
12	Типичные функции, моделирующие те или иные экологические процессы. Моделирование процессов выживаемости популяций.	2
13	Методы оптимизации – моделирование процесса коррекции деформации позвоночника аппаратом внешней фиксации Модель Хилла (модель мышечного сокращения).	2
14	Моделирование последствий черепно-мозговых травм. Дифференциальная модель сахарного диабета. Моделирование регуляторных механизмов сердечно-сосудистой системы.	2
	Всего	28

Темы рекомендуемые для самостоятельных занятий

№ п/п	Темы	часы
1	Место и значение моделирования в изучении биологической и медицинской кибернетики.	2
2	Основы моделирования в медицине. Понятие модели.	2
3	Математическое моделирование как средство формирования профессионально значимых умений студентов медицинских вузов. Математические модели в медицине.	2
4	Детерминированные математические модели.	2
5	Коммуникативные модели Пример - Результаты четырех исследований эффективности использования некоторого препарата на основе анализа статей, публикуемых в медицинских журналах.	2
6	Стохастические (вероятностные) модели. Непрерывно-стохастические модели. Дискретно-стохастические модели. Уровень стохастических систем.	2
7	Стохастические (статистические) модели. Модели, основанные на использовании теории вероятности и математической статистики (стохастические модели).	2
8	Статистические модели. Пример - Решение задачи обработки статистических данных при гигиеническом мониторинге экологически обусловленных заболеваний детей раннего возраста.	2
9	Статистическая оценка численных характеристик случайных процессов.	2
10	Введение в содержание биологического и статистического пакета.	4

11	Синтез параметров математических моделей с помощью статистического пакета.	4
12	Последовательность расчета параметров статистического пакета. Определение структуры и параметров математического моделирования.	4
	Всего	30

Часть 3.

В исследованиях по методике преподавания математики в медицинском вузе выявлены эффективные способы организации обучения студентов методу моделирования [6,7]: 1) моделирование как метод преподавания; 2) моделирование как метод обучения; 3) моделирование как цель обучения; 4) моделирование как метод решения задач; 5) моделирование как средство, используемое преподавателем в учебном процессе; 6) моделирование как эвристический прием учебного познания; 7) моделирование как принцип обучения; 8) моделирование как цель обучения.

Моделирование психологами рассматривается как а) особый вид символьнознаковой идеализации; б) знаково-символическая деятельность с целью получения новой информации; в) опосредованное познание действительности с использованием заместителей; г) работа с моделями - как процесс изучения свойств абстракции всеобщего отношения; д) моделирование в обучении - как учебное действие, звено процесса усвоения знаний и обобщенных способов действия, средство добывания новых знаний, орудие усвоения новых знаний [16,17].

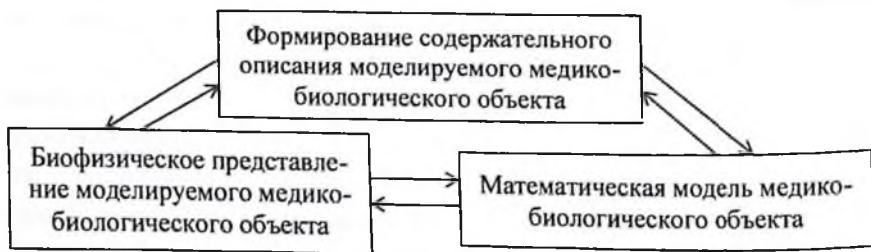
Согласно теории поэтапного формирования умственных действий важным и обязательным этапом овладения умственным действием является построение и работа с моделями. Студенты в процессе выполнения действия сначала выполняют его в материальной или материализованной форме, а затем поэтапно превращают его в умственное действие, производимое со знаковым заместителем материального объекта. Благодаря способности человека к самонаблюдению, он может созерцать предметы действительности в форме копий оригинала, он способен

абстрагировать копию от носителя и действовать с носителями копий-моделями так же, как он действовал до этого с оригиналом [16,17].

Основная проблема состоит в выделении основных принципов отбора профессионально значимого содержания математической подготовки студентов-медиков и выявлении комплекса методических требований для полноценного овладения этим содержанием в реальной учебной практике [6].

Как нам представляется, основу методической системы обучения математическому моделированию студентов медицинских вузов, должен составить процесс обучения включающий нижеследующие взаимосвязанные аспекты (см. схему 1.):

Схема 1.



Кратко раскроем содержание указанных аспектов.

Содержательное описание моделируемого объекта. Под задачами медико-биологического содержания мы понимаем текстовые задачи, сюжеты которых заимствованы из сферы профессиональной деятельности врача, а решения отыскиваются математическими средствами. Объекты моделирования описываются с позиций системного подхода. Исходя из цели исследования устанавливаются совокупность элементов, взаимосвязи между элементами, возможные состояния каждого элемента, существенные характеристики состояний и отношения между ними. Например, фиксируется, что если значение одного параметра возрастает, то значение другого — убывает и т.п.

Вопросы, связанные с полнотой и единственностью выбора характеристик, не рассматриваются. Естественно, в таком словесном описании возможны логические противоречия, неопределенности. Это исходная естественно-научная концепция исследуемого объекта. Такое предварительное, приближенное представление системы называют концептуальной моделью. Для того чтобы содержательное описание служило хорошей основой для последующей формализации, требуется обстоятельно изучить моделируемый объект. Нередко естественное стремление ускорить разработку модели уводит исследователя от данного этапа непосредственно к решению формальных вопросов. В результате построенная без достаточного содержательного базиса модель оказывается непригодной к использованию. На этом этапе моделирования широко применяются качественные методы описания систем, знаковые и языковые модели [11].

Биофизическое представление моделируемого объекта. В современной биофизике условно выделяют квантовую биофизику, молекулярную биофизику, биофизику клетки и биофизику сложных систем (т.е. биофизику органов и тканей, системы организм-среда и т.д.).

Медик для успешной работы по специальности должен обладать глубокими фундаментальными знаниями по физике, биофизике, математике и знать области их приложения в профессиональной деятельности. Без знания их законов, принципов, механизмов деятельность в разнообразных областях медицины и биологии невозможна. Важнейший компонент профессиональной деятельности медика — математическое моделирование процессов и явлений, лежащих в основе технологий и технологических процессов, медико-биологических исследований.

Метод моделирования в биофизике применяется для познания физико-химических процессов, механизмов, лежащих в основе физиологических и патологических процессов. Основная задача такого моделирования – выделение изучаемого явления в «чистом»

виде, попытка отфильтровать тот или иной процесс от возмущающих факторов и сопровождающих явлений в сложной системе, показать сущность исследуемого процесса.

Мы будем рассматривать математическое моделирование в рамках вариативного компонента при решении биофизических задач с профессиональным содержанием, используя арсенал стандартных биофизических моделей, явлений и процессов, которые дают верные прогнозы при их применимости только в определенных границах.

Как показывает практика, большинство студентов медицинских вузов демонстрируя умение работать с математическим аппаратом на занятиях по математике, испытывают трудности в использовании математических методов при решении биофизических задач как абстрактного, так и профессионального содержания. Очевидна необходимость ориентировать студентов на такую учебную деятельность по биофизике, которая позволит оказать существенное влияние на их профессиональное развитие в целом.

В связи с этим, важное значение имеет математическое моделирование как метод научного познания в организации содержания биофизического образования, в соответствии с которым возможно осуществлять реализацию учебного процесса и эффективно формировать естественно-научное мышление студентов медиков [8,9].

При этом определяются аналитико-рефлексивные, конструктивно-прогностические, оценочно-информационные, организационно-деятельностные, коррекционно-регулирующие типы задач, направленные на развитие контекстно-средовых, предметно-специализированных, аксиологических компетенций личностно-профессионального становления студентов. В процессе такой работы осуществляется отбор интегративного учебно-профессионального содержания биофизического образования; проводится его структурирование в соответствии с кругом

обозначенных задач; определяются способы и организационные формы эффективного освоения этого содержания студентами [17].

В качестве основного средства диагностики естественно-научного мышления студентов в условиях интеграции содержания образования рекомендуется использовать критериально-ориентированные тесты [18].

Решение биофизических задач с использованием математического моделирования осуществляется по трехэтапной схеме. Раскроем содержание каждого этапа.

1. Первый этап — этап формализации — переход от практической задачи, которую предстоит решить, к построению биофизической, а затем математической модели.

2. Второй этап — решение задачи внутри математической модели, сформулированной на первом этапе.

3. Третий этап — этап интерпретации — перевод полученного решения математической задачи на язык исходной биофизической задачи.

Математическое моделирование биофизических процессов и явлений при решении биофизических задач медико-биологического характера также происходит поэтапно:

- 1) качественный анализ предложенной задачи и постановка математической задачи;
- 2) построение математической модели;
- 3) проверка адекватности построенной модели реальной ситуации и ее корректировка в случае недостаточного соответствия реальному процессу;
- 4) решение поставленной задачи с помощью построенной модели;
- 5) внутримодельное решение;
- 6) интерпретация ответа;
- 7) исследование проведенного решения.

Остановимся на этапах решения практических задач более подробно и проиллюстрируем их с помощью этапов математического моделирования.

Наиболее ответственным следует признать первый этап математического моделирования — процесс создания биофизической модели изучаемого явления.

Для биофизических явлений процесс схематизации, или идеализации, играет решающую роль [16]. В биофизической задаче рассматриваем технологический процесс, связанный с моделями объектов, определяем биофизические законы и явления, составляющие технологический процесс смоделированных объектов.

После того как существенные факторы выявлены, можно приступать к их переводу на язык математических понятий и величин и постулированию соотношений между этими величинами, т. е. к созданию адекватной математической модели. Процесс конструирования модельных систем можно рассматривать на различных уровнях познания.

После построения математической модели ее следует подвергнуть проверке [8]. Адекватность математической модели до некоторой степени проверяется обычно в ходе постановки задачи. Уравнения или другие математические соотношения, сформулированные в модели, постоянно сопоставляются с исходной ситуацией. Существует несколько аспектов проверки адекватности модели. Во-первых, сама математическая основа модели должна быть непротиворечивой и подчиняться всем законам математической логики. Во-вторых, справедливость модели зависит от ее способности адекватно описывать исходную ситуацию. В случае неадекватности модели ее приходится корректировать, что может потребовать дополнительных исследований проблемы, уточнения структуры математической модели, изменения набора ее переменных. Математическая модель считается адекватной, если она способна обеспечивать достаточно надежное предсказание поведения системы.

Получив математическую модель, надо отвлечься от конкретного содержания задачи и обратиться к анализу ее математической структуры. При этом совершенно никакой роли не

играет смысл величин, входящих в математическую модель, — нас интересует лишь система умозаключений, на основе которой могут быть установлены соотношения между величинами. Здесь используются определенные логические операции, которые производятся по правилам, установленным в математике.

Задача решена — получен результат, выполнив ряд математических рассуждений и выкладок. На этом математическая часть исследования закончена, но биофизическая продолжается. Дело в том, что решение математических уравнений для математики — конечная цель, а для биофизики — лишь средство, метод исследования. Также необходимо оценить границы применимости полученного результата, т. е. определить область значений параметров, при которых результаты исследования будут согласовываться с данными.

Перевод математических символов на биофизический язык — далеко не простая задача. Она не менее сложна, чем формулировка задачи на математическом языке, т. е. создание математической модели. Процесс интерпретации есть не просто пересказ математических символов на биофизическом языке, а особая задача, требующая содержательного анализа исходных позиций, промежуточных операций конечного результата, с учетом таких фундаментальных принципов биофизики, как законы сохранения, принцип относительности, соотношение неопределенности и т. п. Поэтому необходимо систематически обучать студентов «переводу» задач с биофизическим содержанием на математический язык, т. е. построению математических моделей, решению возникших уравнений и интерпретации полученных решений. Построение математических моделей и биофизическая интерпретация полученных результатов — один из основных путей реализации межпредметных связей биофизики и математики.

Таким образом, одним из основных направлений развития содержания биофизического образования является его фундаментальность, позволяющая студентам, опираясь на базовые

знания по дисциплине, осваивать универсальные способы их применения для анализа и решения конкретных задач.

Математическая модель объекта. Математическое моделирование описывает биофизические процессы математическими выражениями, логически связанными между собой, т. е. в форме дифференциальных, интегральных, алгебраических уравнений и неравенств [16]. Выражение исследуемого явления в виде системы уравнений, неравенств, функций и количественных зависимостей называется формализацией.

К наиболее эффективным приемам формальной трансформации систем знаний с целью упрощения относятся:

1) введение удобных знаково-символических средств; 2) выбор новых или преобразование старых координатных систем; 3) выбор масштабов величин. На этапе теоретического моделирования открывается наибольший простор для научного творчества. Один и тот же предмет может быть обозначен различными по своей форме знаками, и наоборот, один и тот же знак может употребляться для обозначения различных предметов. Простота и удобство обозначений имеют важное значение.

Решение любой практической задачи связано с ее формализацией, т.е. переводом ее содержания на язык математических символов и формул и последующей интерпретацией полученного математического решения. Формализация сводится в общих чертах к следующему. На основе содержательного описания определяется исходное множество характеристик системы. Для выделения существенных характеристик необходим хотя бы приближенный анализ каждой из них. При проведении анализа опираются на постановку задачи и понимание природы исследуемой системы. После исключения несущественных характеристик выделяют управляемые и неуправляемые параметры и производят символизацию. Затем определяется система ограничений на значения управляемых

параметров. Если ограничения не носят принципиальный характер, то ими пренебрегают.

Используя известную трехэтапную схему математического моделирования (формализация, решение задачи внутри модели, интерпретация), мы про-анализировали имеющиеся задачки по курсу математики в медицинском вузе и пришли к выводу о том, что большинство заданий в них соответствуют второму этапу, поскольку их условия уже содержат математическую модель задачи. Это приводит к тому, что этапы формализации и интерпретации не могут быть представлены в ходе их решения.

Большую роль в обучении математическому моделированию могут сыграть сюжетные математические задачи при соответствующем подходе к их решению. Это означает, прежде всего, введение существенных дополнений к трехступенчатой схеме математического моделирования, позволяющих приучить студентов внимательно изучать поставленную задачу, контролировать ход ее решения, не спешить с решением формализованной задачи, а также дающих возможность подчеркнуть и выделить общий подход к решению сюжетных задач.

Кроме того, установлено, что активное привлечение алгоритмов способствует более успешному усвоению этапа формализации.

Известная трехэтапная схема математического моделирования детализирована [6,7], в результате чего получена структура, состоящая из следующих компонент:

1. Формализация (анализ условия, выделение существенных факторов и отбрасывание несущественных, упрощения и огрубления, уточнение цели, выбор переменных и параметров, замена содержательных понятий их формально-математическими эквивалентами, формулировка задачи на математическом языке, конструирование модели).

2. Формально-математическое решение (формально-логический анализ математической модели, вычисления, математические результаты).

3. Интерпретация (переход от информации о математической модели к информации об оригинале, получение новой информации об исходном объекте, уточнение модели).

С учетом всего вышеизложенного, основу методической системы обучения математическому моделированию студентов медицинских вузов может составить нижеследующие представления.

Согласно существующего опыта [2-8 и др.], если обучать студентов медицинских вузов математическим основам медико-биологических знаний согласно методике, включающей:

1.Трактовку содержания понятия «комплексный подход к обучению математическим основам медико-биологических знаний студентов» и обоснование целесообразности его использования в математической подготовке студентов в медицинском вузе;

2.Выделение в содержании дисциплин изучаемых на кафедре «Информатика и биофизика» профессионально значимых математических разделов, определяемых содержанием медицинской подготовки будущих врачей;

3.Ознакомление студентов с использованием математики в будущей врачебной деятельности, установление соответствия между математическими знаниями и их применением в специальных медицинских дисциплинах;

4.Создание модели обучения студентов медицинских специальностей математическим основам медико-биологических знаний;

5.Использование для студентов-медиков системы заданий, включающих: задачи медико-биологического содержания, в том числе, творческие и исследовательского характера;

6.Применение, наряду с традиционными, новых форм и средств обучения: деловые игры, мини-исследования,

компьютерные программы, интерактивную доску, опорные схемы и т. д.;

7. Организацию самостоятельной работы студентов-медиков с использованием профессионально ориентированных дидактических материалов (задачника, рабочей тетради, учебно-методического материала к практическим и лабораторно-практическим работам и др.), то это будет способствовать эффективному обучению студентов-медиков умению применять математические знания в своей будущей профессиональной (медицинской) деятельности.

Согласно работ [2-8] задачи медико-биологического содержания необходимо включить в профессионально важные разделы математики для того, чтобы:

- разрешить проблемную ситуацию медико-биологического характера;
- показать студентам-медикам взаимосвязи между математикой и медицинской практикой, математикой и специальными дисциплинами («Организация здравоохранения», «Эпидемиология» и др.);
- способствовать формированию первичных профессиональных умений будущих врачей, а именно формирование умений математически моделировать процесс или явление из медицинской практики.

Кроме того, все формы занятий предполагают значительную самостоятельную внеаудиторную работу студента. Преследуя цель повышения качества подготовки специалистов, преподаватель должен наряду с сообщением определенных программных сведений на лекционных, практических и лабораторных занятиях активизировать самостоятельную работу студентов, в том числе при выполнении курсовой работы по биофизике.

Выполнение курсовой работы исходя из реального объекта включает следующие этапы моделирования:

- содержательное описание моделируемого объекта;
- построение биофизической модели объекта;
- переход к математической модели;

- решение полученной задачи с помощью ПК;
- верификация модели на основе сравнения результата с экспериментальными данными;
- уточнение модели при необходимости.

Результатом работы над курсовым проектом становится формирование единого естественно-научного подхода к решению сложных проблем, умения выдвигать гипотезы, проблемы, искать пути их решения.

Моделируемый объект часто имеет несколько неравносильных математических моделей. Для реального объекта сравнение результатов его исследования с помощью различных моделей позволяет исследователям обогатить познания о нем. Цель рассмотрения различных моделей одного и того же объекта состоит в детализации его свойств. Уточняя модель, в уравнениях отбрасывают или добавляют какие-либо члены, заменяют линейные зависимости нелинейными и т. п. На этом этапе очень важна направляющая роль преподавателя. Он должен обратить внимание исследователей на выполнение требования адекватности модели, на то, что моделируя какие-либо свойства реального объекта, можно получить выводы, не адекватные по отношению к другим свойствам.

Заключение

Реализация проблем обучения курса «Математическое моделирование в биологии и медицине» на основе определений и реализации: причин низкого уровня владения студентами методом моделирования; основных противоречий обучения студентов методу моделирования; отличительных особенностей методической системы обучения студентов методу моделирования; путей реализации основных принципов совершенствования образовательных технологий предполагающих использование методов математического моделирования; особенностей обеспечения профессиональной направленности математической

подготовки на медицинских специальностях вузов; основ разработки методического обеспечения математической подготовки будущего врача.

Проведенные экспериментальное обучение показывают эффективность предлагаемой нами структуризации материала обучения математическому моделированию в биологии и медицине, проявляющаяся в:

- применения различных типов математического моделирования при исследовании сложных систем, синтезировании моделей, проверке адекватности моделей;

- освоении сферы применения математических методов и его основной задачи, создании методов ориентированных на предмет в сфере специализации, освоение особенностей медико-биологических объектов;

- основываясь на математическое моделирование проверке сложных объектов и постановки оптимизационных задач;

- определении класса модели с учетом постановки задачи и особенностей моделируемого объекта, оптимизации его строения, вычислении его характеристик;

- формировании профессионально значимых умений студентов медицинских вузов.

Построение методической системы обучения математическому моделированию на основе комплексного использования в процессе обучения вышеприведенных представлений блоков схемы 1, способствует: формированию целостных, содержательных представлений о методе математического моделирования; целенаправленному обучению компонентов метода математического моделирования; качественному усвоению теоретического и практического материалов; освоению теории и методов моделирования для проведения исследований сложных медико-биологических процессов и систем; их оптимизации; применения различных типов и способов моделирования в конкретных условиях и др.

Применение вышеизложенных представлений в преподавания курса «Математическое моделирование в биологии и медицине» составит существенную основу его эффективного обучения в медвузе.

Литература

1. Аймаханова А.Ш., Исмаилова М.М., Ахтаева Н.С. Методы математического моделирования при подготовке менеджеров в здравоохранении. Журнал "Вестник КазНМУ". 2014.

2. Беломестнова В.Р. Математическое моделирование при интеграции курсов математики и физики в обучении студентов физических специальностей педвузов. Автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата педагогических наук по специальности 13.00.02 - теория и методика обучения и воспитания: математика, уровень профессионального образования (педагогические науки). Новосибирск 2006.

3. Гельман В.Я., Ушверидзе Л.А., Сердюков Ю.П. Преподавание математических дисциплин в медицинском вузе. Образование и наука. 2018; 20(2): 88-107. DOI: [10.17853/1994-5639-2018-2-88-107](https://doi.org/10.17853/1994-5639-2018-2-88-107).

4. Дмитриева М.Н. Методика обучения математике студентов гуманитарных специальностей вузов в контексте интенсификации обучения. Автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидат педагогических наук, по специальности ВАК 13.00.02 - "Теория и методика обучения и воспитания (по областям и уровням образования)". Научная библиотека диссертаций и авторефератов disserCat <http://www.dissercat.com/content/metodika-obucheniya-matematike-studentov-gumanitarnykh-spetsialnostei-vuzov-v-kontekste-inte#ixzz5AALhV38N>

5. Калаева Е. А., Артохов В. Г., Калаев В. Н. О проблемах преподавания курса «математические методы в биологии» при подготовке студентов обучающихся по направлению «биология».

Серия: Проблемы высшего образования. 2016. № 3. Воронежский государственный университет.

6. Ланина Л.В. Методика обучения студентов медицинских вузов математическим основам медико-биологических знаний. Автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата педагогических наук. Специальность 13.00.02 – Теория и методика обучения и воспитания (математика). Орловский государственный университет. Орел-2013 г.

7. Ланина Л.В. Интеграция математических и медико-биологических знаний студентов медицинских вузов // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – № 6.

8. Пичугина П.Г. Методика профессионально ориентированного обучения математике студентов медицинских вузов. Автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата педагогических наук по специальности ВАК 13.00.02. Нижний Новгород. - 2004 г.

9. Шмонова М.А. Формирование профессиональной компетентности студентов медицинских вузов. // Ярославский педагогический вестник. 2016. № 2.

10. Дмитриева М.В. Математическое моделирование биологических процессов. Методические указания для самостоятельной работы магистров направления подготовки 06.04.01 Биология. Ульяновск. – 2017. – с. 26.

11. Попова Е. В. Краткий курс лекций по дисциплине - Математическое моделирование, численные методы и комплексы программ. Кубанский государственный аграрный университет. Краснодар. - 2015. – 43 с.

12. Максимов И.Б., Столяр В.П., Богомолов А.В., Зубов Н.Н. Элементы доказательной медицины и управление исследованиями (системный анализ и обработка медико-биологической информации в комплексном изучении человека) /Под редакцией проф. В.П. Столяра.- М.: ГВКГ им. Н.Н. Бурденко, 2011.- 200с.

13. 5510900 – Тиббий-биология иши бакалавриат таълим йўналишининг малака талаблари. ЎзР ОваЎМТВ. Бўйруқ № 355 - 25.08.2016 й.

14. «Биология ва тиббиётда математик моделлаштириш» фанидан ишчи ўқув дастури - 5510900 - Тиббий биология иш таълим йўналиши учун. ТТА, Тошкент. – 2018 й. – 12 б.

15. Арюкова О.А. Математическое моделирование вариативного курса физики в техническом вузе // Интеграция образования. №1. - 2011.- с. 47-53. (Мордовский государственный университет им. Н. П. Огарева).

16. Беломестнова В. Р. Математическое моделирование при интеграции курсов математики и физики в обучении студентов физических специальностей педвузов / В. Р. Беломестнова. — М.: МПГУ, 2007. — 70 с.

17. Беспалько В. П. Межпредметные связи физики с техникой и математикой в преподавании физики / В. П. Беспалько // Профессиональная направленность в преподавании физико-технических дисциплин в пединституте: межвуз. сб. науч. тр. — Рязань, 1984. — С. 12—40.

18. Шамина С.В. Формирование естественно-научного мышления студентов в рамках различных вариантов интеграции содержания физического образования. Ж. Интеграция образования. №1. - 2011. – с. 53-60.(Уральская государственная академия ветеринарной медицины).

МАТЕМАТИЧЕСКОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ КАК СРЕДСТВО ФОРМИРОВАНИЯ ПРОФЕССИОНАЛЬНО ЗНАЧИМЫХ УМЕНИЙ СТУДЕНТОВ МЕДИЦИНСКИХ ВУЗОВ

Математическое моделирование как нормальных физиологических, так и патологических процессов является в настоящее время одним из самых актуальных направлений в научных исследованиях. Дело в том, что современная медицина представляет собой в основном экспериментальную науку с огромным эмпирическим опытом воздействия на ход тех или иных болезней различными средствами. Что же касается подробного изучения процессов в биосредах, то их экспериментальное исследование является ограниченным, и наиболее эффективным аппаратом их исследования представляется математическое моделирование.

Попытки использовать математическое моделирование в биомедицинских направлениях начались в 80-х гг. 19 в. Идея корреляционного анализа, выдвинутая английским психологом и антропологом Гальтоном и усовершенствованная английским биологом и математиком Пирсоном, возникла как результат попыток обработки биомедицинских данных.

Начиная с 40-х гг. 20 в. математические методы проникают в медицину и биологию через кибернетику и информатику.

Первым примером упрощенного описания живых систем в медицине и биологии была модель черного ящика, когда все выводы делались только на основе изучения реакций объекта (выходов) на те или иные внешние воздействия (входы) без учета внутренней структуры объекта.

Соответствующее описание объекта в понятиях вход — выход оказалось неудовлетворительным, т.к. оно не учитывало изменения его выходных реакций на одно и то же воздействие из-за влияния внутренних изменений в объекте. Поэтому метод черного ящика

уступил место методам пространства состояний, в которых описание дается в понятиях вход — состояние — выход. Наиболее естественным описанием динамической системы в рамках теории пространства состояний является компартментальное моделирование, где каждому компартменту соответствует одна переменная состояния. В то же время соотношения вход — выход по-прежнему широко используются для описания существенных свойств биологических объектов.

Выбор тех или иных математических моделей при описании и исследовании биологических и медицинских объектов зависит как от индивидуальных знаний специалиста, так и от особенностей решаемых задач.

Например, статистические методы дают полное решение задачи во всех случаях, когда исследователя не интересует внутренняя сущность процессов, лежащих в основе изучаемых явлений. Когда знания о структуре системы, механизмах ее функционирования, протекающих в ней процессах и возникающих явлениях могут существенно повлиять на решения исследователя, прибегают к методам математического моделирования систем.

Под руководством академика И.М. Гельфанда был развит целый подход, позволяющий формализовать врачебные знания на основе гипотезы структурной организации данных о человеке, и таким путем получать в клинической медицине результаты, сравнимые по своей строгости с результатами экспериментальных наук, при полном соблюдении этических законов медицины.

Широко применяются математические методы в биофизике, биохимии, генетике, физиологии, медицинском приборостроении, создании биотехнических систем. Развитие математических моделей и методов способствует:

расширению области познания в медицине; появлению новых высокоэффективных методов диагностики и лечения, которые лежат в основе разработок систем жизнеобеспечения; созданию медицинской техники.

В последние годы активное внедрение в медицину методов математического моделирования и создание автоматизированных, в том числе и компьютерных, систем существенно расширило возможности диагностики и терапии заболеваний.

Одной из разновидностей медицинских компьютерных диагностических систем является диагностика с постановкой конкретного диагноза на основе имеющейся информации.

При математическом моделировании выделяют два независимых круга задач, в которых используют модели. Первый носит теоретический характер и направлен на расшифровку структуры систем, принципов ее функционирования, оценку роли и потенциальных возможностей конкретных регуляторных механизмов.

Другой круг задач имеет практическую направленность. В медицине они применяются, например, с целью получения конкретных рекомендаций для индивидуального больного или группы однородных больных: определение оптимальной суточной дозы препарата для данного больного при различных режимах питания и физической нагрузки.

К современной медицине предъявляют высокие требования, как к квалификации врачей, так и используемым методикам. Общее количество информации о болезнях увеличивается с каждым годом и один человек не в состоянии в точности оценить важность имеющегося материала для врачебной практики и тогда приходит на помощь математика, которая помогает структурировать материал [3].

Выбор тех или иных математических моделей при описании и исследовании медицинских объектов зависит от индивидуальных знаний специалиста и от особенностей решаемых задач.

Методы оптимизации позволяют выявить режимы работы конструкции, при которых обеспечиваемое механическое воздействие способно значительно сократить сроки коррекции деформированного позвоночника [2].

Численные методы оказываются не только наиболее точными, но и позволяют наиболее корректно строить вычислительные алгоритмы, что не маловажно при диагностике болезней.

Чтобы имитировать переходный процесс изменения силы мышцы, возникающий при изменении ее длины, Hill A.V. [5] построил модель мышечного волокна, состоящую из контракильного элемента, соединенного с последовательным упругим элементом.

Применение дифференциальных уравнений в медицине демонстрируются на примере простейшей математической модели эпидемии. В модели описывается распространение инфекционного заболевания в изолированной популяции [4].

Математический подход не только облегчает точное количественное описание определенной задачи путем построения той или иной подходящей модели, но и дает средство к решению поставленной задачи.

Степень разработанности математических методов в научной дисциплине служит объективной характеристикой глубины знаний об изучаемом предмете.

Классификация моделей и моделирования

Каждая модель создается для конкретной цели и, следовательно, уникальна. Однако наличие общих черт позволяет сгруппировать все их многообразие в отдельные классы, что облегчает их разработку и изучение. В теории рассматривается много признаков классификации, и их количество не установилось. Тем не менее, наиболее актуальны следующие **признаки классификации**:

- характер моделируемой стороны объекта;
- характер процессов, протекающих в объекте;
- способ реализации модели.

Классификация моделей и моделирования по признаку "характер моделируемой стороны объекта".

В соответствии с этим признаком модели могут быть:

- функциональными (кибернетическими);
- структурными;
- информационными.

Функциональные модели отображают только поведение, функцию моделируемого объекта. В этом случае моделируемый объект рассматривается как "черный ящик", имеющий входы и выходы. Физическая сущность объекта, природа протекающих в нем процессов, структура объекта остаются вне внимания исследователя, хотя бы потому, что неизвестны. При *функциональном моделировании* эксперимент состоит в наблюдении за выходом моделируемого объекта при искусственном или естественном изменении входных воздействий. По этим данным и строится модель поведения в виде некоторой математической функции. Компьютерная шахматная программа - функциональная модель работы человеческого мозга при игре в шахматы.

Структурное моделирование - это создание и исследование модели, структура которой (элементы и связи) подобна структуре моделируемого объекта. Как мы выяснили ранее, подобие устанавливается не вообще, а относительно цели исследования. Поэтому она может быть описана на разных уровнях рассмотрения. Наиболее общее описание структуры - это топологическое описание с помощью теории графов. Например, учение войск - *структурная модель* вида боевых действий.

Классификация моделей и моделирования по признаку "характер процессов, протекающих в объекте".

По этому признаку модели могут быть детерминированными или стохастическими, статическими или динамическими, дискретными или непрерывными или дискретно-непрерывными.

Детерминированные модели отображают процессы, в которых отсутствуют случайные воздействия.

Стохастические модели отображают вероятностные процессы и события.

Статические модели служат для описания состояния объекта в какой-либо момент времени.

Динамические модели отображают поведение объекта во времени.

Дискретные модели отображают поведение систем с дискретными состояниями.

Непрерывные модели представляют системы с непрерывными процессами.

Дискретно-непрерывные модели строятся тогда, когда исследователя интересуют оба эти типа процессов. Очевидно, конкретная модель может быть стохастической, статической, дискретной или какой-либо другой, в соответствии со связями, показанными на рис. 1.

Классификация моделей и моделирования по признаку "способ реализации модели".

Согласно этому признаку модели делятся на два обширных класса:

- абстрактные (мысленные) модели; - материальные модели.



Рис. 1. Классификация моделей и моделирования

Анализируя общие требования к уровню подготовки выпускника медицинского вуза по специальностям «Лечебное дело», «Стоматология» и «Педиатрия», отраженные в нормативных документах, можно выделить ряд профессиональных компетенций, связанных с деятельностью моделирования и выражающиеся в готовности: - проводить профилактические, гигиенические и противо-эпидемические мероприятия; - оказывать лечебно-профилактическую помощь населению; - анализировать и оценивать состояние здоровья населения, влияния на него факторов окружающей и производственной среды, качество медицинской помощи; - решать с использованием количественных методов профессиональные задачи из медицинской практики и работать со специализированными программными средствами; - пропагандировать здоровый образ и стиль жизни, значение занятий физической культурой для здоровья [1].

Формирование указанных профессиональных компетенций студентов - медиков может осуществляться на занятиях, как по профилирующим, так и по базовым дисциплинам, в частности, математике. В их основе лежат умения строить и исследовать различные виды моделей: детерминированные математические модели, коммуникативные, алгоритмические, функциональные и стохастические (вероятностные и статистические) и др.[1].

Обобщая вышеизложенное, можно получить нижеследующую схему 1.

При алгоритмическом моделировании описывается процесс функционирования системы во времени, причем имитируются элементарные явления, составляющие процесс, с сохранением их логической структуры и последовательное протекания во времени. Алгоритмические модели также могут быть детерминированными и статистическими. В последнем случае в модели с помощью датчиков случайных чисел имитируется действие неопределенных и случайных факторов. Такой метод моделирования получил название метода статистического моделирования. В настоящее время этот метод считается наиболее эффективным методом исследования сложных систем, а часто и единственным практически доступным методом получения информации о поведении гипотетической системы на этапе ее проектирования.

Структурно-функциональная схема формирования умений студентов моделировать решения задач связанных с профессиональной деятельностью



Функциональные модели описывают процессы функционирования объектов исследования и имеют форму систем уравнений. Они учитывают структурные и функциональные свойства объекта и позволяют решать задачи как параметрического, так и структурного синтеза. Если описание идёт с точки зрения поведения, то модель построена по функциональному признаку.

Вероятностные и статистические умения представляют собой набор *стохастических* умений, необходимых для овладения общей теорией эксперимента, подразумевающей умение строить количественные модели с учетом погрешности, создаваемой влиянием неучитываемых факторов, и проверять адекватность моделей реальной ситуации.

Полезным являются не только математические расчеты, но и накопленный в современной математике большой опыт структуризации знаний.

Главным в математическом моделировании - целостность, выражающиеся в том, что их элементы могут объединяться в самостоятельно функционирующие подсистемы в зависимости от целей, которые стоят перед ними как целым. Необходимо активно воспринимать поступающую информацию, организовать ее в каждой конкретной ситуации в структуры, состоящие из небольшого числа единиц, которые определяются целостными свойствами рассматриваемого объекта и целями исследователя.

Математический подход не только облегчает точное количественное описание определенной задачи путем построения той или иной подходящей модели, но и дает (или может дать) средство к решению этой задачи. Если же задача сформулирована неудовлетворительно или принятая модель недостаточно реалистична, то при любом количестве абсолютно точных математических выкладок будет получен ошибочный результат.

Основной проблемой прикладной математики является выбор первоначальной математической модели, и ни в одной области знания это не чувствуется так остро, как в биологии и медицине. Еще одно следствие широты математической теории состоит в том,

что не только существует большое число способов решения данной задачи, но и сама задача может быть сформулирована различными способами, с использованием различных понятий, что в высшей степени полезно [3].

Литература

1. Акимова И.В., Родионов Д.М. Обучение будущих врачей построению и исследованию количественных моделей как компонент их профессиональной подготовки. Научно-практический электронный журнал Аллея Науки. №7(23) 2018 Alley-science.ru.

2. Алатов Д. В. Получение зависимости между изменениями формы искривлённого позвоночника и действием изгибающего момента в его сечениях/Д. В. Алатов // Сб. науч. статей аспирантов КГУ. – Курган, 2003.

3. Ахметова Ю. А. Роль математических моделей в медицине. Реферат. Волжский политехнический институт - (филиал) Волгоградского государственного технического университета. – 16 с.

4. Ахмеров Р.Р., Садовский Б.Н. Дифференциальные уравнения в биологии, химии, медицине // Очерки по теории обыкновенных дифференциальных уравнений. - [Электронный ресурс]. URL: <http://www.ict.nsc.ru/ru/textbooks/akhmerov/ode/index.html>.

5. Hill A.V. The heat of shortening and the dynamic constant of muscle // Proc.R. Soc.Lond. - 1938. - Vol. B126. - P. 136-195.

МАТЕМАТИЧЕСКИЕ МОДЕЛИ В МЕДИЦИНЕ

Наибольшее значение в медицинских исследованиях получили математические модели. Обычно это система уравнений, описывающая взаимосвязь между переменными, характеризующими реальный физиологический процесс или систему. Математические модели подразделяются на детерминированные и вероятностные. В детерминированных моделях переменные и параметры предполагаются постоянными или описываются детерминированными функциями. В вероятностных моделях характеризующие ее переменные и параметры являются случайными функциями или случайными величинами.

Детерминированные математические модели чаще всего представляют собой систему алгебраических или дифференциальных уравнений. Вероятностные модели строятся по результатам экспериментального определения статических или динамических характеристик объектов на основе методов математической статистики.

Необходимость применения в медицине математических методов моделирования с использованием *компьютерной техники диктуется* тем, что с их помощью можно адекватно и в короткий срок обобщить сложную сущность явлений и процессов, описать и понять факты, выявить взаимосвязи, найти рациональное решение с гораздо большей полнотой и надежностью, чем это делается на базе словесных характеристик; элементарных рутинных расчетов.

В настоящий момент времени сформировалось представление о том, что *может дать применение метода математического моделирования в медицине:*

- систематизировать и объединять знания о физиологических системах;
- идентифицировать важные параметры (физиологически содержательные свойства) и определять общую чувствительность

системы к вариации каждого параметра;

- количественно оценивать трудно измеряемые и вообще не измеряемые показатели;
- быстро и эффективно проверять гипотезы без обращения к эксперименту;
- планировать эксперименты и исследования;
- предсказывать поведение реальной системы.

Успех математического моделирования в медицине зависит от того, насколько глубоко исследованы системы организма и на этой основе эффективно выделены информативные подпространства признаков. Авторы моделей в математическом описании функций организма отражают *физические, биохимические, физиологические и структурные характеристики объекта исследования.*

Важной проблемой в математическом моделировании в медицине является *адекватность математического выражения биологического явления.* Проблемность этой ситуации состоит в том, что математический аппарат создавался в расчете на изучение процессов неживой природы (механических, атомных, молекулярных), характеризующихся одномерным распределением, которое не свойственно биопроцессам.

Живые системы обладают целым рядом специфических характеристик, отличающих их от неживых систем. Основные особенности живых систем заключаются в следующем.

1. Биологические системы являются *открытыми* системами, обменивающимися с окружающей средой веществом, энергией и информацией.

2. Живые объекты относятся к *сложным* системам, имеющим пространственное структурирование, многокомпонентность и вероятностный характер поведения.

3. Биологические объекты относятся к *размножающимся* системам, т. е. способным к авторепродукции.

4. В биологических системах имеется сложная иерархическая система регулирования. Регуляция процессов жизнедеятельности происходит на клеточном, органном, системном уровнях и на

уровне целостного организма. Все эти уровни взаимосвязаны между собой и обмениваются информацией для выработки оптимальных управляющих сигналов

Этапы построения математической модели

Построение математических моделей биосистем подразумевает проведение экспериментальных исследований для получения количественных характеристик изучаемых процессов. В дальнейшем эти характеристики становятся объектом исследования, и на их основе с учетом теоретических предпосылок строится модель, объясняющая функционирование изучаемого объекта. Наивысшей точкой такого обобщения является математическая модель, заменяющая реальный объект исследования. Построенная модель представляет собой некоторое упрощение реального объекта как по структуре, так и по сложности внутренних и внешних связей, но обязательно отражает те свойства объекта, которые являются целью исследования. В дальнейшем модель подвергается всесторонней проверке и корректировке для более полного соответствия модели и реального объекта. Н.М. Амосов предложил следующие *этапы построения математических моделей живых систем*.

1. Постановка задачи, которая заключается в определении цели исследования и моделирования на основании некоторой первоначальной гипотезы.

2. Построение функциональной схемы объекта — определение входов и выходов, режимов изменения входных воздействий, исследуемых режимов (норма, патология).

3. Планирование эксперимента. На этом этапе определяют режимы изменения входных сигналов, внутренних состояний системы, производится отработка комплекса контрольно-измерительной аппаратуры.

4. Проведение серии пробных опытов для отработки методики исследований, приемлемости принятых допущений, проверки

исходной гипотезы.

5. Проведение основной серии опытов для получения статических и динамических характеристик.

6. Предварительная статистическая обработка материала, полученного на стадии экспериментирования с биосистемой.

7. Выбор типа и вида модели на основании анализа результатов статистической обработки данных.

8. Определение параметров модели по результатам экспериментов.

9. Всестороннее исследование математической модели биосистемы. Целью определения достоверности и границ применимости модели.

Сравнение результатов, полученных с помощью модели и реального объекта, позволяет определить основные *показатели качества модели*:

- информативность, которая оценивается корреляцией между экспериментальным значением отклика системы на внешнее воздействие и значением отклика, рассчитанным по модели;
- адекватность, которая означает отражение моделью с заданной точностью определенной совокупности свойств объекта;
- устойчивость коэффициентов регрессии и структуры модели.

Статические модели сердечно-сосудистой системы позволяют получить и исследовать аналитические выражения, связывающие переменные кровообращения с параметрами, характеризующими насосную функцию сердца и резистивно-емкостные свойства сосудистого русла.

Ряд моделей статики сердечно-сосудистой системы, разработанных В.А. Лищуком, использовались в эксперименте и клинике сердечнососудистой хирургии. Особенностью этих исследований является то, что в каждом конкретном случае выбирается модель, все параметры которой могут быть определены на основании измеряемых переменных. Используя показатели, измеряемые и вычисляемые по модели, осуществляется процедура идентификации с целью перехода от модели, описывающей общие

для некоторого класса больных свойства и отношения, к индивидуальной модели сердечно-сосудистой системы больного, в данный момент находящегося под наблюдением. Эта модель применяется для выбора лечения в реальном времени, причем с такой целью и таким образом, чтобы объединить:

- физиологические знания;
- клинический опыт;
- текущие наблюдения;
- возможности математических методов;
- возможности вычислительной и измерительной техники;
- искусство врача.

Направленность на клиническое применение определила особые *требования к математическим моделям*: необходимость отражения патологических процессов и компенсаторных сдвигов, лечебных воздействий (медикаментозных, изменения режима вентиляции, жидкостного баланса и пр.), представления клинического контроля, оценку модели в реальном времени, а также наличие интерактивного (диалогового) интерфейса (общения) в терминах, принятых в клинике.

Например, создание математических моделей сердечно-сосудистой системы имеет следующее практическое применение:

- возможность управления вспомогательным кровообращением и контрпульсацией;
- разработка индексов, оценивающих состояние сердечной деятельности, для постановки диагноза;
- исследование зон локализации инфаркта и их влияние на гемодинамику;
- определение параметров аорты и сердечного выброса.

Наиболее приемлемой клинической базой, где активно внедряются методы математического моделирования сердечно-сосудистой системы, стала реанимация и интенсивная терапия. Например, моделирование пороков сердца является в настоящее время одним из развивающихся направлений. В моделях пороков сердца могут быть заданы изменения связей (например, увеличение

сопротивления или регургитация при стенозах), введение новых связей (дефекты межпредсердных и межжелудочковых перегородок), учет новых связей (аневризма). Самостоятельным направлением является разработка математических моделей хронических форм сердечной недостаточности. При сердечной недостаточности выводят, например, зависимость сердечного выброса от уровня артериального давления, оценивают роль правых отделов сердца в развитии острой сердечной недостаточности. Развитие трансплантологии привело к развитию много-численных модельных исследований систем управления искусственным сердцем. Кроме того, получены новые знания о влиянии сильнодействующих лекарств кардиотонического и вазоплегического действия на сердечно-сосудистую систему, их фармакодинамику и фармакокинетику. Математические модели сердечно-сосудистой системы, позволяющие выявить причины перегрузки сердца сразу после проведенных на нем операций, являются неотъемлемой частью таких методов измерения, как доплеровское зондирование, ядерный магнитный резонанс.

РАЗДЕЛ 2.

ФОРМАЛЬНАЯ МОДЕЛЬ ОБЪЕКТА

Модель объекта моделирования, т. е. системы S , можно представить в виде множества величин, описывающих процесс функционирования реальной системы и образующих в общем случае следующие подмножества:

- совокупность входных воздействий на систему

$$x_i \in X, i = \overline{1, n_x};$$

- совокупность воздействий внешней среды

$$v_l \in V, l = \overline{1, n_v};$$

- совокупность внутренних (собственных) параметров системы

$$h_k \in H, k = \overline{1, n_h};$$

- совокупность выходных характеристик системы

$$y_j \in Y, j = \overline{1, n_y}.$$

При этом в перечисленных подмножествах можно выделить управляемые и неуправляемые переменные. В общем случае x_i, v_l, h_k, y_j являются элементами непересекающихся подмножеств и содержат как детерминированные, так и стохастические составляющие.

При моделировании системы S входные воздействия, воздействия внешней среды E и внутренние параметры системы являются независимыми переменными, которые в векторной форме имеют соответственно вид

$$\begin{aligned}\bar{x}(t) &= (x_1(t), x_2(t), \dots, x_{n_x}(t)), \quad \bar{v}(t) = (v_1(t), v_2(t), \dots, v_{n_v}(t)), \\ \bar{h}(t) &= (h_1(t), h_2(t), \dots, h_{n_h}(t)),\end{aligned}$$

а выходные характеристики системы являются зависимыми переменными и в векторной форме имеют вид $\bar{y}(t) = (y_1(t), y_2(t), \dots, y_{n_y}(t))$.

Процесс функционирования системы S описывается во времени оператором F_s , который в общем случае преобразует независимые переменные в зависимые в соответствии с соотношениями вида

$$\bar{y}(t) = F_s(\bar{x}, \bar{v}, \bar{h}, t) \quad (1)$$

Совокупность зависимостей выходных характеристик системы от времени $y_j(t)$ для всех видов $j = \overline{1, n_y}$ называется выходной траекторией $\bar{y}(t)$. Зависимость (4.1) называется законом функционирования системы S и обозначается F_s . В общем случае закон функционирования системы F_s может быть задан в виде функции, функционала, логических условий, в алгоритмической и табличной формах или в виде словесного правила соответствия.

Весьма важным для описания и исследования системы S является понятие алгоритма функционирования A_s , под которым понимается метод получения выходных характеристик с учетом входных воздействий $\bar{x}(t)$, воздействий внешней среды $\bar{v}(t)$ и собственных параметров системы $\bar{h}(t)$. Очевидно, что один и тот же закон функционирования F_s системы S может быть реализован различными способами, т. е. с помощью множества различных алгоритмов функционирования A_s .

Соотношения (1) являются математическим описанием поведения объекта (системы) моделирования во времени t , т. е. отражают его динамические свойства. Поэтому математические модели такого вида принято называть динамическими моделями (системами).

Для статических моделей математическая модель (1) представляет собой отображение между двумя подмножествами

свойств моделируемого объекта Y и $\{X, V, H\}$, что в векторной форме может быть записано как

$$\bar{y} = f(\bar{x}, \bar{v}, \bar{h}) \quad (2)$$

Соотношения (1) и (2) могут быть заданы различными способами: аналитически (с помощью формул), графически, таблично и т. д.

Такие соотношения в ряде случаев могут быть получены через свойства системы S в конкретные моменты времени, называемые состояниями.

Состояние системы S характеризуется векторами

$$\bar{z}^t = (z_1^t, z_2^t, \dots, z_k^t), \quad \bar{z}^{t^*} = (z_1^{t^*}, z_2^{t^*}, \dots, z_k^{t^*})$$

Где $z_1^t = z_1(t), z_2^t = z_2(t), \dots, z_k^t = z_k(t)$ в момент $t \in (t_0, T)$,
 $z_1^{t^*} = z_1(t^*), z_2^{t^*} = z_2(t^*), \dots, z_k^{t^*} = z_k(t^*)$ в момент $t^* \in (t_0, T)$.

Если рассматривать процесс функционирования системы S как последовательную смену состояний $z_1(t), z_2(t), \dots, z_k(t)$, то они могут быть интерпретированы как координаты точки в k -мерном фазовом пространстве, причем каждой реализации процесса будет соответствовать некоторая фазовая траектория. Совокупность всех возможных значений состояний $\{\bar{z}\}$ называется пространством состояний объекта моделирования Z , причем

$$z_k \in Z.$$

Состояния системы S в момент времени $t_0 < t^* \leq T$ полностью определяются начальными условиями $\bar{z}^0 = (z_1^0, z_2^0, \dots, z_k^0)$, входными воздействиями $\bar{x}(t)$, внутренними параметрами $\bar{h}(t)$ и воздействиями внешней среды $\bar{v}(t)$, которые имели место за промежуток времени $t^* - t_0$, с помощью двух векторных уравнений

$$\dot{z}(t) = \Phi(\bar{z}^0, \bar{x}, \bar{v}, \bar{h}, t); \quad (3)$$

$$\bar{y}(t) = F(\bar{z}, t). \quad (4)$$

Первое уравнение по начальному состоянию \bar{z}^0 и независимым переменным $\bar{x}, \bar{v}, \bar{h}$ определяет вектор-функцию $\bar{z}(t)$, а второе по полученному значению состояний $\bar{z}(t)$ - зависимыми переменными на выходе системы $\bar{y}(t)$. Таким образом, цепочка уравнений объекта «вход — состояния — выход» позволяет определить характеристики системы

$$z(t) = F[\Phi(\bar{z}^0, \bar{x}, \bar{v}, \bar{h}, t)] \quad (5)$$

В общем случае время в модели системы S может рассматриваться на интервале моделирования $(0, T)$ как непрерывное, так и дискретное, т. е. квантованное на отрезки длиной Δt временных единиц каждый.

Таким образом, под математической моделью объекта (реальной системы) понимают конечное подмножество переменных $\{\bar{x}(t), \bar{v}(t), \bar{h}(t)\}$ вместе с математическими связями между ними и характеристиками $\bar{y}(t)$.

Если математическое описание объекта моделирования не содержит элементов случайности или они не учитываются, т. е. если можно считать, что в этом случае стохастические воздействия внешней среды $\bar{v}(t)$ и стохастические внутренние параметры $\bar{h}(t)$ отсутствуют, то модель называется *детерминированной* в том смысле, что *характеристики однозначно определяются детерминированными входными воздействиями*

$$\bar{y}(t) = f(\bar{x}, t) \quad (6)$$

Очевидно, что детерминированная модель является частным случаем стохастической модели.

Разработка алгоритма модели системы

Разработка алгоритма модели включает следующие подэтапы:

- построение логической схемы алгоритма;

- получение математических соотношений;
- проверку достоверности алгоритма.

Вначале создается укрупненная (обобщенная) схема моделирующего алгоритма, которая задает общий порядок действий при моделировании исследуемого процесса.

Затем разрабатывается детальная схема, каждый элемент которой впоследствии превращается в оператор программы.

Для комбинированных моделей разрабатывается аналитическая часть в виде явных функций и имитационная часть в виде моделирующего алгоритма.

Проверка достоверности алгоритма должна дать ответ на вопрос, насколько алгоритм отражает замысел моделирования, сформулированный на этапе разработки концептуальной модели.

Построение алгоритмической модели и ее реализация на РС.

Этот этап выполняется в следующей последовательности:

- 1) разработка алгоритма (программы) моделирования на одном из языков описания алгоритмов (например, в виде структурной схемы);
- 2) программирование с использованием конкретных программно-технических средств;
- 3) трансляция или компиляция модели на машинный язык и подготовка дистрибутивного пакета.

Модели медицинской диагностики

Модели в медицине

Во многих задачах науки и практики, в которых присутствует неопределенность, успешно применяются стохастические математические модели, основанные на вероятностно-статистических методах (военные приложения, экономика,

надежность сложных систем и т.д.). Широкое применение такие модели должно находить в медицине и в здравоохранении, где, во-первых, высока неопределенность условий протекания наблюдаемых процессов, и, во-вторых, возможно накопление обширной информации об их результатах.

Сразу следует подчеркнуть, что математические модели не могут заменять содержательный (естественнонаучный) анализ закономерностей, имеющих место в наблюдаемом явлении, но позволяют в результате формализации получаемых результатов найти скрытые от наблюдателя взаимосвязи между участвующими в нем факторами.

Вопросы о целесообразности применения модельного подхода в двух областях медицины: в медицинской диагностике и в сравнительной оценке эффективности медицинских методов, применяемых в приложении к болезням с летальным исходом. На первом этапе с этой целью используются чисто вероятностные модели; фигурирующие в них распределения вероятностей считаются известными исследователю. В дальнейших исследованиях (если они окажутся целесообразными) предполагается использование их стохастическое представление, включающее методы математической статистики.

Начнем с задач медицинской диагностики, которые сравнительно легко формулируются в терминах математических моделей.

Суть медицинской диагностики обычно состоит в определении (распознавании) одного из состояний пациента из возможного конечного набора его состояний, среди которых содержится и состояние «здоров». Это распознавание осуществляется по результату наблюдения заданной совокупности признаков, связанных с состояниями объекта.

В простых случаях эта связь детерминирована, т.е. каждому состоянию пациента соответствуют вполне определенные значениями наблюдаемых признаков. Это означает, что между состояниями пациента и их признаками существует жесткая

логическая зависимость, позволяющая однозначно устанавливать вид болезни (или ее отсутствие среди заданного их набора).

В более интересных и практически важных случаях связь между состояниями пациента и наблюдаемыми признаками имеет вероятностный характер: совокупность признаков представляет собой случайный вектор, имеющий для различных состояний пациента различные распределения вероятностей. При этом предполагается, что эти распределения получены в результате обработки больших объемов данных и потому достоверно известны (выполнение этого условия представляет собой непростую практическую проблему, которую мы здесь, однако, опускаем).

Переход к вероятностным моделям диагностики, о которых далее идет речь, приводит к появлению конечных вероятностей ошибочных решений, при которых вывод о состоянии пациента оказывается неверным. Наша задача состоит в построении вероятностных моделей, в которых вероятности таких ошибочных выводов в определенном (раскрываемом ниже смысле) минимальны.

Введем определения и обозначения.

Обозначим n число классов возможных альтернативных состояний пациента (*объекта*), образующих множество $n-1$ различных заболеваний и одно здоровое состояние, $n \geq 2$. Для этого множества и его элементов (классов) введем обозначения $H = \{H_i\}_{i=1}^n$ (H_1 – здоровое состояние объекта).

Измеряемые параметры объекта Y_1, \dots, Y_m образуют (в общем случае — векторный) признак $Y = (Y_1, \dots, Y_m)'$. Состав компонент вектора Y для всех объектов примем одинаковым (это всегда можно получить, образуя обобщенный вектор – признак). Вместе тем, рассматривая Y как случайный вектор, обычно предполагается, что его распределения (т.е. его условные распределения) для различных классов объектов не совпадают.

Напомним [1], что распределение вероятностей случайного вектора в общем случае представляет собой совместное распределение вероятностей совокупности его компонент, часто

имеющее на практике смешанный характер, поскольку вектор Y может содержать непрерывные и дискретные компоненты. Для простоты изложения мы, однако, будем постоянно предполагать, что вектор Y для каждого класса H_i имеет непрерывное условное распределение, т.е. обладает условной плотностью распределения $f(y|H_i), i = \overline{1, n}$ (известной наблюдателю – диагностику).

Предполагается, что до получения наблюдателем диагностических данных (т.е. информации о значении признака $Y = y$ для обследуемого объекта), каждому его состоянию H_i можно приписать определенную доопытную (*априорную*) вероятность $P(H_i)$, характеризующую распространенность данного состояния. Полагая, что каждый объект находится в одном и только в одном состоянии, получим $\sum_{i=1}^n P(H_i) = 1$.

После получения значения y признака Y для обследуемого объекта, наблюдатель может найти вероятности состояний наблюдаемого объекта для каждого $i = \overline{1, n}$, применяя *формулу Байеса* [1]

$$P(H_i|y) = \frac{f(y|H_i)P(H_i)}{\sum_{j=1}^n f(y|H_j)P(H_j)}$$

Вероятности $\{P(H_i|y)\}_{i=1}^n$ носят название *апостериорных* (последопытных) вероятностей.

Вернемся к вопросу о вероятностях ошибочных решений наблюдателя и о построении оптимальных решающих правил для установления им классов наблюдаемых объектов.

Далее мы будем рассматривать в основном, случай $n = 2$, т.е. двух альтернативную задачу диагностики: («здоров» или «имеет определенную болезнь»). Вопросы многоальтернативной диагностики и связанные с ней трудности кратко обсуждаются ниже. Там же мы коснемся случая, когда векторный признак Y имеет переменную размерность, возрастающую по мере необходимости.

Наша задача при $n = 2$ состоит в построении правила, которое каждому значению признака, $Y = y$, обнаруженного у объекта, относит его состояние к одному из двух классов: H_1 («объект здоров») или H_2 («объект болен»). Такое правило назовем *решающим правилом*. Построению решающего правила соответствует обычно разбиение множества Y всех значений признака Y на две непересекающихся области Y_1 и Y_2 : $Y = Y_1 \cup Y_2$, $Y_1 \cap Y_2 = \emptyset$, и выполнению предписаний (импликаций)

$y \subseteq Y_1 \Rightarrow d_1$ (решение о том, что имеет место событие H_1 (объект здоров));

$y \subseteq Y_2 \Rightarrow d_2$ (решение о том, что имеет место событие H_2 – объект болен).

Заметим, что в некоторых случаях применяются более сложные *рандомизированные* решающие правила (которые не имеют, однако, для практики принципиального значения и здесь не рассматриваются). Решающее правило можно, следовательно, рассматривать как функцию значения признака $\delta = \delta(y)$ с значениями d_1 и d_2 , представив его в виде

$$\delta(y) = \begin{cases} d_1 \text{ (объект здоров),} \\ d_2 \text{ (объект болен).} \end{cases}$$

Множеству различных разбиений $Y = Y_1 \cup Y_2$ соответствует множество решающих правил $\delta(y)$, среди которых следует выбрать то, которое приводит к наиболее достоверному решению о состоянии пациента. Ясно, что эта достоверность определяется свойствами распределения признака и имеет следующий смысл.

Пусть решающее правило $\delta(y)$ соответствует разбиению $Y = Y_1 \cup Y_2$. Возможны два вида ошибочных решений: 1) здоровый пациент принимается больным (*ошибка первого рода*); 2) больной пациент принимается здоровым (*ошибка второго рода*). Эти ошибки имеют, соответственно, следующие вероятности

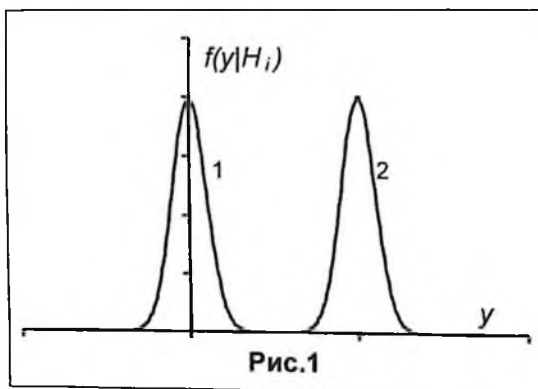
$$\alpha = \int_{Y_2} f(y|H_1)dy \text{ и } \beta = \int_{Y_1} f(y|H_2)dy$$

(здесь приняты обозначения: $Y_1 = Y_1$, $Y_2 = Y_2$).

В частных простых случаях область всех значений Y можно разбить на две области Y_1 и Y_2 , для которых имеют место равенства

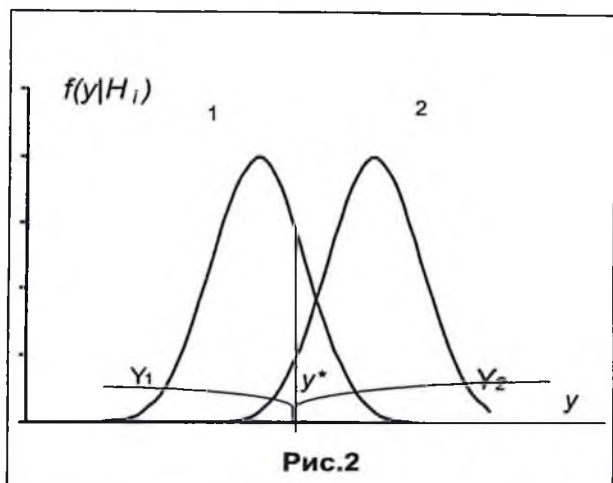
$$\alpha = \int_{Y_2} f(y|H_1)dy = 0 \text{ и } \beta = \int_{Y_1} f(y|H_2)dy = 0,$$

т.е. вероятности ошибок первого и второго родов равны нулю и состояние пациента определяется однозначно; это имеет место, когда условные плотности распределения признака $\{f(y|H_i)\}_{i=1}^2$ не пересекаются, (см. рис. 1 для скалярного признака Y ; плотность распределения 1 соответствует состоянию H_1 , плотность распределения 2 – состоянию H_2).



Нас, однако, интересуют чаще встречающиеся и более сложные случаи, когда такая безошибочность решения невозможна и вероятности α и β не равны нулю, т.е. условные распределения $\{f(y|H_i)\}_{i=1}^2$ пересекаются. На рис.2 приведен такой случай для скалярного признака при некотором произвольном разбиении $Y = Y_1 \cup Y_2$ при разделяющем значении признака $Y = y^*$: $Y_1 = \{y: y \leq y^*\}$, $Y_2 = \{y: y > y^*\}$. При этом получаем

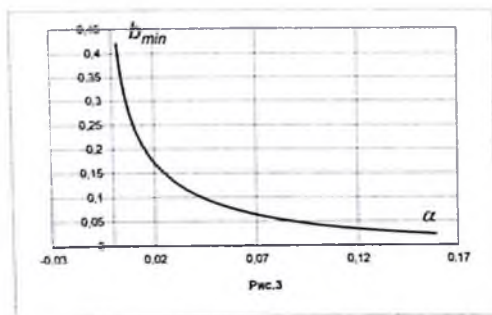
$$\alpha = \int_{Y_2} f(y|H_1) dy = P\{y \in Y_2 | H_1\}, \quad \beta = \int_{Y_1} f(y|H_2) dy = P\{y \in Y_1 | H_2\}.$$



Значения α и β взаимозависимы, поскольку оба зависят от разбиения $Y = Y_1 \cup Y_2$. Это приводит к тому, что найти такое решающее правило, которое одновременно доставляло бы безусловные (независящие друг от друга) минимальные значения α и β , оказывается невозможным. Можно, однако, получить значения условного минимума одной из этих вероятностей (например – β) при фиксированных значениях другой (α), т.е. среди всех решающих правил $\delta = \delta(\alpha)$ при каждом заданном α найти такое, при котором β достигает минимального значения

$$\beta_{\min} = \beta_{\min}(\alpha) = \min_{\delta(\alpha)} \beta(\alpha);$$

типичный вид такой зависимости приведен на рис.3.

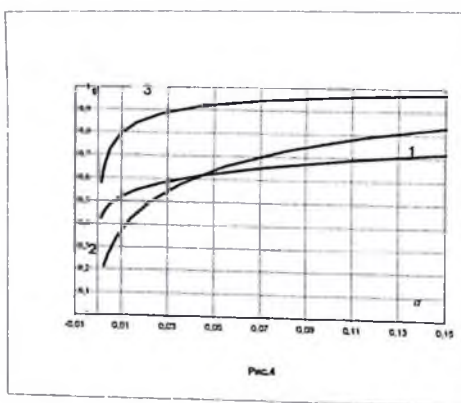


ис.3

Иногда вместо вероятности ошибки второго рода β используется вероятность $\varphi = 1 - \beta$ правильной классификации объекта второго класса (решение о том, пациент болен, когда он действительно болен). Тогда вместо функции $\beta_{\min} = \beta_{\min}(\alpha)$ получаем зависимость

$$\varphi_{\max} = \varphi_{\max}(\alpha) = \max_{\alpha} \varphi(\alpha)$$

которую иногда называют *рабочей характеристикой признака*, определяющей его классифицирующую способность при различных значениях α . Величину φ_{\max} именуют также *мощностью решающего правила* при данном α .



На рис.4 приведены примеры рабочих характеристик $\varphi_1(\alpha), \varphi_2(\alpha), \varphi_3(\alpha)$ для трех признаков Y_1, Y_2 и Y_3 (графики 1, 2, 3), из

которых следует, что классифицирующая способность признака Y_3 выше, чем признака Y_2 при всех значениях α ($\varphi_1(\alpha) > \varphi_2(\alpha)$ для всех значениях α , за исключением тривиальных случаев $\alpha = 0$, $\alpha = 1$). Признаки Y_1 и Y_2 с пересекающимися рабочими характеристиками в этом смысле несопоставимы, поскольку при $\alpha < \alpha^*$ эффективнее оказывается признак Y_1 , а при $\alpha > \alpha^*$ – признак Y_2

Алгоритм построения рабочей характеристики признака опирается на лемму Неймана - Пирсона [3], позволяющую находить для каждого значения α решающее правило, максимизирующее значение вероятности φ .

Согласно этой лемме такому решающему правилу соответствует определяемое функцией отношения правдоподобия

$$\Lambda = \Lambda(y) = \frac{f(y|H_2)}{f(y|H_1)}$$

разбиение множества значений признака Y на две области согласно схеме

$$\Omega_{1\alpha} = \{y: \Lambda(y) \leq \Lambda_\alpha\} \text{ и } \Omega_{2\alpha} = \{y: \Lambda(y) > \Lambda_\alpha\}, \quad Y = \Omega_{1\alpha} + \Omega_{2\alpha},$$

где Λ_α отвечает условию

$$P\{Y \subseteq \Omega_{2\alpha} | H_1\} = \int_{\Omega_{2\alpha}} f(y|H_1) dy = \alpha, \quad .P\{Y \subseteq \Omega_{2\alpha} | H_2\} = \int_{\Omega_{2\alpha}} f(y|H_2) dy = \varphi.$$

Рассмотрим подробнее, в чем выражаются свойства вероятностных правил принятия решений в их приложении к задачам медицинской диагностики.

Итак, в общем случае при двухальтернативной диагностике принятие каждого решения сопряжено с возможностью допустить одну из двух ошибок: принять здорового пациента за больного (ошибка первого рода) или посчитать здоровым больного (ошибка второго рода); вероятности этих ошибок равны, соответственно, α и $\beta = 1 - \varphi$. Для каждого конкретного признака Y вероятности этих ошибок могут варьироваться диагностиком путем выбора порогового значения функции отношения правдоподобия Λ_α ,

находясь при этом в монотонно убывающей взаимосвязи: с ростом одной из них вторая снижается.

В связи с этим возникает вопрос о выборе такого Λ_α , при котором α и β принимают приемлемые значения (в рамках указанной возможности их передела).

В тех приложениях, где последствия ошибок могут быть выражены штрафами, измеряемыми общей мерой (например, рублями), эта задача решается минимизацией *среднего штрафа* [3]

$$C = C_\alpha P(H_1)\alpha + C_\beta P(H_2)\beta$$

где C_α , C_β – штрафы за ошибки первого и второго рода; минимизация C выполняется по α с учетом зависимости $\beta = \beta(\alpha)$.

Такой подход, возможный, например, в экономике, вряд ли плодотворен в медицине, где последствия ошибок первого и второго рода обычно трудно сопоставимы (в случаях, например, излишнего пребывания здорового пациента в больнице или в выписке из нее невылеченного пациента). Поэтому в рассматриваемых медико-диагностических задачах выбор соотношения между допустимыми значениями ошибок первого и второго рода должен опираться на содержательные соображения диагностика.

Рассмотрим отдельную скалярную компоненту Y_1 признака Y , т.е. одномерный признак Y_1 . Его индивидуальная классифицирующая способность выражается содержащейся в нем информации о состоянии объекта, которая определяется различием значений априорной и апостериорной вероятностей $P(H_i)$ и

$$P(H_i|y_1) = \frac{f(y_1|H_i)P(H_i)}{\sum_{j=1}^2 f(y_1|H_j)P(H_j)} \quad (i=1,2)..$$

Так, индивидуальная классифицирующая способность признака Y_1 равна нулю, если для всех H_i имеют место тождества (по y_1) $P(H_i|y_1) = P(H_i)$. Нетрудно убедиться, что это тождество эквивалентно тождественному равенству условных распределений признака Y_1 для обоих состояний пациента: $f(y_1|H_1) = f(y_1|H_2)$. Будем для

краткости называть признак Y_1 , имеющий индивидуальную классифицирующую способность, *нулевым*, а признак Y_1 , для которого указанные свойства не выполняются – *ненулевым*. Эту терминологию ниже мы будем применять и в общем случае векторного признака.

Пусть признак Y_1 – нулевой. Означает ли это, что включение его в качестве компоненты в многомерный признак Y бессмысленно, т.е. не приводит к увеличению классифицирующей способности последнего?

Оказывается, что это не так: компонента признака с нулевой индивидуальной классифицирующей способностью, будучи использована в группе компонент признака Y , может способствовать существенному повышению их групповой классифицирующей способности, т.е. классифицирующей способности Y .

Приведем пример. Пусть двухмерный признак $Y = (Y_1, Y_2)$ имеет компоненты Y_1, Y_2 с условными совместными плотностями распределения $f(y|H_i) = f(y_1, y_2|H_i), i = 1, 2$. Для апостериорного распределения состояния пациента H_i имеем

$$P(H_i|y) = \frac{f(y|H_i)P(H_i)}{\sum_{j=1}^2 f(y|H_j)P(H_j)} = \frac{f(y_1, y_2|H_i)P(H_i)}{\sum_{j=1}^2 f(y_1, y_2|H_j)P(H_j)}, i = 1, 2.$$

При $P(H_i|y) = P(H_i)$ ($f(y_1, y_2|H_1) = f(y_1, y_2|H_2)$) признак Y является нулевым, в противном случае – ненулевым. Допустим далее, что при каждом H_i компоненты Y_1, Y_2 независимы друг от друга, т.е.

$$f(y|H_i) = f(y_1|H_i)f(y_2|H_i), i = 1, 2,$$

где $f(y_1|H_i), f(y_2|H_i), i = 1, 2$ – частные распределения компонент Y_1 и Y_2

(такую независимость компонент называют их *условной независимостью*). Тогда

$$P(H_i|y) = \frac{f(y|H_i)P(H_i)}{\sum_{j=1}^2 f(y|H_j)P(H_j)} = \frac{f(y_1|H_i)f(y_2|H_i)P(H_i)}{\sum_{j=1}^2 f(y_1|H_j)f(y_2|H_j)P(H_j)}, i=1,2.$$

Если обе компоненты Y_1 и Y_2 нулевые, то имеют место тождества $P(H_i|y) \equiv P(H_i)$, т.е. и векторный признак $Y = (Y_1, Y_2)$ является нулевым.

Допустим теперь, что компоненты признака Y_1 и Y_2 условно независимы при H_1 , но зависимы при H_2 (оставаясь нулевыми). Тогда, ввиду неравенства $f(y|H_2) \neq f(y_1|H_2)f(y_2|H_2)$, получаем

$$P(H_1|y) = \frac{f(y_1|H_1)f(y_2|H_1)P(H_1)}{f(y_1|H_1)f(y_2|H_1)P(H_1) + f(y_1, y_2|H_2)P(H_2)} \neq P(H_1),$$

т.е. признак Y имеет ненулевую эффективность, причем уровень его классифицирующей способности определяется зависимостью между его нулевыми компонентами.

Из всего этого следует простой вывод: классифицирующая способность векторного признака определяется не только и не столько индивидуальной классифицирующей способностью его компонент, но и существованием зависимости между ними. Следует, однако, при этом подчеркнуть, что использование этой *классифицирующей связи* возможно лишь тогда, когда в *обучающей выборке* значений признака сохраняется информация о связи между его компонентами, т.е. при *синхронном* их измерении при формировании этой выборки (под обучающей выборкой понимается набор значений признака, полученный в предшествующих наблюдениях и используемый для оценки параметров и свойств формируемой вероятностной модели диагноза).

Синхронность измерений векторного признака Y , образующих обучающую выборку, означает, что каждое его значение (все значения его компонент) принадлежит одному и тому же пациенту и получено в одно и то же операционное время.

Мы рассмотрели сравнительно простой случай двухальтернативного медицинского диагноза. Как уже говорилось, возможны, однако, задачи диагностического выбора одного из n , $n > 2$, состояний пациента (многоальтернативный диагноз), т.е. $H = \{H_i\}_{i=1}^n$, $n > 2$.

Обозначим d_{ij} ошибочное решение, при котором истинное состояние пациента H_i принимается как состояние H_j , $i \neq j$; назовем такую ошибку ошибкой (i,j) – го рода. Число возможных ошибочных решений составляет теперь $n(n-1) > 2$ и выбор оптимального диагностического решающего правила существенно усложняется как по его смыслу, так и по практической реализации.

Рассмотрим, к примеру, один из вариантов многоальтернативного диагноза (насколько такой вариант имеет практический смысл должен судить специалист – диагностик). Пусть по некоторым содержательным соображениям можно допустить, чтобы вероятности ошибок (i,j) -го рода для всех i,j , кроме $i = k, j = l$, удовлетворяли ограничениям $\alpha_{ij} = P(d_{ij}|H_i) \leq \bar{\alpha}_{ij}$, где $\bar{\alpha}_{ij}$ заданные числа, и при этих условиях вероятность ошибочного решения $\alpha_{ki} = P(d_{li}|H_k)$ достигала минимума. Такой вариант задачи (который подробно здесь не рассматривается) приводит к многомерному методу Неймана-Пирсона.

Другим интересным развитием модельного представления медицинской диагностики является разработка моделей последовательного диагноза, при котором принятие решения о состоянии пациента осуществляется в результате последовательного наращивания размерности признака Y , начиная с простых компонент. Такой подход широко используется на практике (например, при онкологическом диагностировании). Моделирование последовательного диагноза может, например, преследовать цель получения максимальной достоверности диагноза при заданных ограничениях на применение компонент, требующих высоких материальных и физических затрат (например

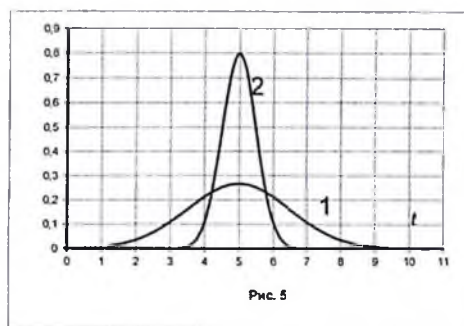
– на выполнение операции биопсии при онкологическом диагностировании).

Модели оценки эффективности лечебных методов

Вторым кругом задач медицинской практики, в котором может оказаться полезным применение вероятностных математических моделей, является оценка эффективности, получаемой от применения некоторого медицинского метода (например, от применения нового лекарства). Часто эта эффективность выражается средней продолжительностью жизни пациента при применении к нему данного метода (в сравнении с этой характеристикой, получаемой, когда этот метод не применялся). Используя среднюю продолжительность жизни как основной критерий эффективности исследуемого метода, мы чрезмерно упрощаем задачу, поскольку эта величина (в теории вероятностей – математическое ожидание MT случайной величины T – продолжительности жизни пациента) не исчерпывает ее свойств и не всегда может претендовать на роль ведущего критерия при оценке исследуемого метода.

Пример такой ситуации иллюстрирует рис.5, на котором приведены плотности распределения $f_1(t)$ и $f_2(t)$ (кривые 1 и 2) для продолжительности жизни пациента T_1 и T_2 при двух конкурирующих методах лечения соответственно, с равными значениями математического ожидания ($MT_1 = MT_2 = m = 5$), но существенно различающиеся по дисперсиям ($DT_1 \gg DT_2$). Очевидно, что из этих двух методов второй предпочтительней, поскольку для него имеет место более высокая (чем для первого метода) вероятность дожить до некоторого значения t^* ($t^* < m$). Более того, второй метод может быть предпочтительней первого и в случае, когда $MT_1 > MT_2$. Так, для пациента вероятность дожить до заданного возраста (например – до пенсии) может иметь большее значение, чем средняя продолжительность жизни некоторой совокупности пациентов. В подобных случаях для

оценки эффективности методов могут использоваться многокритериальные модели, в которых присутствуют критерии, имеющие субъективный смысл.



Так, например, для оценки эффективности метода с позиции пациента может служить критерий K , состоящий из двух требований: а) ограниченности снизу вероятности достижения пенсионного возраста (частный критерий K_1) и б) максимизации средней продолжительности жизни при условии выполнении критерия K_1 (частный критерий K_2). Заметим, что размерность критерия зависит от характера распределения продолжительности жизни (точнее от размерности его параметров).

Возвращаясь к вопросу об использовании в качестве одномерного критерия эффективности средней продолжительности жизни, обратим внимание на его ущербность как оценки эффективности метода лечения, поскольку он не отражает качества жизни пациента; высокое значение этого критерия может быть результатом использования средств, направленных на всемерное продление продолжительности его физиологической жизни при игнорировании *качества жизни*, т.е. без учета приносимой ею пациенту и обществу удовлетворения и пользы. С этой точки зрения, использование для характеристики здоровья общества величина средней продолжительности жизни его членов может оказаться ошибочным, характеризуя высокую бюджетную поддержку неработающих пенсионеров за счет бюджетных инвестиций в производящие секторы экономики, науки и культуры.

Впрочем, этот тезис заслуживает более детального изучения и моделирования.

Использованная литература

1. Натан А.А., Горбачев О.Г., Гуз С.А. Теория вероятностей: Учеб. пособие. –М.: МЗ Пресс – МФТИ, 2007. –253 с.
2. НАТАН А.А., ГОРБАЧЕВ О.Г., ГУЗ С.А. ОСНОВЫ ТЕОРИИ СЛУЧАЙНЫХ ПРОЦЕССОВ: УЧЕБ. ПОСОБИЕ. – М.: МЗ ПРЕСС – МФТИ, 2003. –168 с.
3. Натан А.А., Горбачев О.Г., Гуз С.А. Математическая статистика: Учеб. пособие. – М.: МЗ Пресс – МФТИ, 2004.–158 с.

ЭКСПЕРТНЫЕ СИСТЕМЫ ДЛЯ МЕДИЦИНСКОЙ ДИАГНОСТИКИ С ПРИМЕНЕНИЕМ МЕТОДОВ ТЕОРИИ НЕЧЕТКИХ МНОЖЕСТВ

Введение

Экспертные системы (ЭС) - один из видов систем искусственного интеллекта, построенные на основе знания специалистов – экспертов получили широкое распространение и нашли практическое применение во многих отраслях, в том числе и в медицине [1–3]. К основным отличительным признакам ЭС от других компьютерных систем можно отнести [4–9]: 1) *компетентность* - в конкретной предметной области ЭС должна достигать того же уровня, что и эксперты - специалисты, при этом она должна пользоваться теми же эвристическими приемами, также глубоко и широко отражать предметную область; 2) *глубина* - экспертиза должна решать глубокие, нетривиальные и нечеткие задачи, отличающиеся сложностью, ЭС использует эвристические, творческие, неформальные методы; 3) *самосознание* - ЭС должна включать в себя механизм объяснения того, каким образом она приходит к решению задачи.

ЭС ориентированы не на проблемы, формализация которых проста и решение которых можно найти с помощью математических моделей и алгоритмов, т.е. не на проблемы, с которыми имеют дело современные программы, а скорее на сложные проблемы, которые можно решить только с использованием знаний, полученных экспертами за долгие годы. Такие знания подбирают методом проб и ошибок, добавляя, изменяя или удаляя знания. В этом смысле использование экспертных систем в медицине имеет весьма важное значение.

В процессе развития искусственного интеллекта возникли проблемы, связанные с нечеткостью исходной информации.

Решение этих проблем стало возможным с разработкой теории нечетких множеств (ТНМ) [10–16]. ТНМ превратилась в методологию, разработанную в результате исследований искусственного интеллекта, прежде всего, имеет тесную связь с ЭС.

К настоящему времени проведено много исследований медицинских систем, использующих нечеткие выводы. Этими исследованиями охвачены многие разделы медицины, например, фундаментальные исследования Санчеса [17], исследования Эдлессинга [18], Тадзаки [19] и др. Безусловно, в ЭС использовалось представление недоверности фактов и правил в виде коэффициентов уверенности так, как в системе диагностики инфекционных заболеваний MYCIN. В частности, она предназначена для работы в области диагностики и лечения заражения крови и медицинских инфекции. Система ставит соответствующий диагноз, исходя из представленных ей симптомов, и рекомендует курс медикаментозного лечения любой из диагностированных инфекций. MYCIN состоит в общей сложности из 450 правил, разработанных с помощью группы по инфекционным заболеваниям Стэнфордского университета.

Система MYCIN справляется с задачей путем назначения показателя определенности каждому из своих 450 правил. Поэтому можно представлять MYCIN как систему, содержащую набор правил вида "Если... то" с определенностью P , которые предоставили люди - эксперты - и которые изложили и правила и указали свою степень доверия к каждому правилу по шкале от 1 до 10. Установив эти правила и связанные с ними показатели определенности, MYCIN идет по цепочке назад от возможного исхода, чтобы убедиться, можно ли верить такому исходу. Установив все необходимые исходные предпосылки, MYCIN формирует суждение по данному исходу, рассчитанное на основе показателей определенности, связанных со всеми правилами, которые нужно использовать. Также известно ЭС "Кардиолог", которая определяет диагноз больного по введенным симптомам, назначает курс лечения и профилактики.

Операции с недостоверностью в этих системах основаны на идеях байесовской вероятности. Вероятностные выводы в настоящее время исследуются как один из методов, используемых в ЭС, но, сущность эксперта не в вероятностной природе, а в нечетких тезисах. В этой связи исследование решение проблем разработки ЭС для медицинской диагностики с применением методов ТНМ с целью повышения надежности и адекватности систем является актуальной задачей медицины и искусственного интеллекта.

Материалы и методы исследования

Во многих лечебно-диагностических технологиях возможности современных компьютеров используются не в полной мере. Прежде всего, это диагностика, назначение лечебных мероприятий, прогнозирование течения заболеваний и их исходов. Можно отметить, что основными причинами недостаточно полного использования современных математических методов и компьютерных технологий в медицине являются слабо развитая техническая база, недостаточный уровень подготовки участников этих технологий, плохая оснащенность специализированными пакетами прикладных программ, сложности учета исходной нечеткой информации, представляющей собой опыт и знаний специалистов – экспертов (врачей).

Большое значение имеет психологический аспект применения компьютерных приложений. Это серьезная причина, связанная с особенностями работы врача. Врач является исследователем, его работа носит творческий характер, однако он несет прямую ответственность за результат своей деятельности. Принимая решение о диагнозе или лечении, он опирается на знания и опыт – свои собственные и коллег. Очень важно при этом обоснование решения, особенно если оно подсказывается аргументировано со стороны [21], например экспертными системами. Медицинские

экспертные системы позволяют врачу не только проверить собственные диагностические предположения, но и обратиться к компьютеру за консультацией в трудных диагностических случаях. Они позволяют решать задачи диагностики, дифференциальной диагностики, прогнозирования, выбора стратегии и тактики лечения и др.

В области ЭС для медицинской диагностики можно выделить три проблемы: представление знаний; использование знаний; приобретение знаний.

ТНМ может внести существенный вклад в решение любой из этих проблем. Для проблемы 1 главным оказывается то, что наиболее высокий уровень представления гарантирован с помощью языка, знания типа фактов, правил, оценок и другие знания врача можно представить только в форме, содержащей нечеткости. Более того, поскольку человек допускает применение неопределенностей, можно подобрать знания, которые проще использовать. В представлении знаний используются понятия нечетких множеств, но для проблемы 2 эффективнее нечеткая логика. Основным методом является метод нечетких выводов. Особенность таких выводов заключается в получении выводов из нечеткой информации с помощью знаний о нечетких правилах, но это же можно сказать и о применении знаний экспертами.

Применение знаний не ограничивается только выводами. Кроме выводов серьезной проблемой являются оценки и суждения. В качестве моделей оценок и суждений экспертов на основе эмпирических знаний эффективны идеи нечетких изменений и нечеткого интегрирования. При решении проблемы 3 в первую очередь надо научиться извлекать эмпирические знания экспертов (врачей). При этом часть таких знаний можно передать только с помощью нечетких слов, поэтому необходима нечеткая интерпретация знаний. Благодаря введению нечеткой

классификации знаний типа правил по условиям их применения становится возможным гибкое приобретение знаний эксперта. Второй по значению задачей является поиск методов извлечения знаний, причем не только непосредственно со слов врача - эксперта, но и косвенно, путем наблюдения за действиями эксперта или даже без эксперта через эксперименты и обучение. В последнем случае для сбора данных и информации так, как это делает эксперт, можно использовать нечеткую логику. Другими словами, выполняют сбор качественной информации типа *"Если х есть определенные симптомы, то у есть определенные болезни"*. Благодаря использованию нечеткого представления можно определить суть работы эксперта. Таким образом, основными методами исследования и используемые в данной работе являются методы экспертных оценок и теории нечетких множеств.

Результаты и обсуждение.

В настоящее время в условиях повышенных требований населения к здравоохранению и изменения характера болезней раннее обнаружение болезней людей в медицинских учреждениях является важной задачей медицины, которую можно успешно решать с применением ЭС, разработанной с применением методов ТНМ. Цель предлагаемой нами системы - способствовать раннему обнаружению и лечению болезней благодаря активной постановке диагноза самой системой. Особенность системы - выполнение комплексных выводов и диагностики с помощью блока нечетких выводов, написанного на современном средстве программирования (Delphi) и знаний специалистов – экспертов (врачи, медицинский персонал), организованных в виде матриц.

Рассмотрим разработанную структуру (рисунок 1) и функциональных блоков [22] предлагаемой системы расспроса больных и предварительной диагностики:

1. *Блок управления экраном* обеспечивает ввод исходной информации и вывод результатов в отдельные поля экрана, состоит из прикладного интерфейса, подпрограмм управления экраном, обработки и доступа к полям и других подпрограмм;

2. *Блок управления изображением* позволяет зрительно представлять больные органы во время расспроса и вводить их на нужное место с помощью «мыши»;

3. *Блок управления базами данных и знаний* позволяет эффективно использовать данных и знания путем независимого доступа к ним из механизма выводов, а также позволяет использовать данные здравоохранения независимо от данных, полученных при расспросе;

4. *Блок ведения диалога при расспросе* представляет собой программу для ввода в режиме диалога симптомов и их степени, о которых говорит больной, и получения результатов диагностики (состоит из группы подпрограмм для ведения расспроса, отображения, выводов, проверки симптомов и обработки ошибок);

5. *Блок помощи в приобретении знаний* предназначен для ввода знаний от врачей и других экспертов и их пакетной обработки. (подпрограммы для регистрации взаимосвязи симптомов и болезней, сообщений, параметров, отображения входных сообщений, проверки базы знаний и других операций):

6. *Блок объяснения процесса выводов* выполняет отображение результатов и печать сведений, поясняющих, как система пришла к данному выводу.

Формирование данных и знаний для выводов. Традиционная процедура расспроса врачом больного состоит в следующем: больной рассказывает врачу о своих субъективных симптомах, врач

выделяет среди них наиболее существенные с учетом близости симптомов одной из болезней, используя при этом фундаментальные медицинские знания и собственный опыт, затем более детально расспрашивает о симптомах, связанных с вероятной болезнью, и выдает заключение.

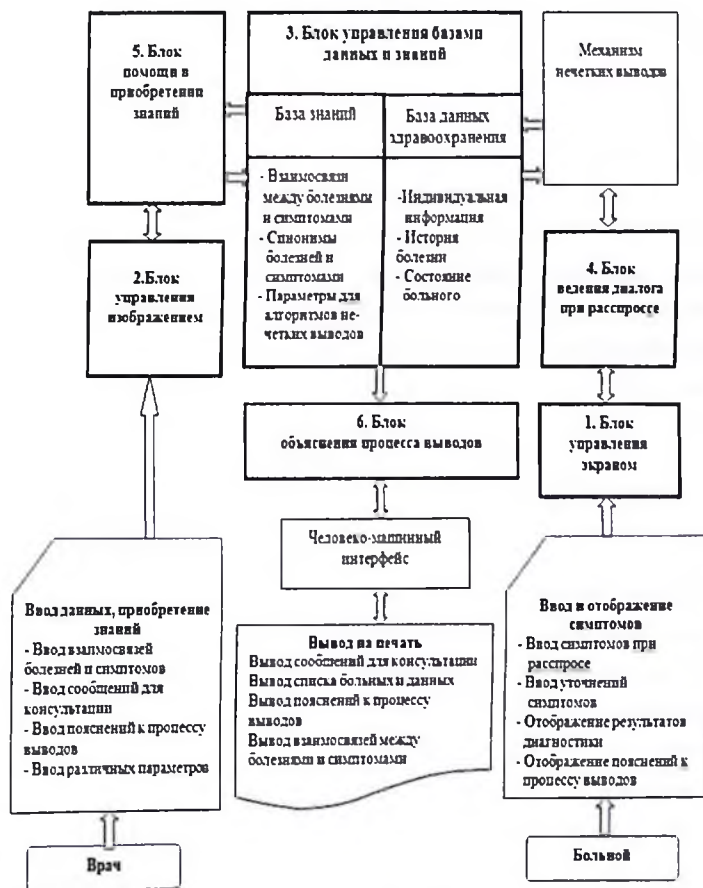


Рисунок 1 - Структура системы расспроса и предварительной диагностики

В качестве знаний в данном случае необходимы общие взаимосвязи между болезнями и симптомами, кроме того,

очевидно, необходима некоторая мера такой связи как для болезни с точки зрения ее симптомов, так и для симптомов с точки зрения болезни.

С целью применения здесь методов ТНМ рассмотрим простуду и кашель. В этом случае представление знаний будет следующим: 1) простуда и кашель взаимосвязаны (степень истинности = 0,9); 2) если есть кашель, то налицо простуда (степень истинности = 0,8); 3) при простуде возможен кашель (степень истинности = 0,6).

Степень истинности здесь означает достоверность взаимосвязи, т.е значения функции принадлежности. При выводах с помощью формул нечетких отношений, остается проблема, связанная со способом задания числовых значений матрицы отношений R : какая степень истинности наиболее соответствует модельному представлению? На практике использование операции максимум - минимум иногда приводит к слишком грубым значениям истинности по сравнению со свойствами объектов, и в этом смысле точность выводов снижается. Поэтому в данной системе благодаря введению модели, основанной на нечетком соответствии как более широком понятии, получены адекватные и гибкие выводы. Учитывая сказанное выше, установим тезисы для адаптации знаний к нечетким выводам.

Обозначим через X и Y соответственно множество всех болезней и множество всех симптомов: Болезни $X = \{X_i, i = \overline{1, m}\}$, Симптомы $Y = \{Y_j, j = \overline{1, n}\}$. Пусть A_i, B_j, R_{ij} - следующие тезисы: A_i - наличие болезни i , B_j - наблюдается симптом j , R_{ij} - болезнь X_i по своим признакам соответствует симптому Y_j .

Каждый из этих тезисов включает недостоверность, и в этом смысле их можно считать нечеткими множествами. Кроме того, установим следующие тезисы P_j, P_{ij} , образованные из введенных выше тезисов:

$$P_j \triangleq B_j \rightarrow OR(R_i \& A_i)^*, \quad (1)$$

$$P_{ij} \triangleq (R_{ij} \& A_i) \rightarrow B_j^*, \quad (2)$$

где \rightarrow - импликация, OR - дизъюнкция, $\&$ - конъюнкция. Другими словами, пусть P_j - достоверность утверждения "Если есть симптом B_j , то на основании взаимосвязи R_{ij} между болезнями и симптомами проявляется по крайней мере болезнь A_j ", а P_{ij} - достоверность утверждения "Если на основании взаимосвязи R_{ij} между болезнями и симптомами проявляется болезнь A_i , то есть симптом B_j ". Будем считать тезисы R_{ij} , P_j , P_{ij} знаниями для выводов.

При этом можно предсказать, что достоверность P_j в общем случае довольно высокая. Однако симптом мог наблюдаться ошибочно, поэтому P_j не может быть абсолютно достоверным. В общем случае P_{ij} зависит от внимательности человека и условий наблюдения, и поэтому достоверность P_j выше достоверности P_{ij} . Приведем конкретные примеры R_{ij} (таблица 1).

Достоверности R_{ij} , P_j , P_{ij} выражены в терм-множества – в форме лингвистических значений истинности (ЛЗИ): VT - Очень правдивое; RT - Довольно правдивое; PT - Возможно, правдивое; а также могут быть PF - Возможно, ложное; RF - Довольно ложное; VF - Очень ложное; UN – Неизвестное.

Рассмотрим алгоритм диагностики. Как видно из приведенного примера информация, полученная от врача и больного включает нечеткость, выраженную через ЛЗИ. Для вычислений необходимо преобразовать эти значения в числовые значения истинности (ЧЗИ). Для их количественной оценки используются функции принадлежности.

Таблица 1.

**Пример взаимосвязи болезни и симптомов (R_{ij})
для болезни почек**

Классификация		Аномалии мочи				
Симптомы		Увеличение объема мочи	Уменьшение объема мочи	Пенистая моча	Мутная моча	Кровь в моче
Болезнь	№	1	2	3	4	5
Острый нефрит	1			RT		RT
Нефротический	2		VT	VT		

синдром						
Хроническая почечная недостаточность	3	RT		RT		
Почечно-каменная болезнь	4			PT		RT
Воспаление мочевого пузыря	5			PT	RT	

В предлагаемой ЭС такие понятия, как "немного", «очень» для симптомов и "часто", "вероятно" и др. для взаимосвязи между болезнями и симптомами, представлены ЛЗИ (семь уровней). При этом необходимо установить, каким образом выбирать по функции принадлежности каждого ЛЗИ значения принадлежности. Такие значения назовем α -сечением, а значение, выбранное для A , обозначим A^α . Обычно A^α имеет одно значение, но в целях сохранения нечеткости в словах более естественно использовать интервал значений, например для ЛЗИ "UN" (неизвестное) введем интервал $[0,1]$. Таким образом, будем задавать интервал значений принадлежности для всех ЛЗИ, т.е.

$$A^\alpha = \{x | \mu_A(x) > \alpha\}. \quad (3)$$

Связь между ЛЗИ, α -сечением и значениями принадлежности показана на рисунке 2. В системе создается база данных, в которой все функции принадлежности и α -сечение являются координатами, константами и другими параметрами.

Алгоритм выводов следует из формул (2) и (3). При этом предполагается, что P_j, P_{ij} - нечеткие подмножества множества V ЛЗИ, т.е. очень правдивые и выпуклые подмножества. Если применить к формулам (2) и (3) нечеткие правила "модус поненс" и "модус толленс", то получатся следующие взаимосвязи между болезнями и симптомами: для $\forall \alpha \in [0,1]$

$$\forall (R_j^\alpha \wedge A^\alpha) = (B_j^\alpha) - ((-P_j)^\alpha) \cup \forall 0, j = \overline{1, n}, \quad (4)$$

$$(R_i^\alpha \wedge A^\alpha) = (B_i^\alpha) + ((-P_i)^\alpha) \cup \wedge 1, i = \overline{1, m}, j = \overline{1, n}, \quad (5)$$

где \neg означает отрицание в нечеткой логике, l указывает нижнюю границу. Зададим наблюдаемые симптомы B_j - и знания P_j, P_{ij}, R_{ij} и обнаружим все болезни $\{A_i\}$. A_i можно получить, найдя общее решение формул (4) и (5). При этом достоверности знаний $P_j^{\alpha}, P_{ij}^{\alpha}, B_j^{\alpha}$ можно определить через интервал их значений ([нижнее значение, верхнее значение]) следующим образом:

$$\begin{cases} P_j^{\alpha} = [p_j, 1], P_{ij}^{\alpha} = [p_{ij}, 1], \\ R_{ij}^{\alpha} = [r_{ij}(1), r_{ij}(2)], B_j^{\alpha} = [b_j(1), b_j(2)]. \end{cases} \quad (6)$$

Кроме того, определим расстояние между симптомом и знаниями следующим образом:

$$\begin{cases} Z_j^{\alpha} = [(b_j(1) - p_j - 1) \vee 0, 1], \\ E_{ij}^{\alpha} = [0, (b_j(2) - 1 - p_{ij}) \wedge 1]. \end{cases} \quad (7)$$

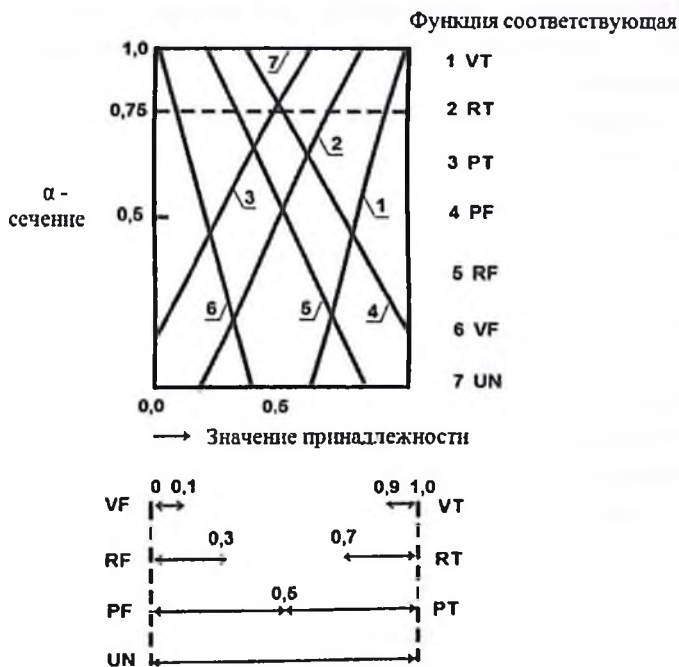


Рисунок 2 - Связь между ЛЗН, α и значениями принадлежности.

Метод организации и проведения экспертной оценки в нечеткой среде. При организации и проведении экспертной оценки с участием врачей и пациентов возникает ряд проблем, связанных с особенностью человеческой процедуры оценки. Для решения этих проблем нами предлагается применить при организации и проведении процедур экспертных оценок в этих условиях методологию теории нечетких множеств. Разрабатываемый метод экспертной оценки при наличии нечетких факторов основывается на использовании мнений экспертов и теории нечетких множеств.

Разработанный нами метод организации и проведения экспертной оценки в нечеткой среде состоит из следующих пунктов (этапов):

1. Категоризация объекта оценки, классов задач и операций;
2. Выбор класса квалификаторов (терм-множество, значения лингвистических переменных), адекватных объекту оценки и классу операций, определить лингвистических значений истинности;
3. Выбор типа шкал, описывающих объект и задачи, определить числовых значений истинности;
4. Определение способа оценки для медицинской диагностики и проведение оценки;
5. На основе результатов проведенной оценки составляется базы знаний в виде "Если есть симптомы V_i , то на основании взаимосвязи R_{ij} между болезнями и симптомами проявляется болезнь A_j ".
6. Проверка на субъективную совместимость признаков и их совокупности (соответствие интуитивному образу объекта). Так как, при оценке участвует группа экспертов, необходимо определить степени согласованности их мнений. Если мнение экспертов в основном совпадает, т.е. значения дисперсионного коэффициента конкордации w близки к 1 (например, $0,90 \leq w \leq 1$), переход к пункту 8;
7. Если не выполняется условие $0,90 \leq w \leq 1$, т.е. когда мнения экспертов не совпадают, им представляется возможность

ознакомиться с ответами других экспертов, проанализировать и откорректировать свои предыдущие оценки, т.е. цикл экспертной процедуры повторяется, начиная с пункта 2. В этом пункте можно применить метод Дельфи (Delphi).

8. Построение функции принадлежности нечетких показателей и оценок, переход к обработке полученных результатов.

9. Для получения конечных результатов полученная информация обрабатывается методами теории нечетких множеств, что позволяет построить лингвистическую модель, которая правильно проводит медицинскую диагностику.

В основе этого метода лежит совокупность следующих основных факторов: особенности задачи, класса нечетких категорий, способа формирования шкал, способа опроса экспертов и обработки полученной нечеткой информации.

Приведем описание и пояснение к основным пунктам предложенной методики.

В пункте 1 выполняется категоризация объекта оценки, классов задач медицинской диагностики и операций, т.е. организаторами экспертной оценки и экспертами производится изучение задачи диагностики, подлежащего оценке, ставится задача перед экспертами и определяется процедура и метод проведения экспертизы. Следует отметить, что во многих случаях наиболее удобным и эффективным методом проведения экспертных оценок является метод Дельфи.

В пункте 2 производится выбор класса квалификаторов, т.е. определяется терм-множество - значения лингвистических переменных, адекватных объекту оценки и классу операций. Для этого выбираются наиболее информативные показатели (симптомы лингвистических значений истинности), которые правильно описывают задачу медицинской диагностики. Для удобства диапазоны изменения ЛЗП задаются в виде отрезков, с указанием минимального (x^{\min}) и максимального (x^{\max}) значения. Эти отрезки для удобства и в зависимости от суждений специалистов-экспертов, разбиваются на интервалы дискретизации, которые

можно назвать квантами: $x_1^{min} = x_1^1 < x_1^2 < \dots < x_1^m = x_1^{max}$. Для построения ЛЗИ рекомендуется выбрать: VT - Очень правдивое; RT - Довольно правдивое; PT - Возможно, правдивое; а также могут быть PF - Возможно, ложное; RF - Довольно ложное; VF - Очень ложное; UN - Неизвестное.

В пункте 3 осуществляется выбор типа шкал, описывающих решаемую задачу диагностик. Определяются параметры болезни и симптомов, которые подлежат оценке, а также интервалы и шкалы их оценки.

В пункте 4 определяется способ оценки показателей симптомов и их взаимосвязи, например, некоторых параметров эксперты могут оценить количественно или по балльной шкале, а некоторые параметры и их взаимосвязь оценивается качественно (словесно), т.е. в нечеткой среде.

В пункте 5 базы знаний составляются с применением модели продукционных правил вывода: "Если ... то", "Если ... то ... иначе". Результаты выполнения этого этапа удобно оформить в виде матрицы нечетких отношений, например в виде таблицы взаимосвязи симптомов и болезней.

В пункте 6 осуществляется проверка на субъективную совместимость признаков и их совокупности, определяется насколько согласовано мнение экспертов (врачей, специалистов), участвующих в оценке. Если мнение экспертов в основном совпадает, т.е. значения дисперсионного коэффициента конкордации w близки к 1 (например, $0,90 \leq w \leq 1$), переход к пункту 8;

Для проверки на субъективную совместимость оценки экспертов вычисляется коэффициент конкордации (согласия) по формуле:

$$w = \frac{\sum (S_j - S)^2}{(1 - 12) m^2 (n^2 - n) - (m \sum T_j^2)}$$

где S_{ij} - сумма ранговых оценок по каждому свойству;
 средняя сумма рангов для всех показателей; m - число экспертов; n - число показателей;

$$s = \frac{1}{n} \cdot \sum_{i=1}^n S_i$$
 - число рангов с одинаковыми оценками у i -го эксперта

$$T = \frac{1}{12} \cdot \sum_{i=1}^n (r_i^2 - r_i) \cdot n_i$$
 - число оценок с одинаковыми рангами у i -го эксперта.

Если мнение экспертов не совпадает, т.е. не выполняется условие $0,90 \leq w \leq 1$ (пункт 10), экспертам представляется возможность ознакомиться с ответами других экспертов, проанализировать и откорректировать свои предыдущие оценки или обосновать свой вариант оценки, т.е. цикл экспертной процедуры повторяется, начиная с пункта 2., т.е. реализуются идеи метода Дельфи.

Построение функции принадлежности нечетких показателей, оценок (пункт 8) является одним из основных этапов при решении задач диагностики с применением методов теории нечетких множеств [23,24]. Основным способом восстановления аналитического вида этой функции является графическое построение кривой степени принадлежности того или иного показателя соответствующему нечеткому множеству. На основе полученного графика подбирается такой вид функции, который наилучшим образом его аппроксимирует. После этого идентифицируются параметры выбранной функции [25]. Существуют другие альтернативные методы построения функции принадлежности, основанные на использовании нечеткой статистики и подбора кривой функции принадлежности.

На основе опыта исследования задач оценки нечетких показателей и оценок при решении задач диагностики и других аналогичных задач в нечеткой среде нами предлагается следующая структура функции принадлежности экспоненциального типа в следующем виде:

$$\mu_{\tilde{Y}_j}^F(\tilde{Y}_j) = \exp\left(-\frac{Q_{\tilde{Y}_j}^F}{N_{\tilde{Y}_j}^F} \left| Y_j - Y_{\text{зад}} \right| \right)$$

где $\mu_i^j(\tilde{y}_j)$ – функция принадлежности оценки \tilde{y}_j нечеткому множеству \tilde{B}_j , характеризующая значения выходных параметров; p – номер кванта; Q_i^p – параметр, который находится при идентификации функции принадлежности и определяющий уровень нечеткости; $V_{\tilde{B}_j}^p$ – коэффициенты для изменения области определения термов и формы графика функции принадлежности нечетких параметров; $Y_{\text{инф}}^p$ – нечеткая переменная, наиболее соответствующая данному терму (в кванте p), для которой $\mu_{\tilde{B}_j}^p(y_{\text{инф}}) = \max_j \mu_{\tilde{B}_j}^p(y_j)$.

Лингвистическая модель решаемой задачи строится по результатам обработки экспертной информации. Для удобства ее можно оформить в виде таблицы, где словесно (нечетко) указаны различные значения входных параметров \tilde{x}_i и соответствующие этим вариантам значения выходных параметров - \tilde{y}_j . Таблица должна заполняться с использованием выбранного термножества. На основе модели, полученной таким образом, формализуются нечеткие отношения R_{ij} , определяющие связь между симптомами и болезнями.

Нечеткие отображения для кванта p можно определить следующим образом: $R_i^p = A_i^p \circ B_j^p$. Для удобства применения нечеткого отображения R_i^p в расчетах нужно построить матрицы нечетких отношений - $\mu_{ij}(\tilde{x}_i, \tilde{y}_j)$, например, в общем случае для выделенных квантов:

$$\mu_{ij}(\tilde{x}_i, \tilde{y}_j) = \min[\mu_i^i(\tilde{x}_i), \mu_j^j(\tilde{y}_j)], i = \overline{1, m}, j = \overline{1, l}$$

Для синтеза нечетких моделей можно применить композиционное правило вывода: $B_j = A_j \circ R_{ij}$

С помощью этого правила можно осуществлять расчет выходных переменных ЭС, например, на основе максиминного произведения:

$$\mu_{\tilde{B}_j}^p(\tilde{y}_j) = \max_{i \in \tilde{X}} \{\min[\mu_i^p(\tilde{x}_i), \mu_{ij}^p(\tilde{x}_i, \tilde{y}_j)]\}$$

Пусть \tilde{x}_i^* - измеренные (оцененные экспертами) значения входных переменных, определяется как множество для которого измеряемые значения имеют наивысшее (максимальное) значение функции принадлежности соответствующего

кванта:
$$\mu_i(\tilde{x}_i^*) = \max_{x_i} (\mu_i^*(x_i))$$

Прогнозируемые значения выходных переменных (нечеткие значения) определяются в виде соответствующих функций принадлежности.

Конкретные числовые значения выходных параметров y_i^{**} из нечеткого множества решений определяются из следующего соотношения: $y_i^{**} = \arg \max_{y_i} \mu_i^*(y_i)$, т.е. выбираются те значения входных параметров, для которых достигается максимум функции принадлежности.

Задачей заключительного этапа методики (пункт 9) является проверка адекватности полученной модели. Модель считается адекватной реальной ситуации, если найденные с ее помощью на компьютере характеристики объекта совпадают с заданной степенью точности, реальными данными, полученными экспериментально на практике.

Как правило, в качестве критерия адекватности, являющегося мерой соответствия модели реальной ситуации на практике, используется величина рассогласования расчетных (модельных) y_i^{**} и реальных (экспериментальных) y_i^e данных: $R = |y_i^{**} - y_i^e|$. Кроме того, выбирается величина допустимого уровня рассогласования R_s . Модель считается адекватной, если $R = |y_i^{**} - y_i^e| \leq R_s$.

Выводы.

Разработана структура и описаны функциональные блоки эксперт-ной системы для диагностики болезни с применением методов теории нечетких множеств. Показана, что применение

методов теории нечетких множеств и нечетких выводов позволяют повысить надежность и адекватность экспертных систем при проведении медицинской диагностики. Предложена процедура оценки в системе расспроса и предварительной диагностики. Формализация взаимосвязи болезни и симптомов проведена на основе построения матрицы нечетких отношений. С применением методов теории нечетких множеств описан алгоритм диагностики болезни.

Оригинальность и новизна результатов определяется тем, что предлагаемая система позволяет выполнить комплексные выводы и диагностики с помощью блока нечетких выводов и знаний специалистов-экспертов медицинских учреждений, а также с учетом особенности человеческой процедуры оценки разработан метод проведения экспертной оценки в нечеткой среде. Предлагаемая экспертная система может способствовать раннему обнаружению и лечению болезней благодаря активной постановке диагноза самой системой. С целью повышения точности выводов в предлагаемой системе введена модель, основанная на нечетком соответствии как более широком понятии, и достигнута возможность получения адекватных и гибких выводов.

Использованная литература

1. Герман О.В. Введение в теорию экспертных систем и обработку знаний. -Минск: ДизайнПРО, 1995. -256 с.
2. Беллман Р. Математические методы в медицине / Пер. с англ. – М.: Мир, 1987. – 200 с.
3. Дюк В.А., Эмануэль В.Л. Информационные технологии в медико-биологических исследованиях. – СПб.: Питер, 2003.
4. Jackson P. Introduction to Expert Systems. N-York, 2007. –Р. 624.
5. Джарратино Д. Экспертные системы: принципы разработки и программирование. – 4-е изд. –М: ООО «И.Д. Вильямс», 2007. – 1152 с.

6. Рыков А.С., Оразбаев Б.Б. Системный анализ и исследование операций. Экспертные методы. Методы и применение. -М.: МИСиС, 1995. -115с.
7. Мешалкин В.П. Экспертные системы в химической технологии. -М.: Химия, 1995, -368с.
8. Основы построения экспертных систем. 2010. <http://metrology.sukebe.ru/filimonov/files/opes-2010.pdf>.
9. Tapio, P. Using cluster analysis as a tool for systematic scenario formation, Technological Forecasting and Social Change. Expert systems 2005. V. 10. P.25-33.
10. Zadeh L.A.. Fuzzy Sets. – Information and Control. Vol 8, 1965. –P.338-353.
11. Dubois D. The role of fuzzy sets indecision sciences: Old techniques and new directions. Fuzzy Sets and Systems Vol. 184. 2011. –P.3–28.
12. Алиев Р.А., Церковный А.Э., Мамедова Г.А. Управление производством при нечеткой исходной информации. -М.: Энергоатомиздат, 1991. -350 с.
13. Orazbayev B.B. Modelling process using the theory of fuzzy sets // Proceedings of young scientists and specialists of the Moscow Physical-Technical Institute. -Moscow: 1990. –P. 44-49.
14. Dubua D., Prade H. Systems of Linear fuzzy constraints. Fuzzy Sets and Systems. Vol. 20. №3, 2008.
15. Оразбаев Б.Б. Теория и практика методов нечетких множеств. Учебник. –Алматы: –Бастау. 2014. –448 с.
16. Рыжов А.П. Элементы теории нечетких множеств и ее приложений. –М.: МГУ. 2003. -81 с.
17. Linguistic approach in fuzzy logic of W.H.O. classification of dyslipoproteinemias/ Sanchez E. et al.//In "Fuzzy set and theory recent development."-Yager ed. Pergamon, 1982.-P. 582-588.
18. Adlassing K. P. Fuzzy set theory in medical diagnosis/IEEE Trans. -Vol. SMC-16.-N 2.-P. 260-265.
20. Medical diagnosis using simplified multi-dimensional fuzzy reasoning/ Tazaki E. et al.//Proc. IEEE Int. Conf. on SMC-1988.

21. Гельман В.Я. Медицинская информатика: практикум. – СПб.: Питер, 2002.

22 К. Асаи, Д. Ватада, С. Иван. Прикладные нечеткие системы. М.: Мир, 1991. 368 с.

23. Баронец В.Д. Гречихин М.А. Модель представления функции принадлежности в экспертных системах // АИТ.1992. № 6. P.156–160. Baronets V.D., Grechikhin M.A. A model for representing the membership function in expert systems // Automation and Remote Control, 1992, 53:6, P. 921–925.

24. Chang P.T., Huang L.C, Lin H.J. The fuzzy Delphi via fuzzy statistics and membership function fitting and an application to human resources // Fuzzy Sets and Systems. 2000. V. 112. P.511-520.

25. Orazbayev B.B., Orazbayeva K.N. and Utenova B.E. Development of Mathematical Models and Modeling of Chemical Engineering Systems under Uncertainty // Theor. Found. Chem. Eng. 2014. V. 48. № 4. P. 138.

МОДЕЛЬ ДИНАМИКИ ПОПУЛЯЦИИ

Изменение численности популяции весьма важно для прогнозирования скорости размножения особей одного вида, проживающих на конкретной территории или в определенном ограниченном объеме. Это связано с распространением вирусов, сообществ животных, а также с ростом численности населения Земли. Именно первая математическая модель, предложенная священником Томасом Мальтусом в 1778г., так и называлась — «Трактат о народонаселении». Модель, предложенная Мальтусом, описывала изменение численности народонаселения Земли, но она может применяться для описания изменения популяции и других живых организмов.

В данной математической модели рассматриваются изменения численности популяции при условии отсутствия внешних пагубных факторов, сдерживающих увеличение численности. Таким образом, в качестве упрощения вводятся следующие допущения.

1. В пространстве проживания популяции отсутствуют вредные воздействия, приводящие к снижению численности популяции.

2. Скорость прироста популяции прямо пропорциональна количеству особей популяции.

Пусть численность популяции в момент времени t равна $x(t)$. Прирост численности популяции определяется разностью между количеством 0

$$\text{Тогда} \quad \varepsilon = \frac{x(t+\Delta t) - x(t)}{\Delta t \cdot x(t)} \quad (1.1)$$

$$\text{или} \quad \varepsilon = \lim_{\Delta t \rightarrow 0} \frac{x(t+\Delta t) - x(t)}{\Delta t \cdot x(t)} = \frac{dx}{dt \cdot x(t)} \quad (1.2)$$

Решаем дифференциальное уравнение (1.2) при начальном условии $x(0) = x_0$, где x_0 — начальная численность популяции.

Получаем:

$$\int_{x_0}^x \frac{dx}{x} = \varepsilon \int_0^t dt$$

или

$$\ln \left| \frac{x}{x_0} \right| = \epsilon t$$

Тогда имеем

$$x(t) = x_0 e^{\epsilon t} \quad (1.3)$$

Согласно полученному решению численность популяции будет определяться приростом популяции (ϵ). Если количество родившихся особей будет больше умерших, то будет экспоненциальный рост численности населения. При отрицательном приросте ($\epsilon < 1$) численность популяции будет стремиться к нулю (рис. 1.2).

В реальных условиях всегда есть сдерживающие факторы, которые влияют на прирост популяции (конкуренция между особями, ограниченность пищи, стихийные бедствия, болезни и т. п.). Поэтому в 1845 г. П.Ф. Ферхюльст дополнил модель Мальтуса ограничениями на рост популяции. Ограничение заключалось в том, что любая популяция может достигать только определенного максимума x_{\max} и коэффициент прироста ϵ должен снижаться при достижении этого значения. Введем относительную величину численности популяции:

$$y = \frac{x}{x_{\max}}$$

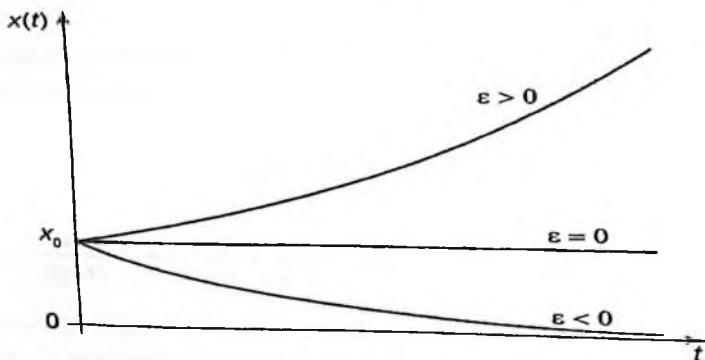


Рис. 1.2. Изменение численности популяции при отсутствии сдерживающих факторов.

Тогда в модели Ферхюльста относительный прирост численности популяции будет равен:

$$R(t) = \varepsilon \left(\frac{x_{max} - x}{x_{max}} \right) = \varepsilon(1 - y)$$

Подставляя в уравнение (1.2), получим:

$$\frac{dy}{dt} = \varepsilon(1 - y)y \quad (1.4)$$

Решая данное дифференциальное уравнение при начальных условиях

$y(0) = y_0$ методом разделения переменных, получим:

$$\begin{aligned} \frac{dy}{y(y-1)} &= \frac{dy}{y-1} - \frac{dy}{y} = -\varepsilon \cdot dt; \\ \int_{y_0}^y \frac{dy}{y-1} - \int_{y_0}^y \frac{dy}{y} &= -\varepsilon \cdot dt; \\ \ln|y-1| \Big|_{y_0}^y - \ln|y| \Big|_{y_0}^y &= -\varepsilon t \Big|_0^t; \\ \ln \left| \frac{y-1}{y} \right| \Big|_{y_0}^y &= -\varepsilon t \Big|_0^t; \\ \ln \left| \frac{y_0-1}{y_0} \right| - \ln \left| \frac{y-1}{y} \right| &= \varepsilon t; \\ \ln \left| \frac{(y_0-y)y}{y_0(y-1)} \right| &= \varepsilon t; \\ \frac{y_0 y - y_0}{y_0 y - y} &= e^{\varepsilon t}; \\ y_0 y - y &= y_0 y e^{\varepsilon t} - y_0 e^{\varepsilon t}; \\ y_0 e^{\varepsilon t} &= y_0 y e^{\varepsilon t} - y_0 y + y; \\ y &= \frac{y_0 e^{\varepsilon t}}{1 - y_0(1 - e^{\varepsilon t})} \end{aligned} \quad (1.5)$$

На рис. 1.3 показаны графики изменения относительной численности популяции при различных значениях y_0 и ε (при условии, что $\varepsilon > 0$, т. е. рождаемость особей превышает их смертность). В этом случае численность популяции приближается к x_{max} с различной скоростью в зависимости от величины ε .

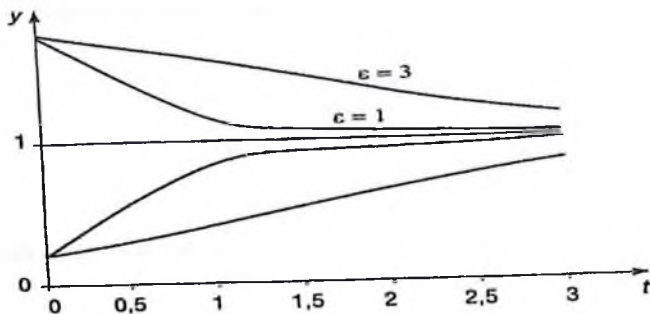


Рис. 1.3. Изменение относительной численности популяции ($\epsilon=1$ и 3 ; $y_0=0,2$ и $1,8$)

Модели популяций

Проблема роста населения стала привлекать внимание во всем мире с тех пор, как Мальтус предложил свою «мрачную теорию»: человечество может выжить, только если периоды роста в геометрической прогрессии будут прерываться эпидемиями и стихийными бедствиями. Сравнительно недавно Эрлих и Эрлих (1999) и Медоуз и др. (1999) рассмотрели в таком же свете экспоненциальный рост населения и истощение не возобновляемых природных ресурсов.

Хотя мы не можем отрицать важность проблемы роста населения Земли, было бы нереально предполагать, что модель Мальтуса — единственно возможная для биологических популяций.

Действительно, она удовлетворительно описывает только очень короткие периоды жизненного цикла организмов и не является универсальной.

Можно создавать модели, описывающие с определенной степенью точности отдельные события, касающиеся роста численности вида. Значительно труднее строить модели с широким диапазоном применимости. Возникает вопрос, какую пользу можно

извлечь из моделей и в какую форму их следует облекать.

Модели могут быть самыми разнообразными — от описательного, эмпирического типа до моделей общего характера. Это различие особенно важно в связи с конкретными приложениями.

Конузэй и Мэрди (1997) описывают модели, которые могут быть использованы при выборе средств борьбы с вредителями. Однако диапазон этих моделей сравнительно узок: от моделей вспомогательного характера, описывающих, например, половое и территориальное поведение, до моделей, предназначенных для описания очень небольших фрагментов биологической системы, например для изучения популяции одного вредителя хлопчатника на данном поле. Модели такого типа созданы для ответа на вопросы, касающиеся отдельного вида, а не для изучения общих экологических законов. По терминологии Холлинга такие модели называются «тактическими».

Общая «стратегическая» модель «жертвует точностью в попытке охватить общие законы». Именно стратегическим моделям и посвящена практическая работа. Они создают на формальном языке схему важнейших биологических процессов, таких, как рождение и смерть. Анализ моделей используется для проникновения в сущность этих биологических процессов, особенно процессов биологического взаимодействия, которое может в дальнейшем определить области, где исследование приведет к объяснению основных механизмов регуляции численности в природных популяциях.

Тот факт, что наше внимание будет сосредоточено на моделях популяций, отражает не степень их важности по отношению к другим моделям, а просто соответствует интересам экологов, занимающихся обширной проблемой количественной оценки природных популяций, особенно в области борьбы с насекомыми-вредителями.

Существующие в наше время опасения по поводу загрязнения окружающей среды и использования ядохимикатов делают весомее

аргументы тех ученых, которые высказываются за применение преимущественно мер биологического контроля путем использования естественных врагов вредителей. Для изучения возможности использования естественных врагов нам необходимо иметь некоторые сведения о динамике сообществ, состоящих как минимум из двух видов, а скорее даже многовидовых систем. Однако, прежде чем перейти к изучению аспектов этих взаимодействий, полезно разобрать основные черты относительно простой одновидовой системы.

Одновидовые модели

Простейшая модель Мальтуса для темпа роста численности популяции организмов, размножающихся при постоянных условиях, гласит:

где b — мгновенная рождаемость в популяции. Интегрируя и полагая $N=N_0$ при $t=0$, получим мгновенную численность популяции, равную

$$N_t = N_0 \exp^{bt} \quad (2)$$

В модель можно ввести мгновенную смертность d . Полагая $r_m = -b - d$, получим

$$N_t = N_0 \exp^{r_m t} \quad (3)$$

Параметр r_m служит мерой внутренней способности популяции к численному росту.

В естественных условиях редко приходится иметь дело с промежутками времени, достаточно короткими для того, чтобы можно было считать параметр r_m постоянным. В общем случае $r_m = r(t)$ и

$$N_t = N_0 \exp \left(\int_0^t r_m(t) dt \right) \quad (4)$$

Несмотря на то, что закон неограниченного экспоненциального роста и был предложен для естественных популяций. Но следует помнить, что природные ресурсы, например пространство, количество пищи и воды, ограничены. Это приводит к наличию верхнего уровня численности популяции, который мы обозначим

через K . К нему стремится численность, и при достижении этого уровня или его превышении она снова падает, так как недостаток пищи вызывает голодание, что увеличивает смертность и подавляет размножение. Темп возобновления истощенных ресурсов, например, вследствие увеличения производства пищи, определяет время восстановления популяции. Эти процессы приводят к тому, что численность популяции не поддерживается на постоянном уровне, а колеблется, иногда в очень широких пределах, около своего среднего значения, не превышающего максимальной численности, которую может обеспечить окружающая среда. Разработка моделей популяций помогает изучению механизмов стабилизации этих колебаний.

Из соотношения (3) следует, что $N_t \rightarrow 0$ при $t \rightarrow \infty$, когда $r_m > 0$, и $N_t \rightarrow 0$ при $t \rightarrow \infty$, когда $r_m < 0$. Если $r_m = 0$, то популяция устойчива, ее численность не растет и не уменьшается. Малые возмущения равновесного значения $r_m = 0$ приведут к неограниченным отклонениям численности популяции от положения неустойчивого равновесия. Однако обычно существуют ограничения темпа роста популяции, которые связаны с ее численностью N_t в момент времени t .

Это означает, что существует внутренний механизм регуляции, зависящий от плотности. Следовательно, при скорости изменения численности, равной

$$\frac{dN_t}{dt} = (b - d - cN_t)N_t \quad (5)$$

где c — постоянная, изменение величины r_m пропорционально $(K - N_t)/K$. Линейная зависимость

$$r = r_m \left(\frac{K - N_t}{K} \right) \quad (6)$$

означает, что если N_t приближается к величине максимальной численности K , которую может обеспечить окружающая среда, то r стремится к нулю, а при $N_t \rightarrow 0$ величина r стремится к максимальному для вида значению r_m . Выражение $(K - N_t)/K$ является мерой неиспользованных ресурсов. Переписывая уравнение (5) в виде

$$\frac{dN_t}{dt} = r_m \left(1 - \frac{N_t}{K}\right) N_t \quad (7)$$

и интегрируя, получим так называемое уравнение логистической кривой Верхалста – Перла

$$N_t = \frac{N_0 K \exp(r_m t)}{K - N_0 [1 - \exp(r_m t)]} \quad (8)$$

(При $N_t < K$ величина r положительна, а при $N_t > K$ отрицательна.

Таким образом, плотность популяции приближается к равновесной плотности K сверху или снизу. При $N=K$ имеем $r=0$ и существует положение устойчивого равновесия, около которого происходят колебания численности. Любые отклонения уравновешиваются противоположными силами, которые пропорциональны $K-N_t$ и возвращают численность популяции обратно к равновесному уровню. Линейные поправки, разумеется, не меняют сути дела, так как рассуждения остаются справедливыми и для криволинейных функций.

Серьезным недостатком описанных выше моделей является использование мгновенных значений рождаемости и смертности, полностью определяемых состоянием популяции в данный момент. Несомненно, что рождаемость зависит от событий в более или менее отдаленном прошлом, и её регулирование более естественно связать с численностью популяции в то время. Так, имеется промежуток времени между зачатием и рождением. С другой стороны, по-видимому, с меньшей ошибкой будет связано предположение, что смертность зависит от состояния популяции в данный момент, хотя можно и представить, что какие-то недостатки питания в прошлом могут усилить восприимчивость к заболеваниям в настоящий момент и таким образом увеличить смертность. В природе наличие такого запаздывания по времени легко проследить. Так, например, имеются длительные периоды созревания у млекопитающих, вследствие чего число созревающих особей зависит от численности популяции в предыдущий период размножения, и поэтому на рождаемость во время t влияют условия, существовавшие в момент времени $t-t$. С учетом

запаздывания по времени логистическое уравнение становится дифференциальным уравнением с запаздыванием

$$\frac{dN_t}{dt} = b_0 \left(1 - \frac{N_{t-\tau_1}}{K}\right) N_{t-\tau_2} - d_0 N_t \quad (9)$$

где τ_1 и τ_2 — времена запаздывания, а b_0 и d_0 — соответственно основные значения рождаемости и смертности.

Приведенные выше соображения относятся к видам с дискретными поколениями (например, в случаях, когда размножение происходит только в данное время года). Если же поколения перекрываются, мы должны учитывать также определенную возрастную структуру, которую могут иметь некоторые популяции. Например, молодые (еще не размножающиеся) и взрослые особо сильно различаются по смертности, причем молодые, так как они не размножающиеся, вносят совершенно иной вклад в популяцию. Соображения возрастных характеристик популяций использовались демографами и статистиками, и на их основе развиты специальные методы для популяций с возрастной структурой, хотя и существуют общие закономерности, применимые к любым популяциям.

Для любых популяций можно заключить, что если λ_x — вероятность достижения индивидуумом возраста x , то $l_0 = 1$ и $l_{\infty} = 0$. Удобно посматривать только самок, т. е. репродуктивную часть популяции, обозначив число самок в потомстве одной взрослой самки возле x через m_x . Общая численность популяции может быть получена теперь путем умножения числа самок на коэффициент соотношения полов. Если принять время между поколениями за единицу, то скорость роста популяции от поколения к поколению составит

$$R = \sum_0^{\infty} l_x m_x = \frac{N_{t+1}}{N_t} \quad (10)$$

Если теперь обозначить через $n_{x,t}$, t число особей в возрасте от x до $x+1$ в момент времени t , то число особей, родившихся в популяции за время t , будет равно

$$n_{0,t} = \sum_{x=0}^{\infty} n_{x,t} m_x \quad (11)$$

При изучении популяции с возрастной структурой важным является вопрос об устойчивости распределения по возрасту. Если существует постоянное возрастное распределение, то существует и постоянный относительный прирост численности популяции за один период размножения,

$$R = \frac{\sum n_{x,t+1}}{\sum n_{x,t}} \quad (12)$$

Тогда для популяций, разделенных числом периодов (т. е. поколений) T , получим

$$n_{x,t} = n_{x,t-T} R^T \quad (13)$$

Поскольку

$$n_{0,t-x} = n_{0,t} R^{-x} \quad (14)$$

и, таким образом,

$$n_{0,t} = n_{0,t} \sum R^{-x} l_x m_x \quad (15)$$

то уравнение

$$1 = \sum R^{-x} l_x m_x \quad (16)$$

определяет R для данной возрастной таблицы выживания (l_x) и рождаемости (m_x) при постоянной возрастной структуре. При постоянных условиях в случае размножения более чем одной возрастной группы численность будет иметь колебательный характер с затуханием, и стабильное возрастное распределение с постоянными соотношениями численностей всех возрастных групп будет достигнуто.

Следует упомянуть еще две характеристики статистической таблицы ожидаемой продолжительности жизни для разных возрастных групп.

1. Часть популяции, доживающая до возраста x , но умирающая в возрасте от x до $x+1$, равна

$$d_x = -\lambda_x + \lambda + \lambda_{x-1} \quad (17)$$

Тогда

$$l_{x+1} = 1 - \sum d_x = l_{x-1} - d_{x-1} \quad (18)$$

2. Смертность в данной возрастной группе q_x , представляющая собой вероятность смерти особи в возрасте от x до $x+1$, равна

$$q_x = \frac{d_x}{l_x} \quad (19)$$

При неизменных характеристиках таблицы продолжительности жизни возрастных групп популяции, т. е. при отсутствии лимитирующих условий, популяция всегда будет достигать постоянного возрастного распределения. По достижении этого распределения скорость увеличения численности дойдет до постоянного конечного значения R , оценкой которого является величина $e^2 m$ в случае непрерывно размножающейся популяции. Чтобы оценить γ_m , можно преобразовать соотношение (16) для случая непрерывного распределения к виду

$$1 = \int e^{-r_m x} l_x m_x dx \quad (20)$$

Несмотря на возможность оценить оба параметра R и γ_m , следует подчеркнуть, что они имеют смысл только при достижении постоянного возрастного распределения. Вместе с тем, хотя постоянное возрастное распределение достигается редко, эти параметры служат важными характеристиками способности вида к увеличению его численности.

Задачи для самостоятельного изучения

1. Рассмотрим логистическое уравнение

$$\dot{N} = \{1 + a \exp(-\lambda t)\}^{-1}$$

Требуется показать, что максимальная скорость роста достигается в точке $(1/k)$ $\ln a$ и численность популяции в этот момент равна $N_{eq}/2$.

Кривая роста по Гомпертцу подобна логистической кривой, т. е.

$$N_t = N_{eq} \exp[-b \exp(-kt)]$$

Указать точку перегиба этой кривой и значение N_t в этой точке.

2. Используя модель Хасселла — Варл, исследовать колебания численностей популяций хозяина и паразита, полагая $Q=0,20$; $f=2,0$; $P_0=Ю$ и $N_0=50$ для случаев:

а) $m=0$, т. е. в отсутствие взаимодействия и при условии выполнимости модели Никольсона — Бейли;

б) $m=0,2$ (слабое взаимодействие);

в) $m=0,6$ (сильное взаимодействие).

Лабораторные эксперименты с гороховой тлей дали следующие результаты.

Модели популяций

Возраст в днях	Крупные особи		Мелкие особи	
	L_x	m_x	L_x	m_x
0—4	1,0	0	1,0	0
5—8	1,0	0	1,0	0
9—12	1,0	24,04	1,0	15,00
13—16	0,978	29,94	0,962	20,88
17—20	0,913	23,34	0,889	19,42
20—24	0,783	10,00	0,796	14,10
25—28	0,522	2,94	0,648	6,28
29—32	0,370	0,36	0,574	1,74
33—36	0,217	0	0,370	0
37—40	0,130	0	0,111	0

Использованная литература

1. Камиллов М.М., Салахутдинов В.Х. Методические указания к практическим занятиям по курсу «Математическое моделирование» / ТУИТ. Ташкент. – 2008. – 59 с.

Модель пульсовой волны

Пульсовой волной называют волну повышения давления, вызванную выбросом крови из левого желудочка в период систолы и распространяющуюся по аорте и крупным сосудам.

Пульсовая волна есть разность между систолическим и диастолическим давлениями:

$$P_p = P_s - P_d \quad (1.19)$$

Процессы, происходящие в крупных сосудах, описываются уравнением (1.11). Для решения этого уравнения необходимо иметь

аналитическое описание функции $Q(t)$, т. е. выброса крови из левого желудочка сердца. Для упрощения модели введем допущение, что время систолы значительно короче времени диастолы ($t_s \approx 0,3$ с). В течение этого времени осуществляется выброс крови $Q(t)$, а в фазу диастолы $Q(t) = 0$. Уравнение принимает вид (1.12), а его решение представлено на рис. 4.6. Согласно этой модели артериальное давление в начале сердечного цикла равно систолическому $P(0) = P$, а в конце сердечного цикла — диастолическому $P(T) = P_d$. Используя формулу (1.6), найдем объем крови в аорте в начале и конце сердечного цикла:

$$V(0) = V_0 + CP(0); \quad (1.20)$$

$$V(T) = V_0 + CP(T), \quad (1.21)$$

где V_0 — «ненаполненный» объем аорты (при $P = 0$); T — период сердечного цикла.

Разность этих двух объемов равна ударному объему крови $V_{уд}$ — объему крови, который выбрасывает левый желудочек сердца за одно сокращение.

$$V_{уд} = V(0) - V(T) = C(P(0) - P(T)) \quad (1.22)$$

или, с учетом (1.15),

$$V_{уд} = CP_0 \left(e^{\frac{0}{CR}} - e^{\frac{T}{CR}} \right) = CP_0 (1 - e^{\frac{T}{CR}}) \quad (1.23)$$

Тогда систолическое и диастолическое давления равны:

$$P_s = P(0) = \frac{V_{уд}}{C(1 - e^{\frac{T}{CR}})}. \quad (1.24)$$

Из (1.22) получим:

$$P_d = P(T) = \frac{CP(0) - V_{уд}}{C} = \frac{V_{уд} e^{\frac{T}{CR}}}{C(1 - e^{\frac{T}{CR}})}. \quad (1.25)$$

Из уравнения (1.19) имеем:

$$P_p = P_s - P_d = \frac{V_{уд}}{C}. \quad (1.26)$$

Из уравнений (1.24) и (1.25) следует, что систолическое и диастолическое давления зависят от величины ударного объема крови, эластичности аорты, величины гидравлического сопротивления мелких сосудов и периода сокращения сердца. Это дает возможность по данной математической модели прогнозировать значения пульсовой волны, систолического и диастолического давлений при изменении перечисленных параметров сердечно-сосудистой системы.

По формуле (1.26), зная величину ударного объема крови, равного 60 мл, и величину пульсового давления, можно найти величину емкости артериальных сосудов:

$$C = \frac{V_{уд}}{P_p} = \frac{60 \cdot 10^{-3}}{40} = 0,0015 \frac{\text{л}}{\text{мм рт. ст.}}$$

Известно, что $R = 17,5$ мм рт. ст./л/мин, частота сокращений 80 уд./мин, $T = 1/80 = 0,0125$ мин. Подставляя в (1.24), получим $P_s = 108$ мм рт. ст. В норме систолическое давление равно 120 мм рт. ст., т.е. расчет, полученный на модели с учетом сделанных допущений, весьма близок к реальности.

МОДЕЛЬ СОСУДИСТОГО РУСЛА

Первой упрощенной моделью сосудистой системы, позволяющей рассчитать изменение давления в некоторой точке крупного сосуда (аорте), была модель упругого резервуара, предложенная в 1899 г. немецким физиологом Отто Франком. В этой модели артериальная часть большого круга кровообращения представлена упругой камерой, а система периферических мелких сосудов моделируется жесткой трубкой (рис. 1.4).

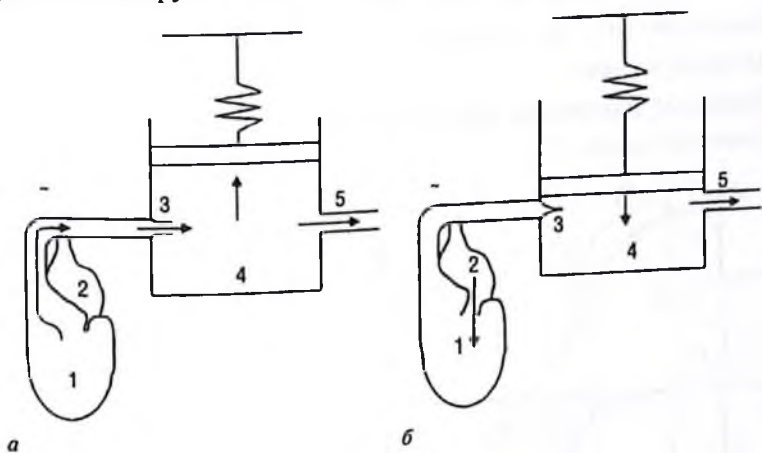


Рис. 1.4. Гидродинамическая модель упругого резервуара сосудистого русла в фазы систолы и диастолы: *а* — 1-я фаза, аортальный клапан открыт; *б* — 2-я фаза, аортальный клапан закрыт.

На рис. 1.4 показано схематическое изображение кровотока в аорте и мелких сосудах при сокращении и расслаблении сердечной мышцы. В фазу выброса (см. рис. 1.4, *а*) крови из левого желудочка сердца (1) кровь через аортальный клапан (3) поступает в аорту (4) и увеличивает ее объем благодаря упругим свойствам стенок аорты.

Поэтому часть крови резервируется в аорте вследствие увеличения ее объема, а часть поступает в мелкие сосуды (5). В фазу диастолы (см. рис. 1.4, б) аортальный клапан (3) закрывается, и благодаря упругим свойствам стенок аорты ее объем возвращается к исходным размерам и происходит изгнание крови в мелкие сосуды (5). В эту фазу кровь из левого предсердия (2) поступает в левый желудочек сердца (1). Данная модель весьма упрощенно рассматривает процессы, связанные с сокращением сердечной мышцы и выбросом ударного объема крови. Предполагается, что только крупные сосуды обладают свойством эластичности C , а мелкие сосуды представляют собой жесткую трубку ($C \approx 0$). Кроме того, гидравлическое сопротивление крупных сосудов предполагается минимальным ($R \approx 0$), а сопротивление мелких сосудов (артериол и капилляров) велико.

Реальные изменения давления и скорости сердечного выброса изображены на рис. 1.5.

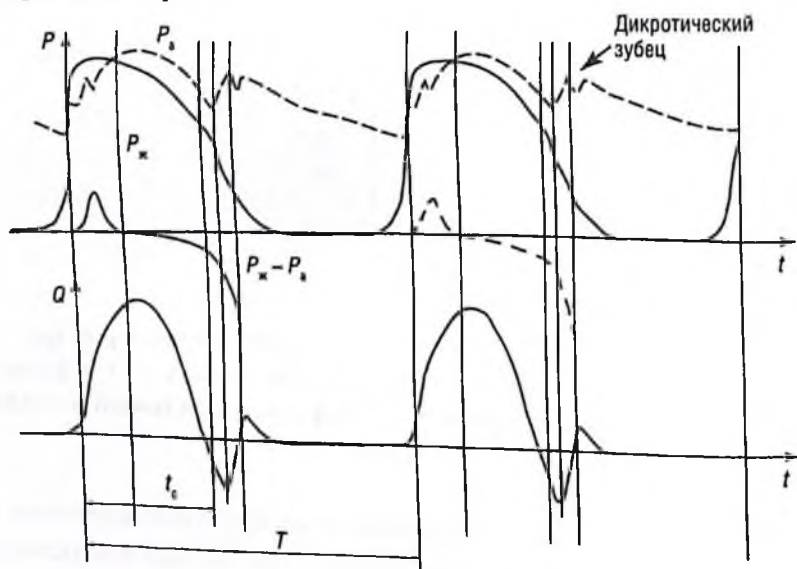


Рис. 1.5. Изменение давления P и скорости сердечного выброса Q в течение сердечного цикла (P — давление в аорте; $P_{\text{ж}}$ — давление в желудочке). Составим уравнения, описывающие эти процессы.

Несмотря на значительные упрощения, данная модель позволяет описать зависимость между объемной скоростью кровотока Q с давлением в аорте P , периферическим сопротивлением мелких сосудов R и эластичностью крупных сосудов C .

Объем крови в аорте (V) в систолу будет определяться величиной «ненаполненного» объема аорты (т. е. при $P = 0$) и величиной давления в фазу систолы.

$$V(t) = V_0 + CP(t) \quad (1.6)$$

Зная объем крови, можно рассчитать объемную скорость кровотока как изменение объема в единицу времени, т. е.

$$\frac{dV}{dt} = C \frac{dP}{dt} \quad (1.7)$$

Тогда, согласно закону сохранения объема несжимаемой жидкости, можно записать:

$$Q(t) = \frac{dV}{dt} + Q_0(t), \quad (1.8)$$

где $Q(t)$ — объемная скорость кровотока из левого желудочка сердца; $Q_0(t)$ — объемная скорость кровотока, вытекающая из крупных сосудов.

На основании уравнения Пуазейля можно записать:

$$Q_0(t) = \frac{P(t) - P_B}{R} \quad (1.9)$$

где P — давление в крупных сосудах; P_B — венозное давление, которое можно принять равным нулю.

Тогда

$$Q(t) = \frac{P(t)}{R} \quad (1.10)$$

Подставляя формулу (1.10) в (1.8), получим

$$Q(t) = C \frac{dP}{dt} + \frac{P(t)}{R} \quad (1.11)$$

Простое решение этого уравнения имеется для второй фазы сокращения сердца, т. е. когда закрывается аортальный клапан и

$Q(t) = 0$. Тогда уравнение (1.11) имеет вид:

$$0 = C \frac{dP}{dt} + \frac{P(t)}{R}; \quad (1.12)$$

$$-C \frac{dP}{dt} = \frac{P(t)}{R};$$

$$\frac{dP}{P} = -\frac{1}{CR} \int_0^t dt \quad (1.13)$$

Проинтегрируем формулу (1.13), с учетом того, что при $t = 0$ давление равно P_0 — давлению в крупных сосудах при закрытии аортального клапана (близко к систолическому давлению).

$$\int_{P_0}^P \frac{dP}{P} = -\frac{1}{CR} \int_0^t dt; \quad (1.14)$$

$$\ln|P| \Big|_{P_0}^P = -\frac{1}{CR} t \Big|_0^t;$$

$$\ln \frac{P}{P_0} = -\frac{t}{CR};$$

$$P(t) = P_0 e^{\frac{-t}{CR}} \quad (1.15)$$

На рис. 1.6 приведено решение дифференциального уравнения (1.12), которое описывает изменение давления в аорте и крупных сосудах в фазу диастолы (сплошная линия). Сравнение данного графика с реальной кривой (см. рис. 1.5), отражающей изменение давления в аорте после закрытия аортального клапана, показывает их подобие.

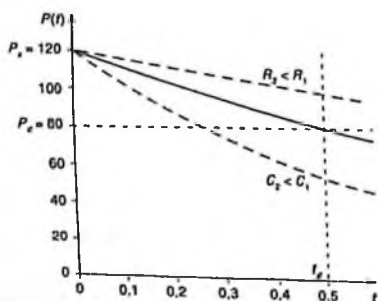


Рис. 1.6. Изменение давления крови в аорте и крупных сосудах после закрытия аортального клапана.

Однако в этой фазе модель не отражает наличие дикротического зубца, имеющего место в реальной системе и связанного с небольшим увеличением давления после окончания систолы. Дикротический зубец отражает кратковременный обратный ток в аорте после закрытия аортального клапана.

Исследуя данную математическую модель, возможно изучить зависимость давления в крупных сосудах в фазе диастолы от величины эластичности сосудов C и гидравлического сопротивления сосудов R (см. рис. 1.6, пунктирные линии).

Уравнение (1.11) является неоднородным линейным дифференциальным уравнением, и его решение зависит от вида функции $Q(t)$. Аппроксимируя полу синусоидальной или параболической функцией, можно получить решение, описывающее изменение давления в 1-ю фазу сокращения сердца.

На основе гидромеханической модели может быть построена электрическая модель гемодинамических процессов в сосудистой системе (рис. 1.7, *а*).

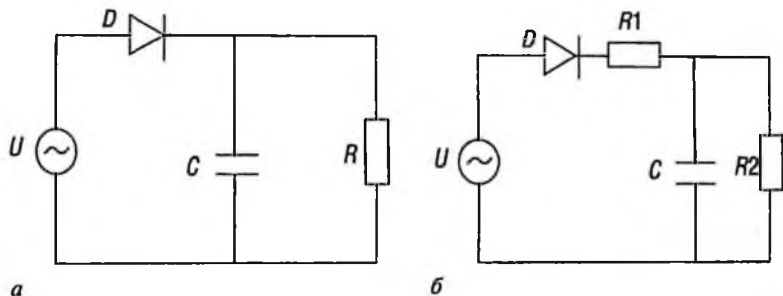


Рис. 1.7. Электрическая модель гемодинамики сосудистого русла: *а* — электрическая модель системной гемодинамики; *б* — электрическая модель системной гемодинамики с учетом сопротивления аорты.

Насосную функцию сердца в этой модели представляет источник переменного сигнала U , диод D осуществляет роль сердечного клапана и пропускает только полуволну сигнала, тем самым моделирует выброс крови из левого желудочка сердца в

фазу систолы, конденсатор C накапливает заряд в течение этого полупериода и отражает упругие свойства крупных сосудов, а сопротивление R характеризует гидравлическое сопротивление мелких сосудов. Наличие конденсатора в этой цепи приводит к сглаживанию импульсных колебаний давления крови. Таким образом, напряжение на входе электрической цепи соответствует давлению P , а сила тока в цепи является аналогом объемной скорости кровотока Q .

Напряжение на резисторе равно

$$U = IR$$

а на конденсаторе

$$U = \frac{q}{C},$$

где q — величина заряда; C — емкость конденсатора.

Согласно закону Кирхгофа:

$$IR + \frac{q}{C} = 0 \quad (1.16)$$

Учитывая, что $I = \frac{dq}{dt}$,

$$R \frac{dq}{dt} + \frac{q}{C} = 0, \quad (1.17)$$

или, с учетом $\frac{dU}{dt} = \frac{1}{C} \frac{dq}{dt}$, имеем

$$\frac{dU}{dt} + \frac{U}{RC} = 0. \quad (1.18)$$

Видно, что уравнение (1.18) эквивалентно уравнению (1.12). Таким образом, электрическая модель отражает процессы, описанные в гидромеханической модели гемодинамики сосудистого русла. Данную модель можно уточнить добавлением в электрическую схему сопротивления RI , которое моделирует сопротивление аорты (см. рис. 1.7, б)

СТРУКТУРНЫЕ МОДЕЛИ

Одним из сложных этапов построения математических моделей является переход от описательной или концептуальной постановки задачи к математическому языку формул и уравнений. В первую очередь это справедливо в отношении сложных объектов, к которым относятся живые организмы. В этом случае, возможно перейти к методам структурного моделирования, которые основаны на методах системного анализа. Под системой понимается совокупность взаимосвязанных элементов, взаимодействующих с окружающей средой и выполняющих функции, не сводимые с функциями ее элементов. Объединение элементов в систему осуществляет переход количества в качество, т. е. появление новых свойств системы, которыми не обладают элементы, входящие в систему. Поэтому одним из важных моментов изучения живых систем является выделение отдельных элементов, их связей между собой и выделение системы, которая взаимодействует с окружающей средой независимо от поведения ее отдельных элементов.

В качестве примера живых систем можно назвать клетки, органы, системы организма и весь организм в целом. Изучение этих систем методом структурного моделирования заключается в разбиении исследуемого объекта на отдельные элементы и установление связи между ними. Кроме того, устанавливаются связи системы с окружающей средой в виде реакции системы на входные сигналы. Таким образом, при структурном моделировании осуществляется выделение отдельных элементов системы и описание их функций, а затем осуществляется синтез, т. е. объединение их в единое целое. Именно анализ (разбиение) и синтез (соединение) отдельных элементов в единую систему и является целью построения структурной модели, изучение которой позволит получить новую информацию об исследуемом объекте.

В качестве примера рассмотрим построение структурных моделей биологических тканей.

Биологические ткани являются композитными системами с анизотропными свойствами и сложным строением. Различают пассивные и активные механические свойства биологических тканей. Пассивные механические свойства определяются физическими свойствами веществ, из которых они состоят. Основными компонентами биологических тканей являются мышечные клетки, коллаген и эластин. Коллаген представляет собой молекулярное соединение, волокнистый белок, способный растягиваться до 10% подобно капроновому волокну. Эластин — такой же волокнистый белок, но способен растягиваться до 200—300%, примерно, как резина. Поэтому биологические ткани относятся к вязкоупругим системам.

Упругие и вязкие свойства тел можно моделировать отдельными элементами. При воздействии на тело растягивающей силы F (рис. 1.10, *e*) в моделях происходит изменение длины, которое отражено на графиках рис. 1.10 справа.

Упругий элемент можно моделировать с помощью структурного элемента в виде обычной пружины (рис. 1.10, *a*), которая при малых деформациях подчиняется закону Гука. График относительного удлинения пружины при $F = \text{const}$ полностью повторяет приложенное напряжение.

За модель *вязкого элемента* можно принять структурный элемент, состоящий из цилиндра, заполненного вязкой жидкостью, внутри которого перемещается поршень (см. рис. 1.10, *б*). Вне зависимости от усилия, приложенного к поршню, относительная деформация пропорциональна времени действия силы, и по окончании действия тело остается в растянутом положении (см. рис. 1.10, *б*).

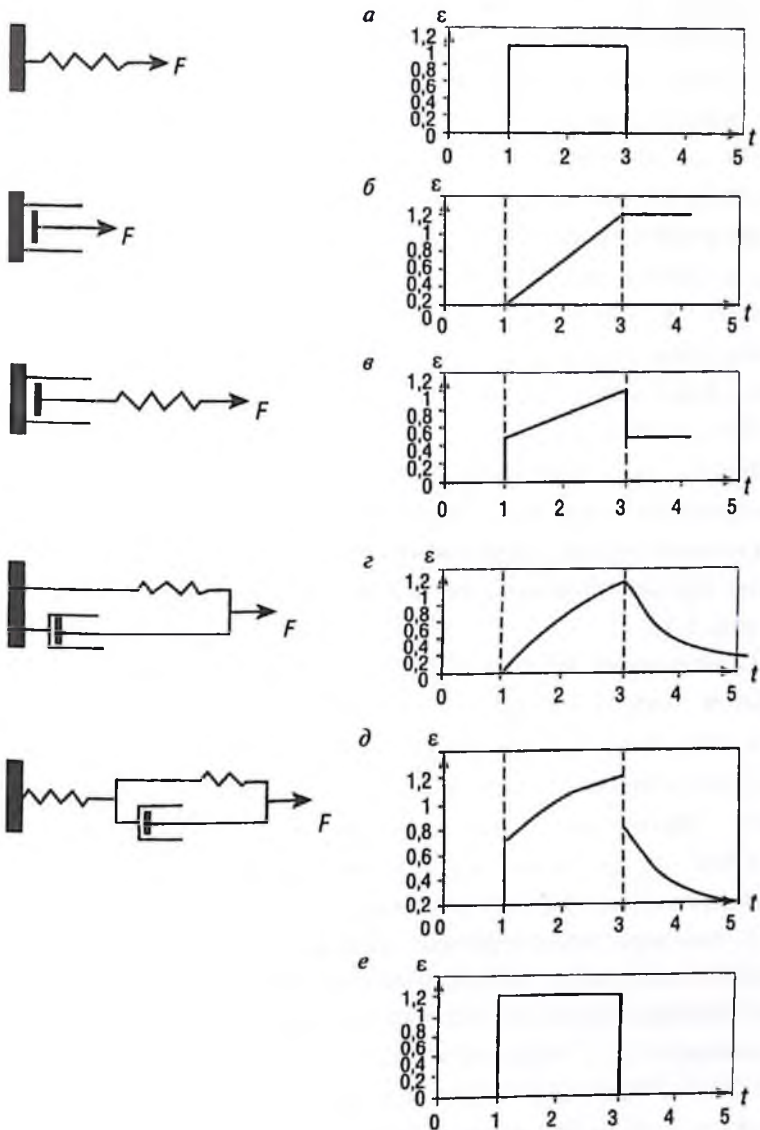


Рис. 1.10. Структурные модели вязкоупругих свойств тканей:
a — упругий элемент; *б* — вязкий элемент; *в* — модель
 Максвелла; *г* — модель Фойгта; *д* — модель Кельвина; *е* —
 график воздействия на тело растягивающей силы

Исходя из этих двух элементов, формируя различные комбинации соединения структурных элементов, можно строить структурные модели тканей с различными вязкоупругими свойствами. Свойства полученных моделей в значительной степени зависят от способа соединения различных компонентов. Система, состоящая из последовательно соединенных пружин и поршня в вязкой жидкости, называется *моделью Максвелла*. В этой модели при создании напряжения вначале мгновенно растягивается пружина, а затем за счет сокращения пружины происходит перемещение поршня. После снятия нагрузки сохраняется остаточная деформация (см. рис. 1.10, в).

Модель Фойгта представляет систему, в которой пружина соединена с поршнем параллельно. Приложенная сила одновременно вытягивает поршень и растягивает пружину. При этом относительное удлинение носит нелинейный характер, а после снятия усилия пружина сжимается и втягивает поршень обратно (см. рис. 1.10, г).

Объединение модели Фойгта и упругой пружины получило название *модели Кельвина* (рис. 1.10, д). При действии внешней силы пружина 1 быстро удлиняется, а затем вытягивает поршень, при этом относительное удлинение имеет нелинейный характер. После снятия напряжения происходит быстрое сокращение пружины 1, а затем сокращение пружины 2 приводит к постепенному втягиванию поршня.

С помощью рассмотренных моделей можно изучать пассивные механические свойства биологических тканей. Для этого изучают механические характеристики конкретных биологических тканей и сравнивают их с характеристиками рассмотренных моделей. Те модели, характеристики которых наиболее близки к характеристикам биологических тканей, могут быть использованы для изучения вязкоупругих свойств тканей. В качестве механических характеристик используется чаще всего *изотонический режим*, т. е. изменение длины ткани во времени при действии постоянной растягивающей силы (кривая ползучести).

Второй режим называется *изометрическим*, когда ступенчато меняют длину объекта и измеряют изменение во время внутреннего напряжения образца. Сравнение этих двух характеристик биологических тканей с аналогичными характеристиками рассмотренных моделей позволяет выбрать адекватную модель для дальнейшего изучения.

Костная ткань. Кость представляет собой композиционный материал, основа которого состоит из минерального вещества — гидроксиапатита.

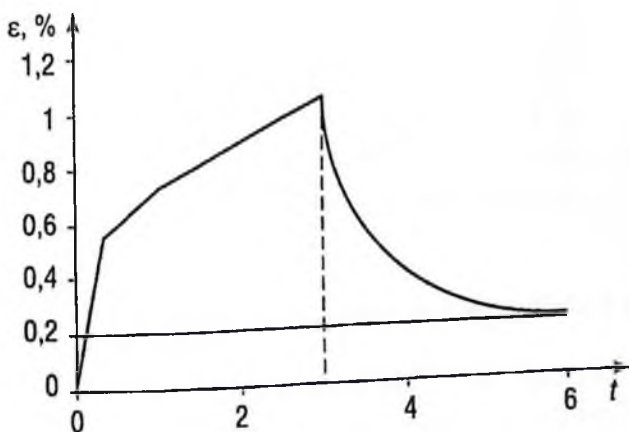


Рис. 1.11. Кривая ползучести костной ткани

Остальная часть представлена коллагеном. По механическим характеристикам костная ткань близка к твердым материалам. График кривой ползучести компактной костной ткани приведен на рис. 1.11. Из рисунка видно, что при снятии нагрузки образец кости полностью не восстанавливается в прежних размерах. Сравнение этой зависимости с кривыми ползучести рассмотренных моделей приближенно соответствует модели Кельвина (см. рис. 1.10, д). Однако в этой модели отсутствует остаточная деформация.

Кожа. Состоит из волокон коллагена, эластина и основной ткани. Обладает высокоэластичными свойствами, хорошо растягивается и удлиняется.

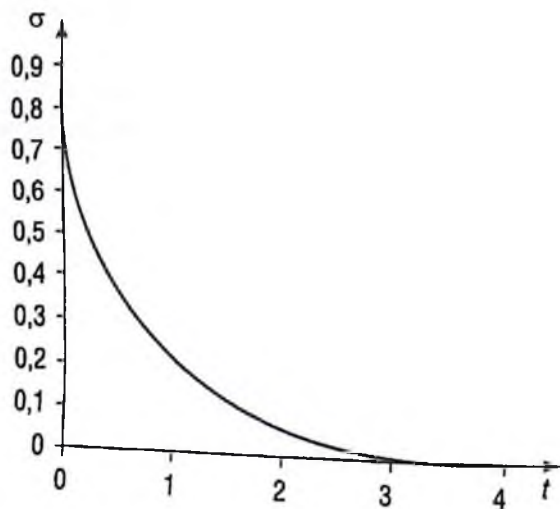


Рис. 1.12. Изменение напряжения в модели Максвелла

Для моделирования свойств кожного покрова ближе всего подходит модель Максвелла (см. рис. 1.10, в). Эта модель также хорошо подходит для моделирования характеристик гладких мышц, стенок полых органов (желчного и мочевого пузыря, желудка, кишечника, венозных и лимфатических сосудов), которые обычно испытывают длительные растягивающие усилия. Благодаря способности к деформациям полые органы способны сильно растягиваться без развития напряжения, что характерно для модели Максвелла, зависимость напряжения от времени которой показана на рис. 1.12.

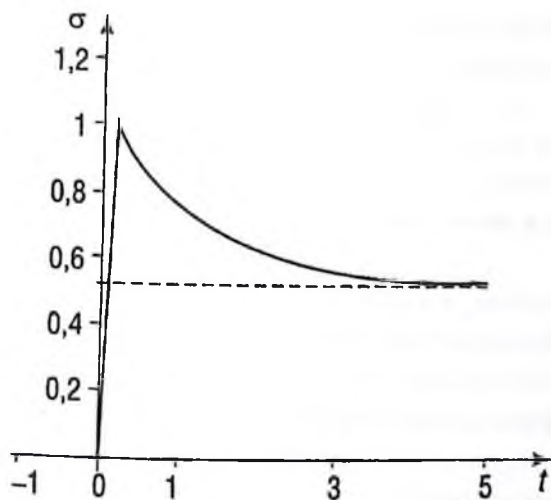


Рис. 1.13. Изменение напряжения в модели Кельвина

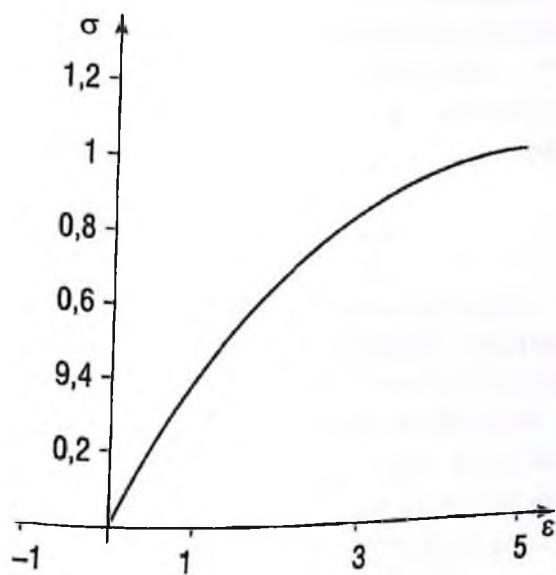


Рис. 1.14. Зависимость напряжения от удаления скелетной мышцы

В отличие от гладких мышц, в скелетных мышцах при их быстром растяжении напряжение резко возрастает, а затем уменьшается до некоторого остаточного значения. Такая характеристика аналогична свойствам модели Кельвина (рис. 1.13). Однако в отличие от этой модели растяжение скелетной мышцы характеризуется нелинейной зависимостью напряжения от длины (рис. 1.14).

Таким образом, построение структурных моделей позволяет качественно представлять свойства биологических тканей и изучать их поведение при различных режимах нагрузки.

Модель фармакокинетики лекарственного вещества

Математическая модель фармакокинетики описывает процесс изменения концентрации введенного лекарственного вещества от времени.

Для упрощения процессов, происходящих в организме при введении препарата, не рассматривается прохождение лекарства от мышцы (при внутримышечной инъекции) к органу-мишени, а также молекулярные механизмы, сопровождающие поступление, метаболизм и выведение препарата. Составим основное кинетическое уравнение уменьшения количества препарата (m) во времени в крови:

$$\frac{dm}{dt} = Q - km,$$

где (Q — скорость поступления препарата; km — скорость вывода препарата; k — коэффициент, зависящий от вида препарата и индивидуальных особенностей организма.

Скорость поступления препарата в кровь пациента зависит от способа его введения. При внутривенной или внутриартериальной инфузии время введения препарата значительно больше, чем при разовой инъекции, поэтому во втором случае допускаем, что $Q = 0$. Тогда имеем:

$$\frac{dm}{dt} = -km. \tag{1.28}$$

При $t = 0$ масса препарата $m = m_0$. Получили однородное дифференциальное уравнение первого порядка. Его решение:

$$\int_{m_0}^m \frac{dm}{dt} = -k \int_0^t dt;$$

$$\ln|m| \Big|_{m_0}^m = -kt;$$

$$m = m_0 e^{-kt}. \quad (1.29)$$

Таким образом, после поступления препарата из мышцы в кровь начинается процесс его выведения. Этот процесс имеет экспоненциальный характер (рис. 1.8).

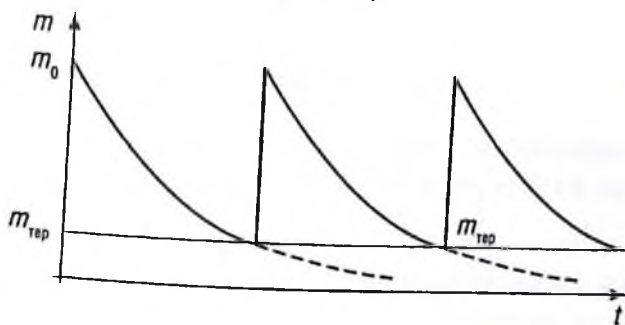


Рис. 1.8. Изменение уровня препарата в крови при периодических инъекциях

Для поддержания терапевтической дозы препарата необходимо дополнительное введение лекарства через определенный промежуток времени, зависящий от коэффициента k и первичной (ударной) дозы препарата (см. рис. 1.8). Из этого графика очевидно, как важно регулярно принимать лекарство для поддержания терапевтической дозы в организме.

Для поддержания постоянной концентрации препарата в крови пациента применяется непрерывное введение препарата с помощью капельницы. В этом случае $Q \neq 0$ и $Q = \text{const}$, получим уравнение (1.27). Для его решения введем новую переменную $U = Q - km$, $dU = -kdm$, тогда

$$\frac{dm}{Q - km} = dt; \quad (1.30)$$

подставим новую переменную и проинтегрируем при $t = 0, m = 0$.

$$-\frac{1}{k} \int_0^m \frac{dU}{dt} = \int_0^t dt;$$

$$-\frac{1}{k} \ln \frac{Q - km}{Q} \Big|_0^m = t \Big|_0^t;$$

$$\ln(Q - km) = -kt.$$

Отсюда, потенцируя, получим:

$$\frac{Q - km}{Q} = e^{-kt}.$$

Тогда

$$m(t) = \frac{Q}{k} (1 - e^{-kt}). \quad (1.31)$$

Для перехода от массы препарата к его концентрации необходимо массу m разделить на объем крови V . Тогда

$$C(t) = \frac{Q}{Vk} (1 - e^{-kt}). \quad (1.32)$$

График зависимости концентрации препарата от времени при непрерывном введении (инфузии) представлен на рис. 1.9 (линия 1). Из графика видно, что через некоторое время после введения препарата его концентрация в крови достигнет определенного уровня, который остается постоянным. Из уравнения (1.32) следует, что для достижения терапевтического уровня концентрации препарата в крови $C_{\text{тер}}$ скорость введения препарата равна $Q = C_{\text{тер}} V k$. Однако скорость достижения этого уровня не зависит от Q , а определяется только коэффициентом k скорости введения лекарства. Поэтому для быстрого достижения уровня необходимой концентрации препарата в крови пациента ($C_{\text{тер}}$) необходимо одновременное проведение процедуры инъекции (укола) — линия 2 - и инфузии (капельницы) - линия 1. В этом случае уравнение фармакокинетики будет выглядеть как

$$C(t) = \frac{Q}{Vk} (1 - e^{-kt}) + \frac{m_0}{V} e^{-kt}. \quad (1.33)$$

На рис. 1.9 (линия 3) представлен график суммарной зависимости концентрации препарата при комбинированном введении препарата Q для случая, когда $m_0 = \frac{Q}{k}$.

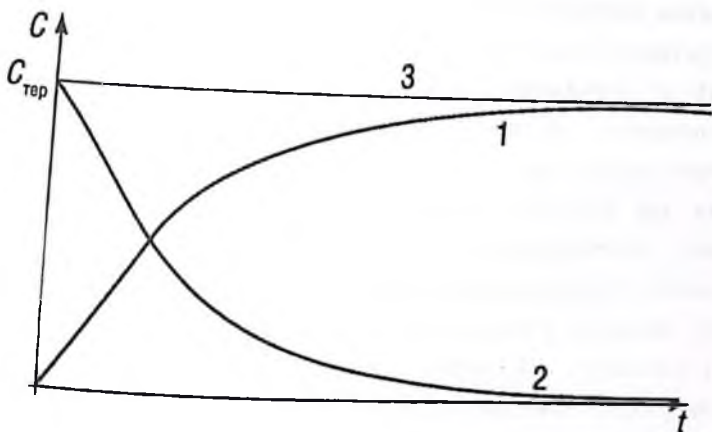


Рис. 1.9. Изменение концентрации препарата в крови организма: 1 — при непрерывном введении препарата (капельница); 2 — при одновременном введении препарата (струйная внутривенная инъекция или укол); 3 — при комбинированном введении препарата (инъекция + капельница).

Таким образом, используя математическую модель (4.33), подбирая параметры Q , m_0 и k , можно оптимальным образом получить и поддерживать необходимую терапевтическую концентрацию лекарства в крови.

Применение фармакокинетических моделей позволяет подобрать индивидуальный режим дозирования конкретного препарата, а именно: скорость длительной инфузии препарата, подбор нагрузочной дозы, кратность введения поддерживающей дозы при дробном введении препарата.

ИМИТАЦИОННЫЕ МОДЕЛИ

Имитационные модели (англ. simulation models) – один из основных классов математического моделирования. Целью построения имитаций является максимальное приближение модели к конкретному (чаще всего уникальному) медико-биологическому объекту и достижение максимальной точности его описания. Имитационные модели претендуют на выполнение как объяснительных, так и прогнозных функций, хотя выполнение первых для больших и сложных имитаций проблематично (для удачных имитационных моделей можно говорить лишь о косвенном подтверждении непротиворечивости положенных в их основу гипотез). Имитационные модели реализуются на ЭВМ с использованием блочного принципа, позволяющего всю моделируемую систему разбить на ряд подсистем, связанных между собой незначительным числом обобщенных взаимодействий и допускающих самостоятельное моделирование с использованием своего собственного математического аппарата (в частности, для подсистем, механизм функционирования которых неизвестен, возможно построение регрессионных или самоорганизующихся моделей). Такой подход позволяет также достаточно просто конструировать, путем замены отдельных блоков, новые имитационные модели. Если имитационные модели реализуются без блочного принципа, можно говорить о квазиимитационном моделировании.

Методы построения имитационных моделей чаще всего основываются на классических принципах системной динамики Дж.Форрестера [1978] (см. также [Гильманов, 1978; Крапивин с соавт., 1982]). В настоящее время можно отметить два направления развития имитационного моделирования, где предлагаются достаточно конструктивные методы компенсации априорной неопределенности, проистекающей от нестационарного и стохастического характера *экологических систем*. Первое направление оформилось в виде методики решения задач

идентификации и верификации как последовательного процесса определения и уточнения численных значений коэффициентов модели [Георгиевский, 1982; Сердюцкая, 1984]. Второе направление связано со стратегией поиска скрытых закономерностей моделируемой системы и интеграции их в модель [Лапко с соавт., 1999].

Имитационное моделирование

1. Имитационное моделирование является в настоящее время наиболее универсальным методом изучения систем и количественной оценки их функционирования. При использовании имитационного моделирования исследования производятся на имитационной модели, где процессы, протекающие в реальной системе, заменяются имитируемыми с сохранением некоторого соотношения длительностей и последовательности во времени отдельных явлений. В процессе проведения имитационного моделирования, как и при экспериментах с самой реальной системой, по фиксируемым значениям параметров определяют требуемые характеристики системы. Преимуществом имитационного моделирования является то, что оно может использоваться в отличие от аналитического и численного моделирования в тех случаях, когда не все элементы системы представлены в виде строгих математических зависимостей. Кроме того, при наличии достаточно мощной вычислительной системы имитационное моделирование может быть выполнено практически при любой степени детализации созданной модели. По этой причине в настоящее время с интенсивным развитием информационных технологий имитационные методы получают все более широкое применение.

Решение многих практических задач приводит к необходимости анализировать системы, которые подвергаются воздействию случайных факторов или носят стохастический характер. В отличие от других методов имитационное

моделирование оказывается весьма удобным аппаратом для исследования стохастических систем. При исследовании систем с учетом случайных факторов возникают дополнительные трудности.

Для имитационного моделирования эти трудности обычно сравнительно легко преодолимы, благодаря наличию достаточно хорошо разработанных алгоритмов моделирования случайных величин, процессов, потоков и т. д. Результаты моделирования, полученные при однократном воспроизведении процесса функционирования системы, не могут объективно характеризовать изучаемый объект. Поэтому при моделировании систем с учетом случайных факторов приходится воспроизводить большое количество реализаций и определять искомые величины как средние значения.

Имитационное моделирование может оказаться наиболее приемлемым в следующих случаях:

- 1) не существует законченной математической постановки задачи;
- 2) аналитические модели имеются, но математические процедуры столь сложны и трудоемки, что имитационное моделирование дает более простой или единственно возможный способ решения задачи;
- 3) кроме оценки выходных параметров, желательно выполнить наблюдение за поведением системы в течение определенного периода времени;
- 4) имитационное моделирование может оказаться единственно возможным вследствие невозможности постановки эксперимента и наблюдений в реальных условиях (например, изучение поведения космических кораблей в межпланетном пространстве);
- 5) при моделировании необходимо изменение временной шкалы (замедление либо ускорение изучаемых процессов);
- 6) необходимо выполнить предварительную проверку новых стратегий и правил принятия решений перед проведением экспериментов на реальной системе;

7) в случае если для стохастической модели данных только о моментах распределений недостаточно и особое значение имеет последовательность событий в исследуемой системе.

Стоит отметить, что имитационным методом решаются не только задачи со случайными воздействиями, а также чисто детерминированные. Причем при моделировании детерминированных систем необходимо предварительно построить стохастическую систему, выходные характеристики которой позволяют оценить искомые характеристики исследуемой системы.

2. Получение новой информации об исследуемом процессе или явлении с помощью математической модели возможно путем имитационного моделирования.

Имитационное моделирование — это метод исследования, при котором изучаемая система заменяется математической моделью, с достаточной точностью описывающей реальную систему, и с ней проводятся эксперименты на ЭВМ с целью получения информации об этой системе. Экспериментирование с моделью называют *имитацией* (имитация — это постижение сути явления, не прибегая к экспериментам на реальном объекте).

Модель изучаемого объекта представляется в формализованном виде, а именно, в виде формул, уравнений, графиков, структурных схем, а затем на компьютере проигрываются различные варианты ситуаций, в которых может находиться эта система. Изменяются входные воздействия или внутреннее состояние системы и анализируется реакция модели в виде выходного сигнала. Обычно такие изменения выходят из диапазона входных сигналов, которые исследовались при построении модели.

Если модель адекватно отражает те стороны объекта, которые интересуют исследователя, то можно получить новую информацию об исследуемом объекте. Хотя на реальном объекте такую информацию получить сложно, так как такие воздействия могут привести к опасным последствиям для объекта. Изменяя различные управляющие воздействия, можно получить ответ на оптимальный

выход системы из критического состояния. Поэтому имитационное моделирование позволяет проводить эксперименты в режиме диалога «человек-компьютер» с целью выбора наиболее эффективных методов управления биообъектом.

Основные этапы имитационного моделирования следующие.

- Определяются основные цели построения модели и вопросы, на которые должны получить ответ в процессе имитационного моделирования.

- Учитывая сложность моделируемой системы, производится декомпозиция объекта на отдельные блоки, взаимодействующие друг с другом. Определяются входные и выходные сигналы каждого блока и их функциональные или вероятностные зависимости.

- Определяются правила или алгоритмы функционирования отдельных блоков, а также их взаимодействие друг с другом.

- Модели функциональных блоков соединяют в единую модель системы на основе выбранного математического обеспечения. Проверяется функционирование как отдельных блоков, так и всей модели в целом, которая имитирует поведение реальной сложной системы.

- Вводится параметр времени, который позволяет моделировать процессы как в ускоренном, так и в замедленном масштабе времени.

- Далее проводят эксперименты с моделью. Полученные результаты анализируются специалистами, хорошо знающими реальную систему, которые дают заключение об адекватности модели. В дальнейшем производится коррекция модели в соответствии с заключением специалистов, расширяется диапазон входных воздействий и внутренних состояний системы. Тем самым наряду с получением новой информации идет процесс совершенствования модели и расширения ее возможностей.

Таким образом, по результатам имитационного моделирования можно делать выводы в отношении правильности гипотезы о механизмах функционирования отдельных блоков и всей системы в целом, прогнозировать поведение системы при изменении входных

воздействий и внутренних состояний, а также оценивать эффективность различных управляющих воздействий.

Контрольные вопросы

1. Приведите определение модели.
2. Какие модели используются в медицине?
3. Каково преимущество математических моделей?
4. Что дает математическое моделирование в медицине?
5. Опишите особенности живых систем по сравнению с неживыми.
6. Перечислите этапы построения математической модели.
7. Приведите определение системы.
8. В чем заключается метод структурного моделирования?
9. Назовите основные этапы имитационного моделирования.
10. Приведите возможные результаты имитационного моделирования.

Литература

1. Введение в математическое моделирование: учеб. пособие / под ред. П.В. Трусова. — М.: Логос, 2014. — 440 с.
2. *Владимирский Ю.А., Роцункин Д.И., Потапенко А.Я.* и др. Биофизика: учебник. — М.: Медицина, 1983. — 276 с.
3. *Герман И.* Физика организма человека: пер. с англ.; науч. издание. — Долгопрудный: ИД «Интеллект», 2011. — 992 с.
4. *Омельченко В.П., Демидова А.А.* Практикум по медицинской информатике, учеб. пособие. — Ростов-н/Д: Феникс, 2001. — 304 с.
5. Физика и биофизика: учебник / под ред. В.Ф. Антонова. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. - 480 с.

Закон, отражающий приближенную зависимость площади поверхности затягивающейся раны от времени.

Идеальная кривая заживления раны задается формулой вида:

$$S = S_0 e^{-kt},$$

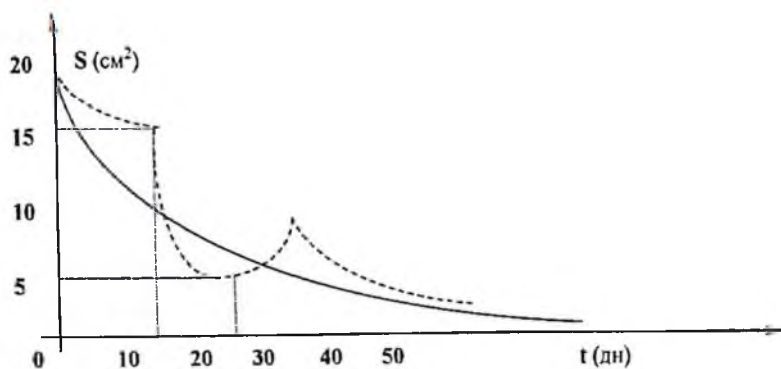


Рисунок 1

где S_i означает площадь раны в начальный момент времени. С изображенной идеальной или профетической кривой (кривой предсказаний) сравнивается кривая реальных наблюдений (см. рис. 1). Если наблюдаемая площадь раны оказывается заметно больше площади, определяемой по идеальной кривой, то это говорит об инфицировании раны. Если же поверхность раны затягивается быстрее, чем показывает идеальная кривая, то, как правило, развиваются побочные (вторичные) язвы, возвращающие кривую к «нормальному виду».

Другой более содержательный в математическом отношении пример детерминированной математической модели представляет собой систему уравнений, описывающую деятельность сердца в замкнутой гемодинамической цепи [2]. В соответствии с ней, сосудистое русло рассматривается в виде сети из участков с определенными параметрами.

Описание гемодинамики на i -м участке системы практически одинаково для той или иной разновидности рассматриваемой модели и имеет вид:

$$q_i = (P_i - P_{(i+1)}) / R_i$$

$$P_i = (V_i - U) / C_i, \text{ если } V_i \geq U_i,$$

$$P_i = 0, \text{ если } V_i \leq U_i$$

$$V_i = V_{oi} + \int_0^t (q_{i-1} - q_i) dt$$

В приведенной системе q_i и q_{i-1} - объемные скорости на выходе и входе i -го участка в $\text{см}^3 / \text{с}$; P_i - давление в мм. рт. ст.; V_i - объем крови на i -м участке в

б.

см^3 ; R_i - сопротивление между i -м и $(i+1)$ j -м участками в $\text{мм.рт.ст х с} / \text{см}^3$;

C_i - *растяжимость* $\text{см}^3 / \text{мм. рт.ст.}$; U_i - *ненапряженный объем в см^3* ; V_{oi} - *начальное наполнение i -го участка в см^3* .

С помощью моделей подобного типа осуществляются исследования таких важных факторов гемодинамики, как минутный объем крови, средние величины системного и артериального давления, центрального и легочного венозного давления.

В интенсивной терапии на основе этих показателей оценивают роль различных отделов сердца в развитии острой сердечной недостаточности [2, 3 и др.].

Использованная литература

1. Пичугина П.Г., Родионов М.А. Элементы высшей математики: Учеб. пособие/ Под ред. И.В. Бойкова. – Пенза: Изд-во Пенз. гос. ун-та, 2003, 156 с.
2. Лишук В.А. Математическая теория кровообращения. – М.: Медицина, 1991, 256 с.
3. Теоретические исследования физиологических систем. Математическое моделирование. Под общ. ред. Амосова Н.М. – Киев: Наукова думка, 1977, 246 с.

МОДЕЛЬ ВОЛЬТЕРРА (МОДЕЛЬ ХИЩНИК-ЖЕРТВА)

Математическое моделирование биологических процессов началось с создания первых простейших моделей экологической системы.

Рассмотрим модель хищник-жертва, предложенную итальянским математиком Вольтерра.

Допустим, в некотором замкнутом районе живут рыси и зайцы. Рыси питаются только зайцами, а зайцы - растительной пищей, имеющейся в неограниченном количестве. Необходимо найти макроскопические характеристики, описывающие популяции. Такими характеристиками являются число особей в популяциях - число зайцев N_1 и число рысей N_2 .

Запишем дифференциальные уравнения, описывающие процесс изменения числа особей во времени.

При отсутствии рысей, изменение числа зайцев будет:

$$dN_1 = \square N_1 dt$$

\square - коэффициент, характеризующий размножение зайцев (жертв).

При отсутствии зайцев, изменение числа рысей будет:

$$dN_2 = -\square N_2 dt$$

\square - коэффициент, характеризующий вымирание рысей (хищников).

При совместном существовании зайцев и рысей:

$$dN_1 = \alpha N_1 dt - \varepsilon N_1 \cdot N_2 dt$$
$$dN_2 = -\beta N_2 dt + \gamma N_1 \cdot N_2 dt$$

\square - коэффициент, характеризующий убыль зайцев, вследствие их встреч с рысями.

\square - коэффициент, характеризующий прирост рысей, вследствие их встреч с зайцами.

Скорость изменения популяций

$$\begin{aligned} \frac{dN_1}{dt} &= N_1' = \alpha N_1 - \varepsilon N_1 \cdot N_2 = (\alpha - \varepsilon N_2)N_1, \\ \frac{dN_2}{dt} &= N_2' = -\beta N_2 - \gamma N_1 \cdot N_2 = (-\beta + \gamma N_1)N_2 \end{aligned} \quad (1)$$

Т.е. имеем систему нелинейных дифференциальных уравнений.

В стационарном состоянии, когда не изменяется численность зайцев и рысей имеем:

$N_1 = \text{const}$ и $N_2 = \text{const}$ и, следовательно, $N_1' = N_2' = 0$

$$\text{Т.е.} \begin{cases} (\alpha - \varepsilon N_2)N_1 = 0 \\ (-\beta + \gamma N_1)N_2 = 0 \end{cases}$$

Решение этих уравнений (особые точки):

$$\begin{aligned} N_{1\text{ст}} &= 0; & N_{2\text{ст}} &= \frac{\alpha}{\varepsilon}; \\ N_{2\text{ст}} &= 0; & N_{1\text{ст}} &= \frac{\beta}{\gamma}. \end{aligned} \quad (2)$$

Отсюда следует вывод:

Стационарные состояния не зависят от численности популяции, а определяются только коэффициентами прироста и потерь для другого вида.

Для определения устойчивости в стационарных состояниях необходимо исследовать систему вблизи этих состояний.

Допустим, возникли некоторые случайные отклонения, флуктуации n_1 и n_2 . Определим поведение системы.

$$\begin{aligned} N_1 &= N_{1\text{ст}} + n_1 = \frac{\beta}{\gamma} + n_1 \\ N_2 &= N_{2\text{ст}} + n_2 = \frac{\alpha}{\varepsilon} + n_2 \end{aligned}$$

Возьмем производные. С учетом того, что производная от стационарного состояния равна 0, получим:

$$\begin{cases} N_1' = n_1' \\ N_2' = n_2' \end{cases}$$

Подставим в (1)

$$\begin{cases} n_1' = N_1' = \alpha \left(\frac{\beta}{\gamma} + n_1 \right) - \varepsilon \left(\frac{\beta}{\gamma} + n_1 \right) \left(\frac{\alpha}{\varepsilon} + n_2 \right) = \frac{\alpha\beta}{\gamma} + \alpha n_1 - \frac{\varepsilon\alpha\beta}{\varepsilon\gamma} - \frac{\varepsilon\alpha}{\varepsilon} n_1 - \frac{\varepsilon\beta}{\gamma} n_2 - \varepsilon n_1 n_2 \\ n_2' = N_2' = -\beta \left(\frac{\alpha}{\varepsilon} + n_2 \right) + \gamma \left(\frac{\beta}{\gamma} + n_1 \right) \left(\frac{\alpha}{\varepsilon} + n_2 \right) = -\frac{\alpha\beta}{\varepsilon} - \beta n_2 + \frac{\alpha\beta\gamma}{\gamma\varepsilon} + \frac{\alpha\gamma}{\varepsilon} n_1 + \frac{\gamma\beta}{\gamma} n_2 + \gamma n_1 n_2 \end{cases} \quad (4)$$

Проделаем следующее:

Раскроем скобки, приведем подобные члены и пренебрежем членами $\square n_1 n_2$ и $\square n_1 n_2$ вследствие их предполагаемой малости. Результатом пренебрежения ими будет линеаризация уравнений. В результате преобразования (4) получим:

$$n_1' = -\beta \frac{\varepsilon}{\gamma} n_2 \quad (5)$$

$$n_2' = \alpha \frac{\gamma}{\varepsilon} n_1 \quad (6)$$

Найдем вторую производную:

$$\begin{cases} n_1'' = -\beta \frac{\varepsilon}{\gamma} n_2' = -\beta \frac{\varepsilon}{\gamma} \alpha \frac{\gamma}{\varepsilon} n_1 = -\alpha \beta n_1 \\ n_2'' = \alpha \frac{\gamma}{\varepsilon} n_1' = -\alpha \frac{\gamma}{\varepsilon} \beta \frac{\varepsilon}{\gamma} n_2 = -\alpha \beta n_2 \end{cases} \Rightarrow \begin{cases} n_1'' + \alpha \beta n_1 = 0 \\ n_2'' + \alpha \beta n_2 = 0 \end{cases} \quad \omega_0^2 = \alpha \beta$$

Окончательно получаем систему линейных дифференциальных уравнений второго порядка типа $x'' + \omega_0^2 x = 0$, описывающих консервативную колебательную систему, (т.е. идеализированную систему, в которой запас энергии в процессе колебаний остается постоянным):

$$\begin{cases} n_1'' + \omega_0^2 n_1 = 0 \\ n_2'' + \omega_0^2 n_2 = 0 \end{cases} \quad (7)$$

Найдем решение первого уравнения из системы (7). Напишем характеристическое уравнение:

$$\begin{aligned} k^2 + \alpha\beta &= 0 \\ k_{1,2} &= \pm i\sqrt{\alpha\beta} \end{aligned}$$

Зададим начальные условия:

$$t = 0, n = n_{01}, \varphi = 0, \text{ ТОГДА: } n_1 = n_{01} \cos(\sqrt{\alpha\beta} \cdot t)$$

Чтобы найти функцию n_2 , которая связана с функцией n_1 , воспользуемся уравнением (5)

$$n_2 = \frac{n_1'}{-\beta \frac{\varepsilon}{\gamma}}$$

$$n_2 = \frac{[n_{01} \cos(\sqrt{\alpha\beta} \cdot t)]'}{-\beta \frac{\varepsilon}{\gamma}}$$

$$n_2 = n_{01} \frac{\gamma}{\varepsilon} \sqrt{\frac{\alpha}{\beta}} \sin(\sqrt{\alpha\beta} \cdot t)$$

Окончательно получаем решение системы двух дифференциальных уравнений:

$$\begin{cases} n_1 = n_{01} \cos(\sqrt{\alpha\beta} \cdot t) = n_{01} \sin\left(\sqrt{\alpha\beta} \cdot t - \frac{\pi}{2}\right) \\ n_2 = n_{02} \sin(\sqrt{\alpha\beta} \cdot t) \end{cases}$$

где n_{01}, n_{02} - амплитудные значения флуктуаций, $n_{02} = n_{01} \frac{\gamma}{\varepsilon} \sqrt{\frac{\alpha}{\beta}}$

Таким образом, получаем:

$$\begin{cases} N_1 = N_{1\text{ст}} + n_1 = N_{1\text{ст}} + n_{01} \sin\left(\sqrt{\alpha\beta} \cdot t - \frac{\pi}{2}\right) \\ N_2 = N_{2\text{ст}} + n_2 = N_{2\text{ст}} + n_{02} \sin(\sqrt{\alpha\beta} \cdot t) \end{cases}$$

$T = \frac{2\pi}{\sqrt{\alpha\beta}}$ - период колебаний, $\nu = \frac{\sqrt{\alpha\beta}}{2\pi}$ - частота колебаний,

$\omega = 2\pi\nu = \sqrt{\alpha\beta}$ - круговая частота.

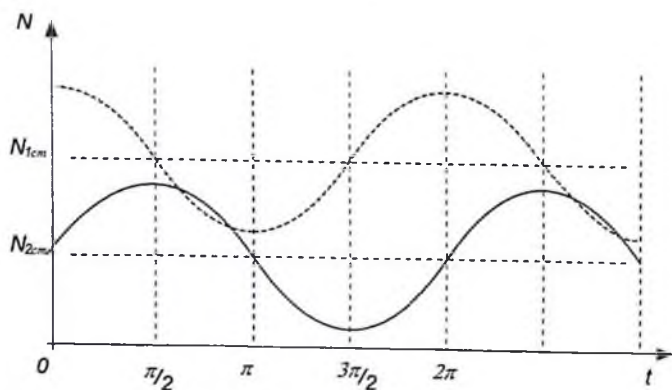


Рис.11. Зависимость изменения популяций от времени

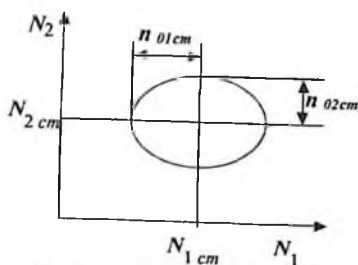


Рис.12. Фазовый портрет системы

Вывод. Популяции жертв и хищников испытывают периодические колебания одинаковой частоты, смещенные по фазе (причем максимум численности жертв всегда опережает максимум численности хищников).

Рассмотрим график зависимости N_1 от N_2 , т.е. избавимся от t .

$$N_1 = N_{1\text{ст}} + n_{01} \cos(\sqrt{\alpha\beta} \cdot t)$$

$$N_2 = N_{2\text{ст}} + n_{02} \sin(\sqrt{\alpha\beta} \cdot t)$$

$$\frac{N_1 - N_{1\text{ст}}}{n_{01}} = \cos(\sqrt{\alpha\beta} \cdot t)$$

$$\frac{N_2 - N_{2\text{ст}}}{n_{02}} = \sin(\sqrt{\alpha\beta} \cdot t)$$

Произведя несложные математические преобразования, мы получили уравнение эллипса, с координатами центра (N_{1cm}, N_{2cm}) .

$$\left(\frac{N_1 - N_{1ct}}{n_{01}}\right)^2 + \left(\frac{N_2 - N_{2ct}}{n_{02}}\right)^2 = 1$$

При $n_{01}=n_{02}=n$ уравнение эллипса превращается в уравнение окружности с радиусом n .

$$(N_1 - N_{1ct})^2 + (N_2 - N_{2ct})^2 = n^2$$

Итак, график зависимости $N_2(N_1)$ представляет собой результат сложения двух колебаний одинаковой частоты, но с разными амплитудами и фазы которых отличаются на $\pi/2$.

Но, совершенно очевидно, что упрощенное решение(8) нашей системы дифференциальных уравнений (4) путем избавления от элементов $\varepsilon n, n_2$ и $\gamma n, n_2$ привело нас к тому, что модель пришлось слишком идеализировать, что плохо соответствует реальной модели.

Сделаем попытку решить систему дифференциальных уравнений (1) другим методом. Разделим одно уравнение на другое, тогда получим

$$\frac{dN_1}{dN_2} = \frac{\alpha N_1 - \varepsilon N_1 N_2}{-\beta N_2 + \gamma N_1 N_2} \text{ или, перемножив, получим выражение}$$

$$-\beta N_2 \cdot dN_1 + \gamma N_1 N_2 \cdot dN_1 = \alpha N_1 \cdot dN_2 - \varepsilon N_1 N_2 \cdot dN_2$$

Разделим переменные, поделив правую и левую части уравнения на $N_1 N_2$

$$-\beta \frac{dN_1}{N_1} + \gamma dN_1 = \alpha \frac{dN_2}{N_2} - \varepsilon dN_2$$

Проинтегрируем

$$-\beta \int \frac{dN_1}{N_1} + \gamma \int dN_1 = \alpha \int \frac{dN_2}{N_2} - \varepsilon \int dN_2$$

$$-\beta \ln N_1 + \gamma N_1 = \alpha \ln N_2 - \varepsilon N_2 + C$$

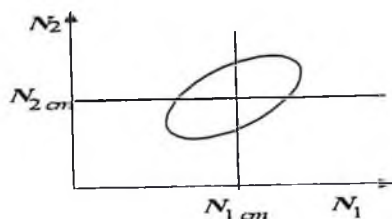


Рис.13. Графическая зависимость изменения численности популяций

Преобразуем полученное выражение

$$\gamma N_1 + \varepsilon N_2 - \ln N_1^p - \ln N_2^q = C \quad \text{или}$$

$$\gamma N_1 + \varepsilon N_2 - \ln N_1^p N_2^q = C$$

Итак, мы получили выражение, связывающее две переменные N_1 и N_2 , т.е. зависимость $N_2 = f(N_1)$ в неявном виде. Начертим график этой функции

Полученная замкнутая кривая не является эллипсом, хотя отдаленно и напоминает эллипс, который получается при сложении колебаний одинаковой частоты и произвольной фазы.

Однако и здесь имеют место следующие закономерности:

1. Колебания численности популяций N_1 и N_2 , действительно имеют место.
2. Частоты этих колебаний весьма близки.
3. Сдвиг по фазе, хотя и не равен $\pi/2$, однако он явно наблюдается.

Фармакокинетическая модель

Рассмотрим модель, описывающую кинематику распределения введенных в организм препаратов (лекарств). Будем считать, что терапевтический эффект зависит от концентрации препарата в больном органе (органе-мишени) и времени нахождения лекарства

в действующей концентрации. Модель должна дать ответ о дозе лекарства, пути и периодичности введения, которое обеспечивало бы достаточный терапевтический эффект при минимальном побочном действии.

Из физиологии известно, что концентрация препарата в органе может зависеть от ряда процессов, скорости которых характеризуются константами K :

1). Всасывание препарата в кровяное русло при внесосудистом введении – константа - K_{12} .

2). Транспорт препарата из крови в органы - K_{23} .

3). Транспорт препарата из органа в кровь – K_{32} . 4). Удаление (элиминация) препарата из крови почками и разрушение его печенью – K_4 .

Всякая модель предполагает упрощение реальных процессов. В этой модели рассматривается только кинетика, т.е. течение во времени всех процессов без выяснения их причин. Организм представляется в виде отдельных простых блоков (кровь, орган-мишень, органы, элиминирующие препарат) – фармакокинетических камер т.е. частей системы, в пределах каждой из которых распределение препарата предполагается равномерным. Есть еще целый ряд упрощений. Например, не учитывается периодичность в чувствительности и



Рис.14.Схематичное изображение фармакокинетической модели

функционировании органов, влияние препарата на органы и т.д. Но все это позволяет описывать изменение концентрации препарата в блоках простыми линейными дифференциальными уравнениями. Например, небольшое изменение (убыль)

концентрации препарата dC_1 в первом блоке после введения за время dt :

$$dC_1 = -K_{12}C_1 dt$$

Заметим, что каким бы сложным ни был процесс, всегда можно выделить такой малый промежуток времени, в течение которого процесс будет линейным.

Учитывая поступление и введение препарата в блоках, для скоростей изменения концентраций получим систему уравнений

$$\frac{dC_1}{dt} = -K_{12}C_1$$

$$\frac{dC_2}{dt} = -(K_4 + K_{23})C_2 + K_{12}C_1 + K_{32}C_3$$

$$\frac{dC_3}{dt} = -K_{32}C_3 + K_2C_2$$

Всегда решаются, т.е. интегрируются, только дифференциальные уравнения первой степени, к которым и стараются свести путем преобразований и упрощений системы из нескольких уравнений.

Один из способов упрощения системы – объединение нескольких блоков в один или удаление несущественных элементов.

Другой способ – рассматривать часть системы как стационарную, тогда в этой части системы $\frac{dC}{dt} = 0$ и дифференциальное уравнение превращается в алгебраическое.

Рассмотрим более простую систему. Допустим, что препарат непрерывно со скоростью Q поступает в кровь, тогда изменение его количества в крови.

$$\frac{dm}{dt} = Q - km,$$

где k – константа удаления препарата из крови.

Предположим, что в момент $t=0$, масса препарата в крови $m=0$.

Тогда можно проинтегрировать дифференциальное уравнение, предварительно-но разделив переменные, и найти его частное решение.

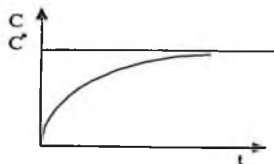


Рис.15. Зависимость концентрации препарата от времени

$$\int_0^m \frac{dm}{Q - km} = \int_0^t dt$$

$$-\frac{1}{k} \ln(Q - km) \Big|_0^m = t \Big|_0^t$$

$$m = \frac{Q}{k} (1 - e^{-kt})$$

Для получения зависимости $C(t)$ разделим обе части уравнения на объем V , в котором распределяется препарат.

$$C(t) = \frac{Q}{Vk} (1 - e^{-kt})$$

При $t \rightarrow \infty$ $C(\infty) = \frac{Q}{Vk} = C^*$ См. график.

Из решения видно, что для достижения в крови некоторой постоянной концентрации препарата C^* его следует вводить со скоростью

$$Q = C^*Vk$$

Время достижения уровня C^* будет также зависеть от константы скорости выведения препарата k . Таким образом, совершенно очевидно, что лечебная концентрация препарата в крови устанавливается не мгновенно, как хотелось бы в лечебных

целях, а по прошествии некоторого времени t . Можно для более быстрого достижения уровня C^* сочетать непрерывное введение препарата с начальным разовым введением некоторой нагрузочной дозы m_n .

Нагрузочная доза препарата в крови будет уменьшаться по закону

$$dm_n = -km_n dt,$$

из которого следует закон изменения количества препарата со временем.

$$m(t) = m_n \cdot e^{-kt}$$

Объединяя оба процесса, получим для изменения концентрации

$$C(t) = \frac{Q}{Vk}(1 - e^{-kt}) + \frac{m_n}{V} e^{-kt} \quad \text{или} \quad C(t) = \frac{Q}{Vk} - \frac{1}{V} \left(\frac{Q}{k} - m_n \right) e^{-kt}$$

Из последнего уравнения видно, что конечный уровень концентрации препарата, т.е. при $t \rightarrow \infty$ по-прежнему равен C^* и не зависит от нагрузочной дозы.

Скорость достижения уровня C^* зависит от величины $\left(\frac{Q}{k} - m_n\right)$, т.е. нагрузочная доза для мгновенного достижения уровня C^* может быть получена из равенства $\frac{Q}{k} - m_n = 0$. Она равна

$$m^* = \frac{Q}{k} = C^*V$$

Таким образом для мгновенного создания в крови желаемой концентрации C^* необходимо ввести нагрузочную дозу m^* и вести инфузию со скоростью $Q = C^*Vk$.

Этот теоретический вывод был подтвержден экспериментально, что и является решающей проверкой правильности модели.

Более сложные модели можно построить путем суммирования блоков, если мы будем оставаться в рамках линейного приближения, т.е. описывать ситуацию линейными дифференциальными уравнениями.

ПРОСТЕЙШАЯ МАТЕМАТИЧЕСКАЯ МОДЕЛЬ ЭПИДЕМИИ

За многие годы существования человечества огромное число людей погибло от различных эпидемий. Чума, холера, грипп и др. нередко поражали значительные массы людей. Для того, чтобы иметь возможность бороться с эпидемиями, т.е. своевременно применять те или иные медицинские мероприятия (карантины, вакцинации и т.п.), необходимо уметь сравнивать эффективность этих мероприятий. Сравнить же их можно лишь в том случае, если есть возможность предсказать, как при том или ином мероприятии будет меняться ход эпидемии, т.е. как будет меняться число заболевших.

Отсюда возникает необходимость в построении модели, которая могла бы служить целям прогноза.

Для простоты рассмотрим естественный ход эпидемии без какого-либо вмешательства и попробуем спрогнозировать последствия.

Так как нашей целью является лишь создание иллюстративной модели, то здесь мы абстрагируемся от очень многих факторов (условия размножения бактериальных клеток, степень восприимчивости к инфекции отдельных людей, вероятность встречи носителя инфекции со здоровым человеком и т.д.)

Итак, пусть имеется N здоровых людей, и в момент времени $t=0$ в эту группу попадает один заболевший человек – источник инфекции. Будем предполагать, что никакого удаления заболевших из группы не происходит. Считаем также, что человек становится источником инфекции сразу же после того, как он сам заразится.

Допустим в некоторый момент времени t

$X(t)$ – число источников инфекции,

$Y(t)$ – число людей, могущих заболеть,

Тогда имеем $X(t)+Y(t)=N+1$ в любой момент времени.

При $t=0$ выполняется условие $X(0)=1$

Количество новых больных dX , появившихся за промежуток времени dt , будет пропорционально числу встреч здоровых и заболевших людей, т.е. произведению величин $X \cdot Y$. Следовательно, можно записать

$$dX = a \cdot X \cdot Y dt = a \cdot X(N+1-X) dt \quad \text{или} \quad \frac{dX}{dt} = aX(N+1-X),$$

где a – коэффициент пропорциональности.

Полученное дифференциальное уравнение вместе с условием $X(0)=1$ определяет функцию $X(t)$, т.е. численность заболевших в момент времени t .

Найдем общее решение, предварительно разделив переменные.

$$\int \frac{dX}{X(N+1-X)} = a \int dt$$

Чтобы взять первый интеграл, разделим числитель и знаменатель дроби на X^2 и введем новую переменную $u = \frac{1}{X}$, тогда $du = -\frac{1}{X^2} dX$, и отсюда $dX = -X^2 du$.

Заменяем под интегралом переменную, получим

$$\int \frac{\frac{dX}{X^2}}{\frac{X(N+1-X)}{X^2}} = a \int dt; \quad \int \frac{\frac{dX}{X^2}}{\frac{N+1}{X} - 1} = a \int dt; \quad \int \frac{du}{(N+1)u-1} = -a \int dt$$

После интегрирования имеем

$$\frac{1}{N+1} \ln|(N+1)u-1| = -at + \ln C, \text{ и, следовательно } u = \frac{Ce^{-a(N+1)t} + 1}{N+1}$$

С учетом того, что $u = \frac{1}{X}$, получим искомую функцию $X(t)$

$$X(t) = \frac{N+1}{Ce^{-a(N+1)t} + 1}$$

Так как при $t=0$ значение $X(t)=1$, то для определения величины C имеем уравнение

$$1 = \frac{N+1}{C+1}, \quad \text{откуда } C=N$$

Окончательно получаем

$$X(t) = \frac{N+1}{Ne^{-a(N+1)t} + 1}$$

Итак, мы знаем число заболевших как функцию времени. Проанализируем полученную формулу. При возрастании t знаменатель дроби убывает, т. е. $X(t)$ увеличивается. Это соответствует нашим представлениям, так как, согласно им, число заболевших может только увеличиваться.

Интересно выяснить, как меняется скорость увеличения числа больных. Для решения этого вопроса нужно изучить величину $\frac{d^2X}{dt^2}$.

Дифференцируя, получаем

$$\frac{d^2X}{dt^2} = \frac{(N+1)^3 a^2 N [Ne^{-2a(N+1)t} - e^{-a(N+1)t}]}{(Ne^{-a(N+1)t} + 1)^3}$$

Числитель дроби обращается в нуль при $t = \frac{\ln N}{a(N+1)}$.

Таким образом, когда $t \in \left[0, \frac{\ln N}{a(N+1)}\right]$, величина $\frac{d^2X}{dt^2} > 0$, а когда

$$t \in \left[\frac{\ln N}{a(N+1)}, \infty\right), \quad \text{величина } \frac{d^2X}{dt^2} < 0.$$

Следовательно, функция $\frac{dX}{dt}$ - скорость возрастания числа заболевших - растет вплоть до момента $t = \frac{\ln N}{a(N+1)}$, а затем убывает.

Этот результат хорошо согласуется с экспериментальными данными, так как известно, что в начале эпидемии число заболевших резко растёт, а впоследствии скорость распространения инфекции снижается.

Использованная литература

1. Ахмеров Р.Р., Садовский Б.Н. Дифференциальные уравнения в биологии, химии, медицине // Очерки по теории обыкновенных дифференциальных уравнений. - [Электронный ресурс]. URL: <http://www.ict.nsc.ru/ru/textbooks/akhmerov/ode/index.html>

Математическая модель эпидемии [1]

Применение дифференциальных уравнений в медицине мы продемонстрируем на примере простейшей математической модели эпидемии.

В модели описывается распространение инфекционного заболевания в изолированной популяции. Особи популяции делятся на три класса.

Первый класс - инфицированный класс численностью $x(t)$ (t — время) состоит из инфицированных (заболевших) особей, каждая из этих особей заразна (предполагается, что инкубационный период заболевания пренебрежимо короток). *Второй класс* численностью $y(t)$ составляют восприимчивые особи, т. е. особи, которые могут заразиться при контакте с инфицированными особями. И, наконец, *третий класс* состоит из невосприимчивых особей (приобретших иммунитет или погибших в результате заболевания). Его численность обозначается $z(t)$. Предполагается также, что общая численность популяции n постоянна (т. е. не учитываются рождения, естественные смерти и миграция).

Две гипотезы, лежащие в основе модели таковы:

1) заболеваемость в момент времени t равна $x(t)y(t)$ (эта гипотеза основывается на правдоподобном предположении, что число заболевающих пропорционально числу встреч между

большими и восприимчивыми особями, которое в свою очередь в первом приближении пропорционально $x(t)y(t)$; таким образом численность класса x растёт, а численность класса y убывает со скоростью $ax(t)y(t)$ ($a > 0$);

2) численность становящихся невосприимчивыми особей (приобретших иммунитет или погибших) растёт со скоростью, пропорциональной численности заболевших, т. е. со скоростью $bx(t)$ ($b > 0$).

В результате мы получаем систему уравнения

$$\begin{cases} x' = axy - bx \\ y' = -axy \\ z' = bx \end{cases}$$

В силу этой задачи, как легко видеть, траектории системы $x\phi$ и $y\phi$ имеют вид, изображённый на рис. 3.

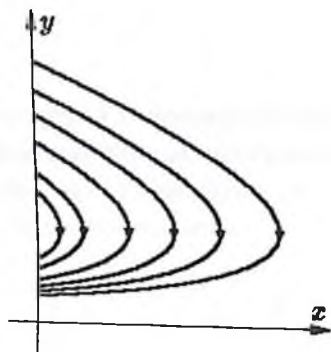


Рис. 3

Использованная литература

1. Ахмеров Р.Р., Садовский Б.Н. Дифференциальные уравнения в биологии, химии, медицине // Очерки по теории обыкновенных дифференциальных уравнений. - [Электронный ресурс]. URL: <http://www.ict.nsc.ru/ru/textbooks/akhmerov/ode/index.html>.

ПРОСТЕЙШАЯ МОДЕЛЬ ИНФЕКЦИОННОГО ЗАБОЛЕВАНИЯ

Иммунитет – это состояние устойчивости организма к генетически чужеродным соединениям (вирусам, микробам, токсинам, простейшим и др.)

Иммунная система организма служит в частности для борьбы с болезне-творными микроорганизмами, вирусами и т.п., т.е. с антигенами. Нас будет интересовать именно эта функция иммунной системы.

Антиген попадает в организм и в течение некоторого времени (скрытый или латентный период) размножается не встречая достаточно выраженного противодействия со стороны иммунной системы. Происходит настройка иммунной системы. В ответ на появление вируса (антигена) в организме вырабатывается многочисленная популяция (клон) плазматических клеток, основной функцией которых является производство антител. Антитела связывают вирусы и исход болезни зависит от исхода борьбы между ними. Если вирусы значительно поражают орган, то ухудшается общее состояние организма и, следовательно, работа иммунной системы. Производство антител снижается, и вероятность выздоровления становится меньше.

Допустим, что: V – популяция антигенов, размножающихся в организме;

C – популяция антителообразующих клеток (плазматических);

F – количество антител (иммуноглобулинов) в организме;

m – степень поражения органа.

Тогда можно записать уравнения, определяющие динамику перечисленных факторов:

$$\frac{dV}{dt} = (\beta - \gamma \cdot F) \cdot V$$

$$\frac{dC}{dt} = \alpha \cdot V(t - \tau) \cdot F(t - \tau) - \mu_c(C - C_0)$$

с нач. условиями при $t=0$:

$$\frac{dF}{dt} = \zeta \cdot C - \eta \cdot \gamma \cdot F \cdot V - \mu_f \cdot F$$

$$\frac{dm}{dt} = \sigma \cdot V - \mu_m \cdot m$$

$$V(0) = V_0 > 0$$

$$F(0) = F_0 > 0$$

$$C(0) = C_0 > 0$$

$$m(0) = 0$$

где β - коэффициент размножения антител; γ - коэффициент нейтрализации антигена антителом; α - коэффициент, обуславливающий вероятность встречи антиген - антитело; μ_c - коэффициент, обратный времени жизни плазмноклеток; ζ - скорость производства антител одной плазмноклеткой; μ_f - коэффициент, обратно пропорциональный времени распада антител; η - число антител, требующихся на нейтрализацию одного антигена; σ - коэффициент, определяющий скорость гибели клеток за счет повреждающего действия антигена; μ_m - коэффициент, учитывающий скорость восстановления пораженного органа; τ - время запаздывания (время, в течение которого осуществляется формирование каскада антител).

Перечисленные параметры положительны и являются специфическими как для вида антигена, так и для органа и конкретного организма. В простейшей модели эти параметры принимаются постоянными. Разработаны также модели, где эти факторы рассматривались как функции температуры.

Моделирование показало, что существует четыре качественно отличающихся друг от друга типа решений, которые можно интерпретировать как формы протекания болезни: субклиническая, острая с выздоровлением, хроническая, летальный исход.

Субклиническая форма характеризуется устойчивым выведением вирусов из организма независимо от эффективности и силы иммунного ответа.

Острая форма характеризуется явно выраженной динамикой вирусов: быстрый рост и резкий спад до нуля.

Хроническая форма характеризуется длительным пребыванием (персистированием) вирусов в организме.

Летальный исход характеризуется неограниченным ростом концентрации вирусов и полным поражением организма. При достаточно сильном поражении органа возможен переход острой формы в хроническую и далее в летальную.

Основной биологический вывод таков: возникновение той или иной формы болезни не зависит от дозы заражения, а определяется иммунологическим статусом организма по отношению к данному типу вирусов (т.е. набором параметров модели).

Один из результатов моделирования, заключающийся в том, что при значительном увеличении дозы заражения (в тысячи раз) хронический процесс переходит в острый с выздоровлением, подсказал идею лечения хронических форм – обострением болезни.

Суть обострения (биостимуляции) состоит в следующем. В организм, подверженный хронической форме заболевания, начинают вводить по нарастающей через некоторый интервал новый неразмножающийся непатогенный антиген – биостимулятор. Иммунная система начинает формировать ответ против этого нового антигена. Вводя большие дозы биостимуляторов можно добиться того, что иммунный ответ против вирусов будет заблокирован, т.е. иммунная система будет реагировать только на биостимуляторы, а про вирусы как бы забудет. Это приведет к тому, что концентрация вирусов в организме начнет возрастать. Спустя некоторое время введение биостимуляторов прекращается и они быстро выводятся из организма накопившимися антителами. Иммунная система вновь остается один на один с хроническим антигеном, но уже в другой ситуации. Концентрация вирусов (за время действия биостимуляторов) существенно возрасла и способна вызвать против себя эффективный иммунный ответ, который приводит к полному выведению вирусов из организма. Кроме того, повышается иммунологический статус организма к

данному антигену, т.е. при повторном контакте с вирусом болезнь будет протекать в более легкой форме. Однако значительное повышение концентрации вирусов может привести к сильному поражению органа. Поэтому биостимуляцию необходимо сочетать с противо патогенной терапией, не нарушая при этом структуры вирусов. Т.о. моделирование показало, что искусственное обострение хронической болезни при помощи биостимуляторов может привести к полному самоизлечению организма. Кроме того, моделирование показало, что применение антигенов при хронических формах не приводит к полному выздоровлению даже при полном уничтожении популяции вирусов, т.к. при повторных контактах с данным антигеном организм вновь серьезно заболевает (т.к. не выработался при таком лечении иммунный статус).

Многие антибиотики являются иммунодепрессантами, т.е. веществами, угнетающими иммунологические реакции организма. Поэтому каждый последующий контакт с антигеном будет приводить к все более тяжелому протеканию болезни. При биостимуляции же имеет место противоположная ситуация.

Необходимо также отметить влияние температурной реакции на ход заболевания. Повышение температуры уменьшает коэффициент размножения вирусов и стимулирует синтез антител. Т.е. температура – это здоровая реакция организма. (Но повышение температуры можно допускать в пределах разумного, а то могут оказать некоторые органы).

Использованная литература

1. Ахмеров Р.Р., Садовский Б.Н. Дифференциальные уравнения в биологии, химии, медицине // Очерки по теории обыкновенных дифференциальных уравнений. - [Электронный ресурс]. URL: <http://www.ict.nsc.ru/ru/textbooks/akhmerov/ode/index.html>

Математическая модель заболевания туберкулезом

При рассмотрении Марковских процессов с дискретными состояниями и непрерывным временем будем считать, что все переходы некоторой системы из одного состояния в другое происходят под действием потоков событий. Если все потоки простейшие, то процесс, протекающий в системе, будет Марковским. На графе состояний системы у каждой стрелки будем проставлять интенсивность потока событий λ_{ij} , переводящего систему из состояния Q_i в состояние Q_j .

Здесь λ_{01} - интенсивность потока отказов первого узла; $\lambda_{01} = \Delta t_1$ (Δt_1 - среднее время безотказной работы первого узла). Для размеченного графа показанного на рис. Определим вероятности состояний системы $p_1(t), p_2(t), \dots, p_n(t)$ ($p_i(t)$ - вероятность i -ого состояния системы, $\sum p_i(t) = 1$).

Для этого составим систему уравнений Колмогорова для конкретной системы, Размеченный граф состояний которой показан на рисунке. Найдем вероятность $p_1(t)$, что в момент t система будет находиться в состоянии Q_1 .

Придадим t приращение Δt и найдем вероятность того, что в момент $t + \Delta t$ система будет находиться в состоянии Q_1 . Это событие может осуществиться двумя способами:

1. В момент t система была в состоянии Q_1 и за время Δt из него не вышла;

2. В момент t система была в состоянии Q_3 и за Δt перешла в Q_1 .

Вероятность первого варианта равна произведению $p_1(t)$ на условную вероятность того, что за Δt не произойдет перехода $Q_1 \rightarrow Q_2$. Эта вероятность равна $1 - \lambda_{12}\Delta t$. В итоге имеем $p_1(t) (1 - \lambda_{12}\Delta t)$. Вероятность второго варианта равна $p_3(t) \lambda_{31}\Delta t$ ($\lambda_{31}\Delta t$ - вероятность условного перехода). В итоге $p_1(t + \Delta t) = p_1(t) (1 - \lambda_{12}\Delta t) + p_3(t) \lambda_{31}\Delta t$.

Деля обе части на Δt и переходя к пределу при $\Delta t \rightarrow 0$ найдем

$$\frac{dp_1}{dt} = -\lambda_{12}p_1(t) + \lambda_{31}p_3(t)$$

Аналогично можно найти еще три уравнения

$$\frac{dp_2(t)}{dt} = -\lambda_{23}p_2 - \lambda_{24}p_2 + \lambda_{12}p_1 + \lambda_{42}p_4$$

$$\frac{dp_3(t)}{dt} = -\lambda_{31}p_3 - \lambda_{34}p_3 + \lambda_{23}p_2$$

$$\frac{dp_4(t)}{dt} = -\lambda_{42}p_4 + \lambda_{24}p_2 + \lambda_{34}p_3$$

Эти уравнения называются уравнениями Колмогорова.

Интегрируя эту систему уравнений, найдем вероятности состояний, как функции времени. Для этого необходимо задать начальные условия при $t=0$.

Например $p_1 = p_3 = p_4 = 0, p_2 = 1$ - это означает, что при $t=0$ система находится в состоянии Q_2

Сформулируем правило составления дифференциальных уравнений:

В левой части каждого уравнения стоит производная вероятности состояния, а правая содержит столько членов, сколько стрелок связано с данным состоянием. Если стрелка направлена из состояния, соответствующий член имеет знак «-», если в состояние знак «+». Каждый член равен произведению плотности вероятности перехода, соответствующему данной стрелке, умноженной на вероятность состояния, из которого исходит стрелка.

В качестве примера построения математической модели рассмотрим процесс заболевания туберкулезом.

Для процесса заболевания туберкулезом рассмотрим четыре состояния системы: A_1 - «здоров», A_2 - «инфицирован туберкулезом», A_3 - «смерть», A_4 - «болен туберкулезом», где λ_{ij} - интенсивности переходов из одного состояния в другое. Ниже представлен граф состояний соответствующей системы.

Для нахождения вероятностей присутствия индивида в том или ином состоянии составим уравнения Колмогорова. Для нашей схемы, система имеет вид:

$$\begin{aligned}\frac{dp_1}{dt} &= -\lambda_{12}p_1 \\ \frac{dp_2}{dt} &= -\lambda_{23}p_2 - \lambda_{24}p_2 + \lambda_{12}p_1 \\ \frac{dp_3}{dt} &= \lambda_{23}p_2 + \lambda_{43}p_4 \\ \frac{dp_4}{dt} &= \lambda_{24}p_2 - \lambda_{43}p_4\end{aligned}$$

Здесь $p_i(t)$ – вероятность состояния A_i .

При задании начальных условий для системы учитываем, что на учет больных туберкулезом на 2010 год состоят 4879 человек, инфицированных - 1910 человек. Считая, что население Республики Башкортостан составляет 4072292 человека, имеем в начальный момент времени здоровых 4065022 человек. Таким образом, эти условия имеют следующий вид:

$$\begin{aligned}p_1(0) &= \frac{\text{число здоровых}}{\text{общее население РБ}} \\ p_2(0) &= \frac{\text{число инфицированных}}{\text{общее население РБ}} \\ p_3(0) &= \frac{\text{число умерших}}{\text{общее население РБ}} \\ p_4(0) &= \frac{\text{число больных}}{\text{общее население РБ}}\end{aligned}$$

Кроме того, для любого момента времени t выполняется нормировочное условие: $p_1(t) + p_2(t) + p_3(t) + p_4(t) = 1$.

Когда интенсивности переходов известны, случай сводится к прямой задаче – решению уравнений Колмогорова.

Решаем систему Колмогорова для $\lambda_{12}, \lambda_{23}, \lambda_{24}, \lambda_{43}$ с краевыми условиями, и получаем решение вида:

$$p_1(t) = e^{-\lambda_{12}t}$$

$$p_2(t) = \frac{\lambda_{12}(e^{(-\lambda_{12} + \lambda_{23} + \lambda_{24})t} - 1)}{(-\lambda_{12} + \lambda_{23} + \lambda_{24})e^{(\lambda_{23} + \lambda_{24})t}}$$

$$p_4(t) = e^{\lambda_{43}t} \frac{\lambda_{23} \left(-\frac{e^{(-\lambda_{12} + \lambda_{23} + \lambda_{24})t}}{\lambda_{43} + \lambda_{12} \log(e)} + \frac{1}{\lambda_{43} + \lambda_{12} \log(e)} (\lambda_{23} + \lambda_{24}) \right)}{(-\lambda_{12} + \lambda_{23} + \lambda_{24})e^{(\lambda_{23} + \lambda_{24})t} + e^{\lambda_{43}t}}$$

$$p_3(t) = 1 - p_1(t) - p_2(t) - p_4(t)$$

Приведем основные показатели по туберкулезу по Республике Башкортостан за 2009-2012 гг. по данным Республиканского противотуберкулезного диспансера.

Таблица 1.1

Количество человек находящихся в соответствующих состояниях

	2010	2011	2012
Время	0	1	2
Здоров	4065022	4064983	4057157
Инфицирован	1910	1898	1894
Болел	4879	4817	4808
Умер	481	387	386

Таблица 1.2

Вероятности нахождения системы в соответствующих состояниях

	2010	2011	2012
t	0	1	2
p_1	0,99821	0,998255	0,998256
p_2	4,7639E-4	4,6610E-4	4,6601E-4
p_3	0,001198	0,001182	0,001182
p_4	1,1811E-4	9,5037E-5	9,4974E-5

Найдем интенсивности переходов для математической модели. Из решения системы Колмогорова для вероятности p_1 можем выразить интенсивность перехода λ_{12}

$$\lambda_{12} = \frac{\ln(1,00120043 * p_1)}{t}$$

Интенсивности переходов определялись как среднее значение интенсивности.

Таблица 1.3.

Значение интенсивностей переходов

t	1	2	Среднее значение
λ_{12}	4,6691E-4	4,6682E-4	4,6786E-4
λ_{23}	0,203898	0,203801	0,219843
λ_{24}	0,391473	0,394021	0,393926
λ_{43}	0,080340	0,080282	0,086402

На основании средних значений показателей $\lambda_{12}, \lambda_{23}, \lambda_{24}, \lambda_{43}$ получаем расчетные значения вероятностей нахождения системы в состояниях A_1 - «здоров», A_2 - «инфицирован туберкулезом», A_3 - «смерть», A_4 - «болен туберкулезом»

Таблица 1.4.

Вероятности нахождения системы в соответствующих состояниях (расчет)

	2010	2011	2012
t	0	1	2
p_1	1,001788	0,999534	0,999067
p_2	4,7639E-4		
p_3	0,001198		
p_4	1,1811E-4		

Графическое сравнение экспериментальных и расчетных данных приведено на рис.1.1-1.4. Видно, что расчет хорошо совпадает с экспериментом. Сравнение результатов расчетов с экспериментальными данными дает основание утверждать, что модель, описываемая системой, адекватна реальным данным и может быть использована при практических расчетах определения интервалов необходимых средств при лечении и профилактики больных туберкулезом, с последующим расчетом тарифных ставок.

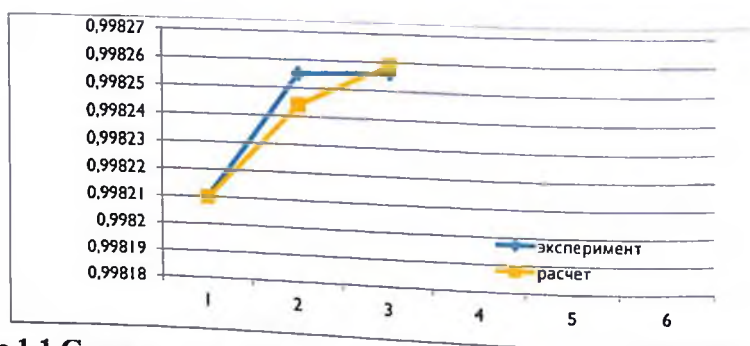


Рис.1.1 Сравнение расчетных и экспериментальных значений вероятностей для состояния «здоров»

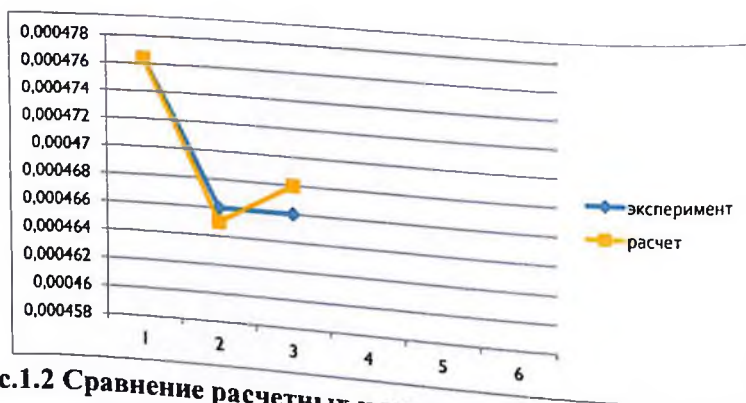


Рис.1.2 Сравнение расчетных и экспериментальных значений вероятностей для состояния «инфицирован туберкулезом»

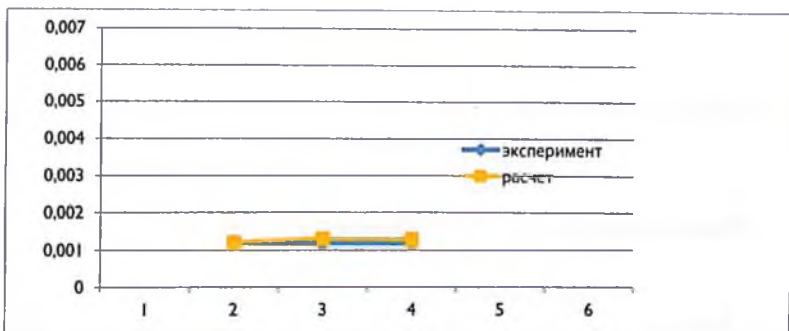


Рис.1.3 Сравнение расчетных и экспериментальных значений вероятностей для состояния «болен туберкулезом»

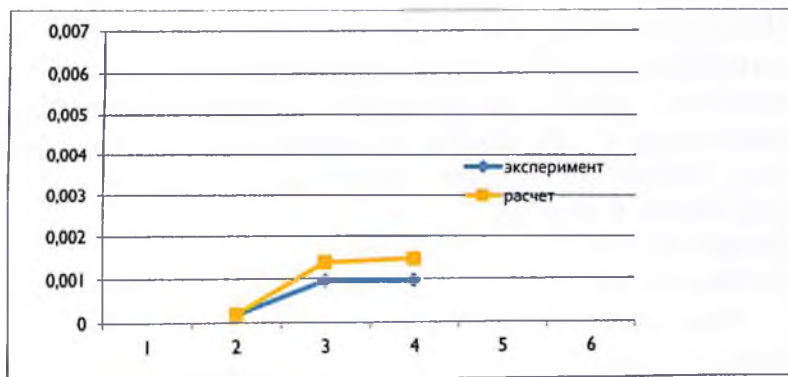


Рис.1.4 Сравнение расчетных и экспериментальных значений вероятностей для состояния «смерть»

МОДЕЛИРОВАНИЕ ОБЪЕКТА С ПОМОЩЬЮ МЕТОДА МОНТЕ-КАРЛО

Имитационное моделирование на примере метода Монте-Карло симуляции

Резюме: При невозможности экспериментировать на реальном объекте в фармако экономике часто используют имитационное моделирование. Одним из методов имитационного моделирования является Монте-Карло симуляция. При использовании симуляции Монте-Карло в анализе "затраты-эффективность" для каждого из оцениваемых методов лечения строится математическая модель. С помощью модели рассчитываются коэффициенты "затраты-эффективность" для каждого из сравниваемых методов лечения. Для расчетов используется программное обеспечение MS Excel. Полученные в ходе анализа данные по затратам и эффективности можно использовать для построения сравнительных кривых "готовности платить".

Имитация – это процесс "выполнения" модели, проводящий её через (дискретные или непрерывные) изменения состояния во времени [6]. Цель имитационного моделирования состоит в воспроизведении поведения исследуемой системы на основе результатов анализа наиболее существенных взаимосвязей между ее элементами или другими словами – разработке симулятора (английский термин – simulation modeling) исследуемой предметной области для проведения различных экспериментов [6].

В фармако экономике к имитационному моделированию прибегают, когда:

- дорого или невозможно экспериментировать на реальном объекте;

- невозможно построить аналитическую модель: в системе есть время, причинные связи, последствие, нелинейности, стохастические (случайные) переменные;

- необходимо симитировать поведение системы во времени.

Имитационную модель можно рассматривать как множество правил (дифференциальных уравнений, карт состояний, автоматов, сетей и т.п.), которые определяют, в какое состояние система перейдет в будущем из заданного текущего состояния.

Существуют следующие виды имитационного моделирования:

Агентное моделирование. Цель агентных моделей – получить представление о глобальных правилах поведения системы, исходя из предположений об индивидуальном, частном поведении ее отдельных активных объектов и взаимодействии этих объектов в системе. Агент – некая сущность, обладающая активностью, автономным поведением, может принимать решения в соответствии с некоторым набором правил, взаимодействовать с окружением, а также самостоятельно изменяться;

Дискретно-событийное моделирование. Этот вид моделирования наиболее подходит для моделирования производственных процессов и имеет огромную сферу приложений – от логистики и систем массового обслуживания до транспортных и производственных систем;

Системная динамика. Такой вид моделирования более всех других парадигм помогает понять суть происходящего выявления причинно следственных связей между объектами и явлениями. С помощью системной динамики строят модели бизнес-процессов, развития города, модели производства, динамики популяции, экологии и развития эпидемии;

Монте-Карло симуляция – численный метод решения математических задач при помощи моделирования случайных величин.

В настоящее время не существует единой точки зрения по вопросу о том, что понимать под имитационным моделированием. Так, существуют различные трактовки:

в первой – под имитационной моделью понимается математическая модель в классическом смысле;

во второй – этот термин сохраняется лишь за теми моделями, в которых тем или иным способом разыгрываются (имитируются) случайные воздействия;

в третьей – предполагают, что имитационная модель отличается от обычной

математической более детальным описанием, но критерий, по которому можно сказать, когда кончается математическая модель и начинается имитационная, не вводится.

Попробуем проиллюстрировать процесс имитационного моделирования через сравнение с классической математической моделью.

Процесс построения математической модели сложной системы можно разделить на 3 этапа [5]. На первом этапе формулируются основные вопросы о поведении системы, ответы на которые мы хотим получить с помощью модели. Далее из множества законов, управляющих поведением системы, выбираются те, влияние которых существенно при поиске ответов на поставленные вопросы, и, в дополнение к этим законам, если необходимо, для системы в целом или отдельных ее частей формулируются определенные гипотезы о ее функционировании.

Критерием адекватности модели служит практика. Однако при построении математической модели сложной системы может возникнуть ряд трудностей. Так, хотя модель содержит большое число параметров, много связей между элементами и разнообразные нелинейные ограничения, реальные системы зачастую подвержены влиянию случайных различных факторов, учет которых аналитическим путем представляет весьма большие трудности, зачастую непреодолимые при большом их числе. Эти трудности и обуславливают применение имитационного моделирования, которое реализуется по следующим этапам:

Как и в математической модели, формулируются основные вопросы о поведении сложной системы, ответы на которые мы хотим получить:

- осуществляется декомпозиция системы на более простые части-блоки;

- формулируются законы и "правдоподобные" гипотезы относительно поведения как системы в целом, так и отдельных ее частей;

- в зависимости от поставленных перед исследователем вопросов вводится так называемое системное время, моделирующее ход времени в реальной системе;

- формализованным образом задаются необходимые феноменологические свойства системы и отдельных ее частей;

- случайным параметрам, фигурирующим в модели, сопоставляются некоторые их реализации, сохраняющиеся постоянными в течение одного или нескольких тактов системного времени.

Одним из наиболее часто используемых методов имитационного моделирования является Монте-Карло симуляция [1, 2].

Метод Монте-Карло — общее название группы численных методов, основанных на получении большого числа реализаций стохастического (случайного) процесса, который формируется таким образом, чтобы его вероятностные характеристики совпадали с аналогичными величинами решаемой задачи. Метод Монте-Карло относится к имитационному моделированию, в котором при расчете какой-либо системы воспроизводится и исследуется поведение всех ее компонентов [2]. При проведении ФЭК исследований этот метод обычно используется в составе анализа «затраты-эффективность»[4].

Проведение данного анализа разделяется на три этапа:

- построение математической зависимости искомых данных от переменных параметров, таких как стоимость медицинских и немедицинских ресурсов, вероятности клинических исходов и т.д.

- определение видов математических распределений, которые описывают распределение конкретных переменных параметров

- собственно Монте-Карло симуляция, т.е. многократно повторяющиеся расчеты (обычно 1000 или 10 000 раз) искомым данным с использованием сгенерированных случайным образом (с учетом вида математического распределения) переменных данных.

На первом этапе симуляции Монте-Карло при анализе "затраты эффективность" для каждого из оцениваемых методов лечения строится математическая модель. С помощью модели рассчитываются коэффициенты "затраты –эффективность" для сравниваемых методов лечения. Для удобства расчетов обычно используется программное обеспечение MS Excel. В качестве входных данных в модели используются различные виды медицинских и немедицинских издержек (определяются исходя из задач исследования и особенностей ведения конкретных пациентов для каждой патологии отдельно), а также вероятности наступления тех или иных клинических исходов (таких как полная ремиссия, частичная ремиссия, смерть, отсутствие эффекта и т.д.). Далее делается предположение о том, что все переменные данные представлены в виде множества случайных чисел, распределенных строго определенным образом. Для описания вероятностей наступления исходов обычно используется бета-распределение, а для описания распределения издержек гамма-распределение [2]. Бета-распределение применяется для описания вероятностей, вследствие того, что оно является математическим распределением, допускающим только положительные числа и подходящим для описания биномиальных данных. Бета-распределение в теории вероятностей и статистике двухпараметрическое семейство абсолютно непрерывных распределений. Оно ограничено интервалом от 0 до 1 и характеризуется, двумя параметрами альфа и бета. При биномиальном распределении экспериментальных данных описание их с помощью бета - распределения является очень простой задачей. Если данные представлены количеством событий – g , произошедших с выборкой определенного размера – n , то параметры альфа и бета определяются как $\alpha = g$, а $\beta = n - g$. Таким образом, бета-распределение, в данной ситуации является

наиболее подходящим для выполнения поставленных задач. Нормальное распределение не используется вследствие того, что допускает отрицательное значение распределенной величины, что является недопустимым при расчетах затрат и эффектов.

Как уже было отмечено выше, для описания затрат обычно применяется гамма-распределение. Гамма-распределение в теории вероятностей — это двухпараметрическое семейство абсолютно непрерывных распределений.

Данный выбор был обоснован, тем что гамма-распределение имеет интервал от 0 до бесконечности и подходит для описания затрат, которые представляют собой стоимость ресурсов умноженную на количество единиц.

Далее в модель подставляются полученные путем псевдослучайного генерирования переменные параметры. Параметры генерируются с использованием описанных выше математических распределений. Данная процедура повторяется 1000 раз. Полученное множество точек представляется на графике (рис. 1), а средние значения используются для дальнейших расчетов.

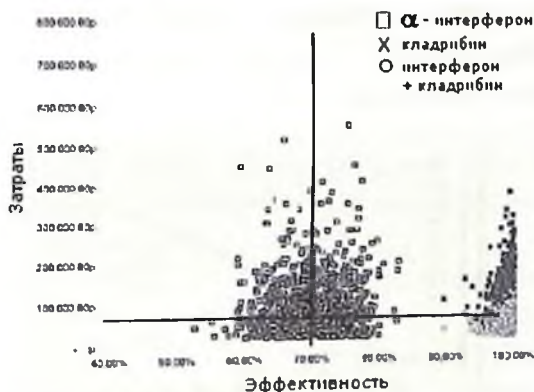


Рис. 1. Распределение точек "затраты-эффективность" имитационного моделирования на примере лечения волосато клеточно-го лейкоза тремя различными курсами терапии.

Далее полученные данные по затратам и эффективности можно использовать для построения сравнительных кривых "готовности платить". Данные кривые отражают изменение фармако-экономической привлекательности сравниваемых лечебных технологий при различных порогах готовности платить. Применительно к фармакоэкономике порог готовности платить отражает ту сумму, которую общество готово потратить на достижение определенного терапевтического эффекта или неких суррогатных точек для данной категории больных.

Расчет кривых "готовности платить" (ГП) проходит в несколько этапов. Первый этап заключался в расчете "чистой денежной выгоды" (ЧДВ) для каждой из сравниваемых схем терапии в каждой точке полученной путем "Монте-Карло" симуляции. Для расчетов используется формула [2]:

$$NMB = Ef \times wpR - C,$$

где NMB – "чистая денежная выгода" (Netmonetarybenefit), Ef – эффективность полученная в результате "Монте-Карло" симуляции, wpR – уровень порога готовности платить (Willingnesstopayratio), C – затраты полученные в результате "Монте-Карло" симуляции.

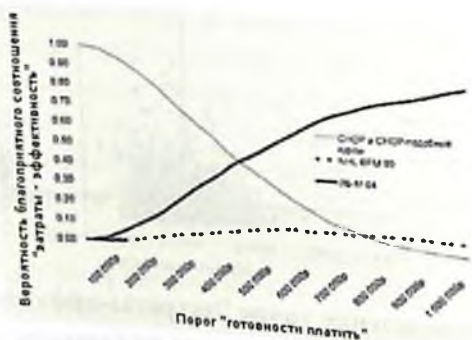


Рис.2. Сравнительные кривые "готовности-платить" на примере ФЭК оценки терапии лимфомы Беркита.



Рис. 3. Сравнительные кривые "готовности-платить" для курса поли-химиотерапии ЛБ-М-04 на примере ФЭК оценки терапии лимфомы Беркита.

На следующем этапе полученные численные значения ЧДВ для каждой схемы терапии при определенном пороге ГП сравниваются между собой с целью выявления наибольшего абсолютного значения. Затем рассчитывается в каком проценте случаев каждая методика даст наибольшую ЧДВ при данном пороге ГП. Полученные данные наносятся на график, по оси абсцисс откладываются значения порога ГП, а по оси ординат – вероятность наибольшей ЧДВ.

Подобный анализ можно провести и для каждой из схем терапии в отдельности и сравнить между собой различные ЛС в рамках одного МНН (рис. 3).

В результате анализа готовности платить можно сделать выводы о том, какая методика лечения является наиболее выгодной при данном пороге ГП.

Таким образом, при недостатке исходных данных использование имитационного моделирования в фармако-экономическом анализе "затраты-эффективность" позволяет с большой долей вероятности сделать вывод о том, использование какой лечебной методики является наиболее оправданным.

Литература:

1. Barton P, Bryan S, Robinson S. Modelling in the economic evaluation of health care: selecting the appropriate approach. *J Health Serv Res Policy* 2004; 9(2): 110-118
2. Briggs A, Claxton K, Sculpher M. Decision Modelling for Health Economic Evaluation. Oxford University Press, 2007, - p. 237.
3. Барях Е.А. Диагностика и лечение лимфомы Беркитта: автореф... канд. мед. наук. / Барях Е.А. – М., 2007. – 26 с.
4. Крысанов И.С. Введение в фармакоэкономическое моделирование // Фармакоэкономика. – 2008. - №1. – С. 8-10
5. Соболев И.М. "Метод Монте-Карло", "Наука", - М., 1985 г.
6. Хемди А. Таха Глава 18. Имитационное моделирование // Введение в исследование операций — 7-е изд. — М.: "Вильямс", 2007. — С. 697-737.

Экспертная система интегрированного медицинского обследования населения и ее алгоритмическое обеспечение

При использовании математики и ПЭВМ при медицинском диагнозе не принято явно формулировать принимаемые общие представления о нем. Обычно медицинский диагноз в общем плане толкуется как распознавание таксонов (типов, родов, классов, видов) состояний пациентов на момент времени (T_0) по косвенным данным обследования состояний пациентов за период (T_1, T_0), при фиксированных условиях существования пациентов

$G(T_1, T_0)$. При этом предполагается, что организация таксонов состояний пациентов уже осуществлена опытными врачами по прямым данным обследования пациентов, имеются некий исходный экспериментальный материал, связывающий прямые и косвенные данные и, в каком-то смысле удачные, представления опытных врачей о хорошем распознавании таксонов состояний пациентов.

Эти общие представления о медицинском диагнозе конечно не являются единственно возможными.

Медицинский диагноз в общем плане можно толковать и иначе – как взаимо-увязанные организацию и распознавание последовательности таксонов (тип-ов, родов, классов, видов) пациентов и их состояний на период (T_0, T_1) . Организация последовательности таксонов пациентов и их состояний проводится по прямым данным обследования пациентов, а их распознавание – по косвенным за период (T_{-1}, T_0) . Считаются фиксированными условия существования пациентов $G(T_{-1}, T_0)$. При этом можно считать, что у нас имеются: принятые опытными врачами представления об организации последовательности таксонов и их состояний, некий исходный экспериментальный материал, связывающий прямые и косвенные данные обследований пациентов, и в каком-то смысле удачные представления врачей о хорошем распознавании таксонов пациентов и их состояний

Функциональная схема интегрированного медицинского обследования населения

Функциональная схема интегрированного медицинского обследования населения включает в себя:

- (а) Стадию нормо-патологического анализа пользователей: клиентов (здоровых) и пациентов (больных).
- (в) Стадию диагностирования пациентов (больных).
- (с) Стадию диагностирования клиентов (здоровых).

**Схема (сценарий) медицинского диагноза
Профилактическая часть**

0. Обоснование гипотезы: индивид x здоров, принадлежит к типу риска R .

1	Определение D_0 схемы обследования индивида x .	1*	Определение E_0 схемы обследования индивида x .
2	Построение D_0 схемы обследования индивида x .	2*	Построение E_0 схемы обследования индивида x .
3	Выдвижение гипотезы $\Gamma(D_0)$ о принадлежности индивида x к виду риска $R_i, x \in R_i$	3*	Выдвижение гипотезы $\Gamma(E_0)$ о виде здоровья H_i индивида $x, x \in H_i$.
4	Определение D_1 схемы обследования индивида x	4*	Определение E_1 схемы обследования индивида x
5	Построение D_1 описания индивида x	5*	Построение E_1 описания индивида x
6	Проверка гипотезы $\Gamma(D_0)$ о принадлежности индивида x к группе риска R_i или распознавание его группы риска	6*	Проверка гипотезы $\Gamma(E_0)$ о виде здоровья H_i индивида x или распознавание вида его здоровья

7. Определение M_0 схемы обследования пациента x (индивида) по известной группе риска с известным видом здоровья.

8. Построение M_0 описания пациента x .

9. Определение схемы профилактики S и перечисление всех разумных и доступных способов профилактики S_k пациента x .

10. Предсказание наиболее вероятных исходов и затрат для различных способов профилактики S_k пациента x . Фиксация критерия выбора θ и выбор способа профилактики S_k пациента x .

Лечебная часть

0. Обоснование гипотезы: индивид x болен, у него тип патологии П.

1	Определение A_0 схемы обследования индивида x .	1*	Определение B_0 схемы обследования индивида x .
2	Построение A_0 описания индивида x .	2*	Построение B_0 описания индивида x .
3	Выдвижение гипотезы $\Gamma(A_0)$ о принадлежности индивида x к виду G_i , $x \in G_i$	3*	Выдвижение гипотезы $\Gamma(B_0)$ о виде патологии Π_i индивида x $x \in \Pi_i$.
	Определение A_1 схемы обследования индивида x	4*	Определение B_1 схемы обследования индивида x
5	Построение A_1 описания индивида x .	5*	Построение B_1 описания индивида x .
6	Проверка гипотезы $\Gamma(A_0)$ о принадлежности индивида x к виду G_i или распознавание его вида.	6*	Проверка гипотезы $\Gamma(B_0)$ о виде патологии Π_i индивида x или распознавание его патологии.

7. Определение C_0 схемы обследования пациента x (индивида) известного вида с известным видом патологии.

8. Построение C_0 описания пациента x .

9. Определение схемы лечения P и перечисление всех разумных и доступных
 10. Предсказание наиболее вероятных исходов и затрат для различных способов лечения- P_k пациента x .
 Фиксация критерия выбора θ и выбор способа лечения P_k пациента x .

Схема действий для обеспечения жизнедеятельности индивида

0. Надтиповой уровень		Вспомогательная операция Определение Н-П надтипа индивида (Нормо –патологическая классификация вплоть до вида)				Основная операция Отделение нормы от патологии пациента (внутри вида)				
		Норма				Патология				
		Вспомогательная операция		Основная операция		Вспомогательная операция		Основная операция		
1. Типовой уровень	1.	Определение Н-типа (ТН классификация вплоть до вида)	→	1.	Определение типа здоровья у Н – пациента (внутри вида)	1.	Определение П-типа индивида (ТП классификация вплоть до вида)	→	1.	Определение типа патологии у П – пациента (внутри вида)
2. Родовой уровень	2.	Определение Н – рода индивида (РН классификация вплоть до вида)	→	2.	Определение рода здоровья у Н – пациента (внутри вида)	2.	Определение П-рода индивида (РП классификация вплоть до вида)	→	2.	Определение рода патологии у П – пациента (внутри вида)
3. Классовый уровень	3.	Определение Н – класса индивида (КН классификация вплоть до вида)	→	3.	Определение класса здоровья у Н – пациента (внутри вида)	3.	Определение П-класса индивида (КП классификация вплоть до вида)	→	3.	Определение класса патологии у П – пациента (внутри вида)
4. Видовой уровень	4.	Определение Н – вида индивида (ВН классификация)	→	4.	Определение вида здоровья у Н –	4.	Определение П-вида индивида (ВП классифика-	→	4.	Определение вида патологии у П – пациента (внутри

174

		вплоть до вида)	↙	пациента (внутри вида)		ция вплоть до вида)	↙	вида)		
5. Социовидовой уровень	5.	Определение Н-социо-вида индивида	→	5.	Перечень: всех видов здоровья у Н-пациентов; всех возможных способов оздоровления каждого вида. Выбор критерия эффективности. Совместно с пациентом выбор оздоровительной схемы.	5.	Определение П-социо-вида индивида	→	5.	Перечень: всех видов патологии у П – пациентов; всех возможных способов лечения каждого вида патологии. Выбор критерия эффективности. Совместно с пациентом (с учетом ничего не делать) выбор схемы лечения.
				6	Реализация схемы оздоровления				6.	Реализация схемы лечения.

Примечание: Для всех уровней этапы: 1. Организация таксонов. 2. Распознавание таксонов (выдвижение гипотез, проверка гипотезы). 3. Контроль распознавания.

→ означает, что только после выполнения предыдущей операции следует выполнить следующий и т.д.

16. ТИПИЧНЫЕ ФУНКЦИИ, МОДЕЛИРУЮЩИЕ ТЕ ИЛИ ИНЫЕ ЭКОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОЦЕССЫ МОДЕЛИРОВАНИЕ ПРОЦЕССОВ ВЫЖИВАЕМОСТИ ПОПУЛЯЦИЙ

Функциональная зависимость может выражаться в виде алгебраических равенств или дифференциальных уравнений. Рассмотрим наиболее типичные функции, моделирующие те или иные экологические процессы.

Функции роста чаще всего обозначают некоторую аналитическую зависимость между ростом параметра, например массы вещества, и факторами, обуславливающими этот рост. Так, если рассматривать прирост сухого вещества растения W в зависимости от прироста субстрата S за период времени dt , то получим уравнение роста

$$\frac{dW}{dt} = \frac{dS}{dt}$$

Далее темп роста (при условии, что система не получает из внешней среды и не теряет никакого материала) можно представить в виде функции

$$\frac{dW}{dt} = f(W, S)$$

Если принять допущения, что количество энергии роста пропорционально сухой массе W ; механизм роста имеет максимальный темп на протяжении всего времени, пока существует питательная среда; процесс роста необратим и прекращается, как только истощается питательная среда, то

$$\frac{dW}{dt} = \mu W$$

где μ — удельный (относительный) темп роста.

Параметр μ , зависит от вида сухой массы W соответствующей ресурсу питательной среды, и от скорости, с которой работает механизм роста. Интегрируя выражение (5.9), получим:

$$W = W_0 e^{\mu t}, \text{ при } 0 < t < t_f$$

$$W = W_f, \text{ при } t > t_f.$$

Когда $W = W_f$, $S = 0$, то $W_f = W_0 + S_0$ и рост внезапно прекращается, тогда

$$t_f = \frac{\ln \frac{W_0 + S_0}{W_0}}{\mu}$$

(здесь приводится результат подстановки $W_f = W_0 + S_0$ и $t = t_f$).

Простой экспоненциальный рост, ограниченный реальным ресурсом питательной среды, графически представлен на рис. 11.2.

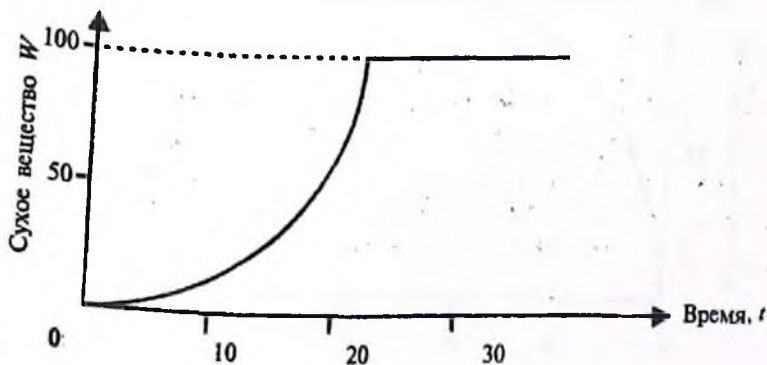


Рис. 11.2. Экспоненциальный рост с резкой отсечкой

Если предположить, что механизм роста работает со скоростью, пропорциональной ресурсу питательной среды S , то можно записать:

$$\frac{dW}{dt} = kS,$$

где k — некоторая постоянная величина.

Тогда при $S = W_f - W$, получим:

$$\frac{dW}{dt} = k(W_f - W).$$

Интегрируя

$$\int_{W_0}^W \frac{dW}{W_f - W} = \int_0^t k dt$$

получим

$$\ln \left| \frac{W_f - W_0}{W_f - W} \right| = kt. \quad (11.10)(5.10)$$

При $W_0 = 0$

$$W = W_f(1 - e^{-kt}).$$

Зависимость 11.10(5.10) графически представлена на рис. 11.3. Она представляет собой мономолекулярный рост: уравнение описывает ход простой необратимой химической реакции первого порядка.

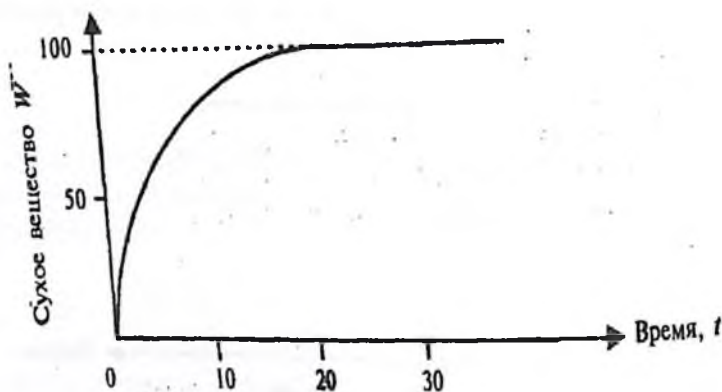


Рис. 11.3. Мономолекулярный рост

Далее можно показать, что уравнения роста могут быть:

• логистические

$$W = \frac{W_0 W_f}{W_f - (W_f - W_0)e^{-kt}};$$

• Гомперца

$$W = W_0 \exp \left[\frac{\mu_0 (1 - e^{-Dt})}{D} \right],$$

где D — дополнительный параметр, характеризующий уменьшение μ ;

• Ф. Ричардса

$$W = \frac{W_0 W_f}{\left[W_0^n + (W_f^n + W_0^n) e^{-\mu t} \right]^{\frac{1}{n}}}$$

где n — параметр, $n \geq -1$;

• Л. Чантера

$$W = \frac{W_0 B}{W_0 + (B - W_0) \exp \left[- \frac{\mu (1 - e^{-Dt})}{D} \right]}$$

где B и D — постоянные величины.

Д. Хаксли впервые была описана аллометрическая зависимость для описания роста животных и частей их организма, а затем В. Перселлом эта зависимость была использована для описания роста растений.

Предположим, что P и Q — некоторые свойства организма (наблюдаемые количественные характеристики): например P и Q , могут быть массами различных частей животного или P может задавать сухую массу растения, а Q — площадь поверхности его листьев. Поскольку организм растет и развивается, то P и Q будут изменяться с течением времени, т.е.

$$P \equiv P(t); Q \equiv Q(t).$$

Считается, что P и Q аллометрически зависимы, если они удовлетворяют аллометрическому уравнению

$$p = aQ^b \quad (11.10)(5.11)$$

где a и b — постоянные коэффициенты.

P и Q изменяются во времени таким образом, что уравнение (11.10)(5.11) сохраняет справедливость во всем интервале наблюдений.

При $c = \frac{1}{a} \frac{1}{Q^b}$ и $d = \frac{1}{b}$ можно записать

$$Q = cP^d.$$

Логарифмируя (5.11), получим:

$$\ln P = \ln a + b \ln Q$$

и, дифференцируя по времени

$$\frac{1}{P} \frac{dP}{dt} = b \frac{1}{Q} \frac{dQ}{dt}$$

Таким образом, пропорциональные темпы роста зависят от постоянного фактора b . Аллометрическое уравнение нашло применение во многих задачах. Так, в форме

$$W_1 = aW_2^h$$

оно описывает отношение сухой массы корней к сухой массе побегов в растущем растении.

Многие модели роста могут быть представлены в форме

$$\frac{dW}{dt} = g(W, P, E_m, E_w).$$

где W — масса;

t — время;

P — множество параметров или постоянных коэффициентов, характери-зующих организм;

E_m — параметры или переменные, характеризующие те условия окружающей среды, которые поддаются управлению;

E_w — показатели погоды.

Во многих случаях в экологии могут быть использованы модели «хищник — жертва». Впервые эти вопросы были затронуты в работах А. Лотки и В. Вольтера.

Пусть для данной естественной среды y обозначает число жертв, а x — число хищников. Согласно Вольтеру, имеет место:

$$\frac{dy}{dt} = \mu y \left(1 - \frac{y}{y_m}\right) - kxy$$

$$\frac{dx}{dt} = k'xy - mx.$$

(11.12)(5.12)

где μ , k , k' , t — параметры;

y_m — число жертв (1/сут.).

Уравнения (5.12) могут дать решения:

1) для автономного роста хищников

$$\frac{dx}{dt} = k \cdot xy + \mu_s x \left(1 - \frac{x}{x_m}\right);$$

2) при ограниченном потреблении жертв хищниками

$$\frac{dx}{dt} = k \cdot x \left\| \frac{y}{1 + cy} \right\| - mx;$$

3) для определения времени, необходимого для эволюционных явлений при росте популяций величина y рассматривается как функция от времени t , тогда

$$\frac{dy}{dt} = \mu y(t),$$

если между яйцекладкой и формированием взрослой особи проходит время τ , то

$$\frac{dy(t)}{dt} = \mu y(t - \tau).$$

При оценке эпидемий с инкубационным временем τ модель может иметь следующий вид. Пусть Y_m есть общая популяция, а Y — зараженная популяция, так что $(Y_m - Y)$ — подверженная заболеванию популяция. Учитывая запаздывание, вызванное наличием инкубационного периода, текущая вероятность заражения зависит от размера инфицированной популяции в момент $(t - \tau)$, что можно записать в виде:

$$\frac{dY(t)}{dt} = \mu Y(t - \tau) \left\| 1 - \frac{Y(t)}{Y_m} \right\| - cY(t), \quad (11.13)(5.13)$$

где μ — вероятность заражения организма в единицу времени;
 c — темп естественного выздоровления. Уравнение (5.13) можно записать в виде

$$\frac{dy}{dt} = \mu y(t) + cy(t - \tau).$$

Функциональные модели наиболее распространены при описании процессов преобразования одного параметра в другой, при анализе расходов (доходов), структурном анализе и во многих других случаях.

Моделирование процессов выживаемости популяций

Математическое моделирование является одним из наиболее распространенных методов изучения окружающей природной

среды, который позволяет при минимальных затратах получить достоверную информацию об изучаемых объектах.

При помощи моделирования реальные процессы, происходящие в окружающем мире, можно описывать в виде формальных характеристик. Математическое моделирование позволяет классифицировать и систематизировать фактические материалы, прогнозировать развитие ситуации. Часто математическое моделирование является единственным способом решения определенных типов задач. Рассмотрим динамику выживания определенного поколения особей какой-либо популяции от рождения до полного исчезновения. Формализуем условия задачи.

Итак, в начальный момент времени $t = 0$ (например, в момент метания рыбами икры или откладывания яиц птицами) количество особей в наблюдаемом поколении было N_0 . Пусть в момент времени z их количество стало N , а через некоторое время $(t + \Delta t)$ — $(N - \Delta N)$. За время Δt наблюдаемая группа уменьшилась на ΔN особей. Тогда скорость уменьшения особей в наблюдаемой группе будет равна:

$$\lim_{\Delta t \rightarrow 0} \frac{\Delta N}{\Delta t} = \frac{dN}{dt}.$$

Предположим, что скорость уменьшения количества особей в рассматриваемом поколении прямо пропорциональна их количеству в данный момент времени. Тогда

$$\frac{dN}{dt} = -kN$$

где k — коэффициент пропорциональности, характерный для популяции. Решаем уравнение:

$$\frac{dN}{dt} = -kdt,$$

$$\ln N = -kt + \ln C,$$

$$N = Ce^{-kt}$$

Так как в начальный момент времени $t_0 = 0$ (при рождении) количество особей в популяции было N_0 , то

$$N_0 = Ce^{k \cdot 0} = C$$

В итоге получаем:

$$N=N_0e^{-kt}$$

Эта формула представляет собой простейшую математическую модель выживания особей в какой-либо популяции и основывается на сделанном ранее допущении, что скорость уменьшения количества особей в рассматриваемой одновозрастной группе прямо пропорциональна ее общему количеству в каждый данный момент времени.

Каждой популяции свойственна своя математическая модель выживаемости, которую можно представить графически в виде ниспадающей кривой. Типичные примеры таких кривых представлены на рис. 11.4.

Кривая А представляет собой идеальную кривую выживаемости для популяции, где главным фактором смертности является старение. Такая кривая наиболее характерна для человеческого рода.

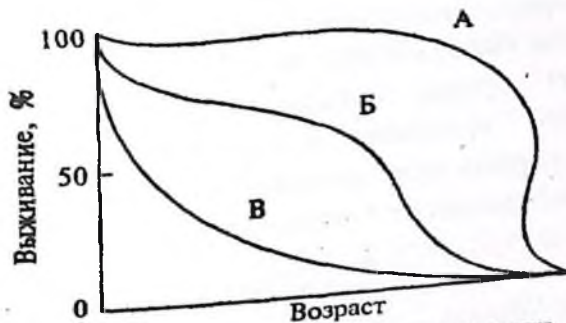


Рис. 11.4. Типы кривых выживаемости

Процесс выживаемости в популяции с высокой смертностью в ранний период описывает кривая Б. Эта самая распространенная модель выживаемости в растительном и животном мире. И, наконец, кривая В описывает процесс выживаемости популяции, когда в основном внешние факторы определяют смертность. Гибель особей начинается задолго до процесса старения.

Рассмотрим другую задачу, связанную с ростом численности особей в популяции. Формализуем ее.

Пусть в некоторый момент времени t_0 количество особей в некой популяции будет N_0 , а по прошествии некоторого времени Δt количество особей увеличилось до N . Отношение

$$R = \frac{\Delta N}{N \Delta t}$$

будет характеризовать среднюю скорость прироста популяции. При $\Delta t \rightarrow \infty$ этот показатель стремится к некой норме r , присущей естественному приросту для рассматриваемого вида

$$r = \frac{dN}{N dt}$$

Решая это уравнение, получим:

$$N = N_0 e^{rt}$$

В действительности такое неограниченное экспоненциальное возрастание численности особей присуще лишь человеческому роду. Для остальных же живых организмов существует ряд лимитирующих факторов, не позволяющих бесконечно возрастать их численности. Причем часто эти факторы влияют на численность не столь прямо, сколько опосредованно, через изменение системы биотических взаимодействий. Из этого можно сделать вывод, что существует предел, представляющий собой максимальную численность популяции K , к которому будет бесконечно стремиться кривая роста популяции. В таких условиях численность популяции N изменяется в соответствии с выражением

$$N = \frac{K}{1 + e^{-rt}} \quad (11.14) \quad (5.14)$$

где $a = r/K$.

Площадь, заключенная между кривой, описываемой этим выражением, и кривой, описываемой выражением (11.14)(5.14), показывает сопротивление среды росту популяции (рис. 11.5).

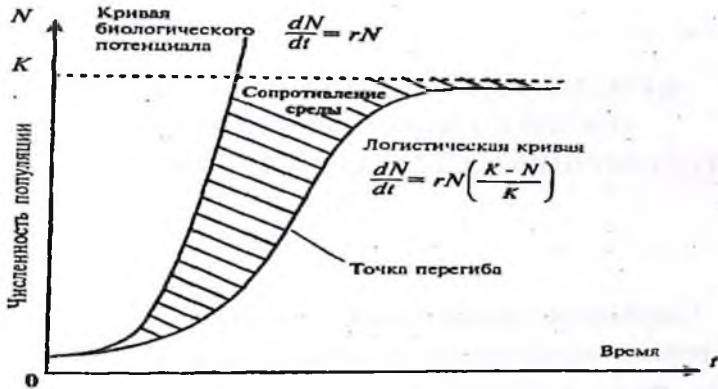


Рис. 11.5. Рост численности популяции

Чем многочисленнее популяция, тем сильнее сопротивление среды. Коэффициент сопротивления среды описывается с помощью выражения

$$R = 1 - \frac{K - N}{K}$$

Производная от выражения (5.14) является скоростью роста численности популяции

$$\frac{dN}{dt} = \frac{rN(K - N)}{K}$$

Несмотря на то, что выражение (5.14) достаточно хорошо аппроксимирует эмпирические данные, его предпосылки не могут считаться достаточно полными. Реальная картина гораздо сложнее. В природе число особей каждого вида никогда не остается постоянным, а колеблется около некоторого среднего значения. Этим проявляется конкуренция внутренних и внешних факторов, регулирующих численность популяции. Внешние факторы влияют главным образом на показатель смертности m , а внутренние b — рождаемости. Разность этих показателей

$$r = b - m$$

определяет демографические возможности популяции. Для оценки демографической структуры популяции необходимо собрать сведения о смертности и рассчитать ожидаемую продолжительность жизни в различных возрастных классах, составляющих популяцию.

МЕТОДЫ ОПТИМИЗАЦИИ - МОДЕЛИРОВАНИЕ ПРОЦЕССА КОРРЕКЦИИ ДЕФОРМАЦИЙ ПОЗВОНОЧНИКА АППАРАТОМ ВНЕШНЕЙ ФИКСАЦИИ

[1]

Современная травматология и ортопедия широко используют устройства механического воздействия при лечении различного рода травм и патологий. В частности для коррекции деформаций позвоночника внедрён аппарат внешней фиксации, конструкция которого обладает высокой степенью статической неопределимости [2].

Моделирование (от лат. *modulus* — мера, образец) — процесс создания моделей, схем, знаковых или реальных аналогов, отражающих существенные свойства более сложных объектов (прототипов). Служит исследовательским инструментарием для изучения отдельных аспектов и свойств прототипа.

Выбор математической модели оптимизации того или иного процесса предполагает учёт целого спектра составляющих параметров, способных оказывать влияние на качественные стороны рассматриваемого процесса.

Строить математическую модель необходимо с использованием данных о распределении усилий коррекции, напряжении в опасных сечениях, усилиях возникающих со стороны внешних связей — сегментов позвоночника.

В частности существует методика получения зависимости между изменениями формы искривлённого позвоночника и действием изгибающего момента в его сечениях. В качестве целевой функции оптимизации перевода аппарата из одного пространственного положения в другое принято время совершения процесса. Необходимо выявить ограничения по прочности,

исходному параметру деформации, рабочему диапазону усилий коррекции, изменению параметра деформации в ходе коррекции.

Под результатами оптимизации подразумеваются величины усилий коррекции, при которых значение целевой функции изменения времени в условиях поставленных ограничений минимально (рис 1).

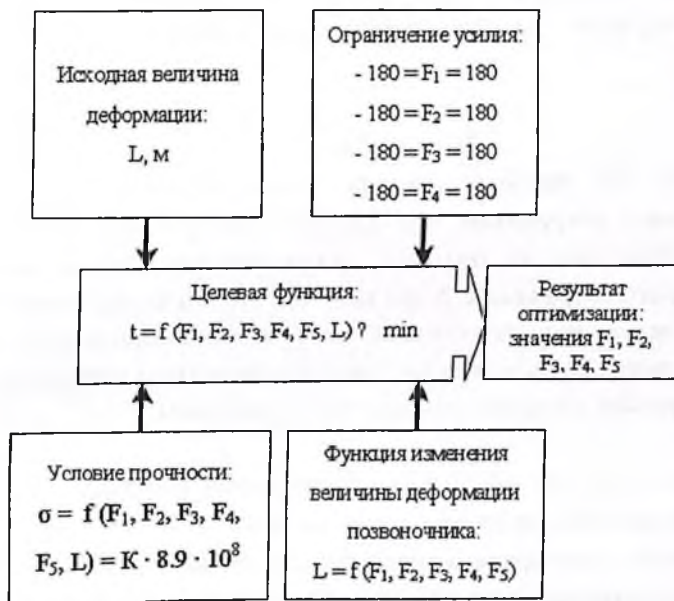


Рис. 1. Блок-схема оптимизации процесса перевода аппарата из одного пространственного положения в другое F_1, F_2, F_3, F_4, F_5 - усилия коррекции, (Н); L - величина деформации.

Таким образом, математическое моделирование процесса изменения пространственного положения аппарата внешней фиксации позвоночника позволяет выявить режимы работы конструкции, при которых обеспечиваемое механическое воздействие способно значительно сократить сроки коррекции деформированного позвоночника.

Литература

1. Алатов Д. В. Получение зависимости между изменениями формы искривлённого позвоночника и действием изгибающего момента в его сечениях / Д. В. Алатов // Сб. науч. статей аспирантов КГУ. – Курган, 2003.

2. Ахметова Ю. А. Роль математических моделей в медицине. Реферат. Волжский политехнический институт - (филиал) Волгоградского государственного технического университета. – 16 с.

Модель Хилла [1, 2]

Одна из наиболее ранних феноменологических моделей мышечного сокращения принадлежит Хиллу. Эта модель была разработана еще до того, как стали известны детали анатомии мышечного сокращения. Хилл заметил, что когда скелетная мышца сокращается под постоянной нагрузкой (изотонический режим сокращения), связь между постоянной скоростью укорочения v и нагрузкой p хорошо описывается уравнением:

$(p + a) \times v = b \times (p - p_0)$, где a и b константы, которые можно найти на основании экспериментальных данных.

Чтобы имитировать переходный процесс изменения силы мышцы, возникающий при изменении ее длины, Хилл построил модель мышечного волокна, состоящую из контрактильного элемента, соединенного с последовательным упругим элементом. Хилл сделал наиболее простое предположение, что упругий элемент линеен. Если силу $p = P(x)$ упругого элемента представить в виде $P = a \times x - x_0$, где x_0 – заданная длина покоя, x – длина упругого элемента, то уравнение относительно p будет иметь вид

$$\frac{dp}{dt} = a \cdot \left[\frac{dL}{dt} + \frac{b(P_0 - P)}{P + a} \right]$$

где за $L = l + x$ обозначена длина мышечного волокна, l – длина контрактильного элемента.

Параметры модели можно найти, например, следующим образом. В состоянии тетануса (состояние максимального напряжения мышцы при частоте стимуляции, настолько высокой, что расслабления мышцы между сокращениями не происходит) к мышце прикладывают постоянную нагрузку до тех пор, пока длина мышцы не перестанет изменяться. Затем резко уменьшают нагрузку на мышцу. После переходного процесса мышца начинает укорачиваться с постоянной скоростью. Повторяя эксперимент с различными амплитудами изменения силы, можно получить серию точек кривой силаскорость, по которым можно экстраполировать параметры в уравнении Хилла.

1. Гурьев В.Ю. Математическое моделирование биомеханических процессов в неоднородном миокарде: дис...канд. физ. – мат. наук. – Екатеринбург, 2004-147с.

2. Hill A.V. The heat of shortening and the dynamic constant of muscle // Proc.R. Soc. Lond. - 1938. - Vol. B126. - P. 136-195.

18. Моделирование последствий черепно-мозговых травм

На рис. 2 представлена схема черепно-мозговой системы, которая выбиралась для моделирования последствий черепно-мозговых травм.

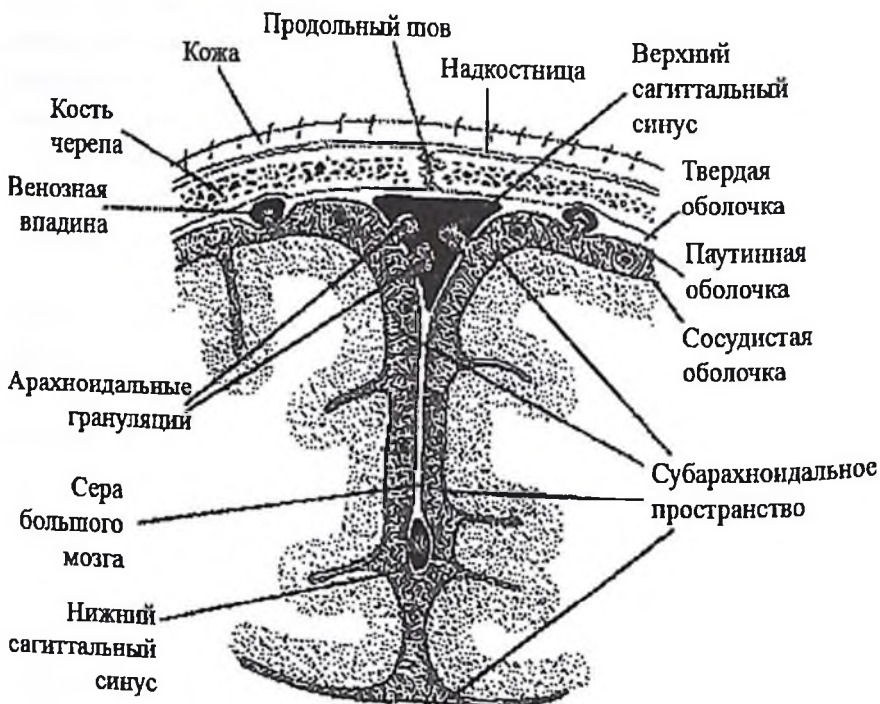


Рис.2. Схема черепно-мозговой системы, которая выбиралась для моделирования последствий черепно-мозговых травм.

Расчётные сетки (в горизонтальной проекции) как четырёхугольные, так и треугольные показаны на рис. 3 (соответственно а, b, с).



Рис. 3. Расчётные сетки в горизонтальной проекции (четырёхугольные и треугольные), использовавшиеся при моделировании последствий черепно-мозговых травм.

Использовалась модель, включающая желудочки, мембраны, серое вещество и 5-слойную черепную коробку. В этой задаче рассматривались различные типы условий на контактной поверхности череп—серое вещество:

свободное скольжение и слипание. Первое условие более соответствует реальному биомеханическому процессу.

Области максимальных сжимающих и растягивающих напряжений представлены на рис. 4.



Рис. 4. Области максимальных сжимающих и растягивающих напряжений.

Области поражения мозга образуются в основном в областях максимальных растягивающих и сдвиговых нагрузок, образующихся при черепно-мозговых травмах.

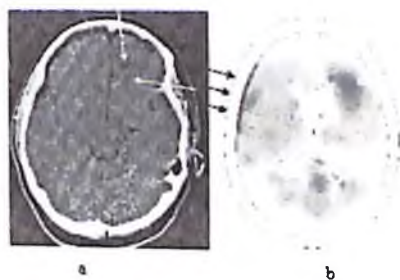


Рис. 5. Сравнение расчётной и полученной при томографических исследованиях областей поражения головного мозга.

Использованная литература.

1. Петров И.Б. Математическое моделирование в медицине и биологии на основе моделей механики сплошных сред //ТРУДЫ МФТИ, 2009, Том 1, № 1.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ МОДЕЛЬ САХАРНОГО ДИАБЕТА

Болезнь, известная под названием сахарного диабета, широко распространена. При диабете нарушаются определенные процессы в организме, связанные с процессами окисления сахара, приводящими к выработке энергии. Если нарушено функционирование соответствующего механизма, регулирующего содержание сахара в крови, то оно возрастает. Основное влияние на гомеостаз оказывает инсулин, который участвует в процессах метаболизма сахара. По тем или иным причинам нарушается действие именно этого механизма.

В общем случае дифференциальные модели связаны с теми встречающимися в природе процессами, в которых существенны скорости изменения переменных, другими словами, — с динамическими процессами, определяемыми различными величинами, непрерывно изменяющимися со временем. Наблюдения или эксперименты позволяют установить правила, которым подчиняются эти изменения. Эти правила приводят к уравнениям, включающим как сами переменные, так и их производные, т. е. к дифференциальным уравнениям. Учет большего числа процессов может привести к более совершенной модели, но сейчас наши усилия будут направлены на получение простейшей дифференциальной модели диабета.

Основные переменные

Две основные переменные, включенные в модель, представляют собой величины, которые можно измерять или управлять ими в клинической практике; это уровень сахара в крови x и уровень инсулина в крови y . Несколько меньшую роль играют также две дополнительные переменные — ввод пищи g и, для больных диабетом, ввод инсулина w .

Уравнения состояний

Качественное описание биохимических процессов в организме здорового человека можно кратко изложить так. Устойчивое состояние, принимаемое за очку отсчета, есть уровень сахара в крови при голодании, x_0 , при нулевом уровне инсулина. Если эти уровни отличаются от соответствующих устойчивому состоянию, то они изменяются в результате действия нескольких независимых механизмов.

1. Если уровень сахара в крови превышает устойчивый, то, поджелудочная железа секретирует инсулин в кровеносное русло. Это явление можно описать кусочно-линейной моделью

$$\left[\frac{dy}{dt} \right]_1 = \begin{cases} b_1(x - x_0) & \text{при } x > x_0 \\ 0 & \text{при } x < x_0 \end{cases} \quad (1)$$

Содержание самого инсулина уменьшается под влиянием нескольких биохимических процессов; в живом организме половина свободного инсулина инактивируется за время от 10 до 25 мин. Следовательно, можно записать

$$\left[\frac{dy}{dt} \right]_2 = -b_2 y, \quad y \geq 0 \quad (2)$$

Любой внешний источник инсулина будет точно описываться слагаемым, соответствующим внешней силе в дифференциальном уравнении. Для здорового организма это слагаемое тождественно равно нулю; для больных диабетом оно будет функцией времени, определяемой графиком инъекций

$$\left[\frac{dy}{dt} \right]_3 = b_3 w(t) \quad (3)$$

Три постоянных b_1 , b_2 и b_3 по определению положительны. Они могут быть названы чувствительностями и представляют собой соответственно чувствительности градиента инсулина к а) высокому уровню сахара в крови, б) уровню инсулина и в) к вводу инсулина. Некоторую сложность учета фактора (а) можно отразить при помощи ступенчатой функции, определяемой соотношениями

$$H(\xi) = \begin{cases} 0 & \text{при } \xi < 0 \\ 1 & \text{при } \xi \geq 0 \end{cases} \quad (4)$$

так что суммарный градиент уровня инсулина можно теперь

выразить в виде

$$\frac{dy}{dt} = b_1 w(t)(x - x_0)H(x - x_0) - b_2 y + b_3 w(t) \quad (5)$$

При рассмотрении градиента уровня сахара выделяются следующие составляющие:

Присутствие инсулина приводит к метаболизму сахара, что понижает содержание его в крови. Чем выше содержание сахара в крови или уровень инсулина, тем быстрее происходит это понижение. Отсюда следует, что по крайней мере для малых изменений переменных этот эффект будет достаточно хорошо описываться произведением указанных двух уровней

$$\left[\frac{dy}{dt}\right]_1 = -a_1 x y, \quad (6)$$

2. Уровень сахара в крови может падать ниже равновесного (например, вследствие большой физической нагрузки при голодании). Для того чтобы поднять его до нормального уровня, высвобождаются запасы углеводов из печени. Следовательно,

$$\left[\frac{dy}{dt}\right]_2 = \begin{cases} a_2(x_0 - x) & \text{при } x < x_0 \\ 0 & \text{при } x \geq x_0 \end{cases} \quad (7)$$

3. Имеет место также незначительное естественное падение концентрации сахара, влияние которого на результаты, полученные согласно рассматриваемой модели, мало. Следовательно, хотя в действительности этот фактор и включен в модель, далее мы его не будем рассматривать, а также не будем учитывать и при последующем обсуждении результатов.

$$\left[\frac{dy}{dt}\right]_3 = a'_2(x - x_0) \quad (8)$$

Внешним источником сахара в крови является потребляемая пища, что можно описать явной функцией времени

$$\left[\frac{dy}{dt}\right]_4 = a_3 z(t) \quad (9)$$

Постоянные a_1 , a_2 , a'_1 и a_3 также положительны и являются соответственно чувствительностями градиента уровня сахара к а)

присутствию инсулина, б) низкому уровню сахара в крови, в) высокому уровню сахара в крови и г) приему пищи. С использованием уже введенной ступенчатой функции выражение для суммарного градиента уровня сахара в крови может быть записано в виде

$$\frac{dx}{dt} = -a_1xy + a_2(x_0 - x)H(x_0 - x) - a'_2(x - x_0)H(x - x_0) + a_3z(t) \quad (10)$$

Отметим, что отклонения содержания сахара в сторону повышения или понижения относительно равновесного уровня компенсируются двумя различными стабилизирующими процессами, так что система является существенно нелинейной. Кроме того, протекание основного процесса удаления сахара зависит от содержания как сахара, так и инсулина. Следовательно, слагаемое, определяющее убыль сахара, также существенно нелинейно, поэтому использованное выше представление его в виде произведения концентраций соответствует, вероятно, самому простому варианту модели.

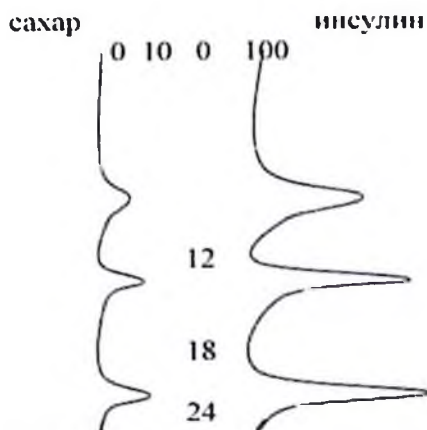
Следует подчеркнуть, что рассматриваемая модель - самая простая из тех, которые могут представлять реальность. Входящие в уравнения модели различные слагаемые являются кусочно-линейными, за исключением слагаемых, описывающих взаимодействие, которые представляют собой произведения линейных членов. Однако и действительности наблюдаются пики, разрывы, а также возникают явления гистерезиса; для описания явлений предлагаемая модель слишком груба.

Исследование системы уравнений

Наличие в уравнениях модели произведения xu делает невозможным их элементарный анализ. Кусочно-линейная функция поступления инсулина в систему и различные слагаемые, описывающие внешние источники, не представляют существенных трудностей для исследования, и если бы не было слагаемого с произведением xu , можно было бы получить некоторые

алгебраические соотношения. Однако область применения этих соотношений была бы чрезвычайно ограниченной в связи с тем, что такого рода моделирование существенно упрощает взаимодействие сахара и инсулина даже в случае двух переменных. В действительности хотелось бы иметь лишь общие сведения относительно особенностей отклика системы на введение различных веществ, а для этого достаточно графиков. Была составлена простая программа для численного решения системы уравнений и для представления результатов с помощью устройства графического вывода.

Рис. 1. Нормальный отклик уровней сахара и инсулина.



Обсуждение результатов

На рис. 1 показан построенный на основании данной модели отклик уровней сахара и инсулина в организме здорового человека (т.е. не страдающего диабетом) на три приема пищи в течение дня. При каждом приеме пищи уровень сахара в крови поднимается, стимулируя тем самым производство инсулина; наличие инсулина в крови приводит к снижению содержания сахара, и в свою очередь уровень самого инсулина снижается вследствие естественного

процесса распада. Численные данные для этой модели следующие:

Чувствительности:

$$a_1 = 0,05,$$

$$a_2 = 1,0,$$

$$a_3 = 4,0,$$

$$b_1 = 0,5,$$

$$b_2 = 2,0,$$

b_3 — значение несущественно.

Тест на толерантность к глюкозе дает три величины уровня сахара в крови через 1/2, 1 и 2 часа после введения с пищей стандартного количества (100 г) глюкозы при устойчивом состоянии голодания и служит для отличия здорового человека от больного диабетом. И, наконец, отклик черного ящика на прежнее лечение обуславливает дальнейшее лечение. Нечего и говорить, что состояние самого черного ящика играет главную роль при проведении лечения.

Трудности, возникающие при анализе рассматриваемой проблемы, совершенно очевидны. Любая система метаболизма сахара соответствует ярко выраженному гомеостатическому процессу. Можно установить два ключевых параметра — взаимные чувствительности уровней сахара и инсулина.

Следовательно, любая модель, включающая эти параметры, будет с некоторой степенью точности отражать действительность, как и обстоит дело в случае предложенной выше двухпараметрической модели. Рассматриваемая модель является в техническом отношении самой простой моделью низшего порядка, учитывающей указанные ключевые чувствительности.

Задачи для самостоятельного изучения

1. Найти уравнение, связывающее v_3 с периодом полураспада инсулина.
2. Ввести в модель слагаемое, описывающее секрецию инсулина с учетом насыщения (т. е. максимальной скорости

секреции) а) кусочно-линейным образом, б) в виде гладкой функции.

3. Указать, для какой системы величина $z(t)$, соответствующая поступлению сахара, является откликом ее подсистемы на введение, описываемое дельта-функцией.

4. Функция поступления инсулина $w(t)$ является на самом деле грубым кусочно-линейным представлением введения, описываемого распределением Гаусса со сдвигом; привести формулу этого распределения. Указать, какая конкретная подсистема будет откликаться подобным образом и на какое введение.

5. Дополнительно включить в модель «быстро используемый» запас гликогена в печени в количестве $K(t)$. Этот запас будет источником поступления сахара при его низком уровне в крови. Записать сравнение для $X(t)$, вводя потоки сахара, истощающие и пополняющие запасы в печени. (Указание: это уравнение будет нелинейным, так как при $l=0$ сахар в кровь не поступает.)

6. Если не учитывать наличия отсечки, описываемой функцией Хевисайда, структура рассмотренной модели соответствует известной задаче Вольтерра о лисах и кроликах. Выяснить, что это за задача и сравнить роли переменных в обоих случаях.

Использованная литература

1. Камилов М.М., Салахутдинов В.Х. Методические указания к практическим занятиям по курсу «Математическое моделирование» / ТУИТ. Ташкент. – 2008. – 59 с.

МОДЕЛИРОВАНИЕ РЕГУЛЯТОРНЫХ МЕХАНИЗМОВ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ

Хидрова М.Б.

Национальный Университет Узбекистана, Ташкент

Введение.

На фоне неослабевающей остроты сердечно-сосудистых заболеваний актуально всемерное развитие количественных методов исследования механизмов кровообращения. Становится очевидным, что успешное решение данной проблемы возможно только при применении методов математического и компьютерного моделирования механизмов кровообращения с учетом закономерностей возбуждения сердечной ткани. Результаты экспериментальных и модельных исследований [1,4,5,7] показывают сложное пространственно-временное разнообразие процессов возбуждения сердечной ткани. В данной работе рассматриваются возможные простейшие уравнения возбуждения сердечной ткани, в которых учитывается пространственная разделенность процессов возникновения и распространения возбуждения. \

Функциональные уравнения системы.

Характерными проявлениями процесса возбуждения сердечной ткани являются электрические изменения. Активное (возбужденное) мышечное волокно становится отрицательно заряженным по отношению к неактивному (не возбужденному) мышечному волокну. Таким образом, возникает разность потенциалов всегда в тех случаях, когда в процессе сердечной активности часть мышечных волокон сердца возбуждена, а часть волокон не возбуждена [8]. Пусть общая величина разности

потенциалов $f(t)$ - некоторая функция от времени. Давление крови, выбрасываемой сердцем в момент времени t , в основном зависит от количества возбужденных клеток в желудочках и в предсердиях. Следовательно существует функциональная зависимость между давлением крови (обозначим его через $Q(t)$), выбрасываемой сердцем, и $f(t)$. Если еще учесть, что давление крови, выбрасываемой желудочками в момент времени t , зависит не только от того, сколько клеток сердца в этот момент возбуждено, но и от величины давления крови в предыдущие моменты времени (от начала систолы желудочков), и от величины давления крови, выбрасываемой предсердиями в желудочки во время систолы, то в общем случае зависимость между $Q(t)$ и $f(t)$ является очень сложной функцией и требует применения уравнений, позволяющих учитывать пространственную разделенность процессов в сердечной деятельности. Рассмотрим зависимость вида:

$$a(t)f(t) + b(t)f(t - h) = Q(t), \quad 1)$$

где $a(t), b(t)$ - непрерывные функции, выражающие радиальную упругость предсердий и желудочков. Легко заметить, что если нам известен вид $Q(t)$ на $[0, \infty)$ и $f(t)$ - на начальном отрезке $[0, h]$, то этого достаточно, чтобы найти $f(t)$ на $[h, \infty)$ при заданных $a(t), b(t)$.

Для анализа простейших особенностей решений (1) найдем вид $f(t)$ при очень сильных допущениях относительно $a(t), b(t)$ и h , а именно пусть

$$a(t) = b(t) = a^{-1} = const \neq 0$$

и h - очень малое положительное число. Обозначая

$$h_1 = \frac{h}{2}; \quad Q_1(t) = Q\left(t + \frac{h}{2}\right),$$

приведем уравнение (1) к виду

$$f(t + h_1) + f(t - h_1) = aQ_1(t). \quad (2)$$

Будем считать, что $f(t) \in C^2(0, T)$. Тогда

$$f(t + h_1) + f(t - h_1) = 2f(t) + h_1^2 \frac{d^2 f(t)}{dt^2} + O(h^2)$$

или приближенно уравнение (2) с учетом начальных условий запишем в виде

$$2f(t) + h_1^2 \frac{d^2 f(t)}{dt^2} = aQ_1(t);$$

$$f(0) = 0; \quad \frac{df(t)}{dt} \Big|_{t=0} = f_0.$$

Решение этого уравнения имеет вид [6]:

$$f(t) = \frac{h_1}{\sqrt{2}} f_0 \sin\left(\frac{\sqrt{2}}{h_1} t\right) + \frac{a}{\sqrt{2} h_1} \int_0^t Q_1(x) \sin\left(\frac{\sqrt{2}}{h_1} (t-x)\right) dx.$$

Теперь исследуем поведение $f(t)$ при различных предположениях относительно $Q_1(t)$.

1. Пусть $Q_1(t) \equiv 0$. Тогда

$$f(t) = \frac{h_1}{\sqrt{2}} f_0 \sin\left(\frac{\sqrt{2}}{h_1} t\right).$$

Так как h_1 очень мало, то имеем колебания с очень малыми амплитудами. Следовательно могут быть такие электрические изменения на поверхности сердца, при которых давление потока крови отсутствует, т. е. могут быть такие "возбуждающие" импульсы, которые не в состоянии возбудить клетки сердца. Это означает, что существует так называемое пороговое значение импульса для клеток сердца. Если сила импульса ниже, чем это пороговое значение, то клетки сердца не могут выполнить сократительную функцию. Этот факт в медицине известен [8]. Если даже сердце остановится, то достаточно долгое время можно наблюдать ритмические электрические изменения на поверхности сердца.

2. Пусть $Q_1(t) \equiv C = const$. Имейм

$$f(t) = \frac{h_1}{\sqrt{2}} f_0 \sin\left(\frac{\sqrt{2}}{h_1} t\right) + \frac{ac}{2} \left(1 - \cos\frac{\sqrt{2}}{h_1} t\right).$$

Это - колебания около $ac/2$ с конечной амплитудой. Так как $f(t) > 0$, то все время какая-то часть поверхности желудочка сокращается. Это способствует непрерывному току крови.

3. Пусть $Q_1(t) = Ae^{-\alpha t}$, $\alpha = const > 0$; $A = const > 0$. Тогда

$$f(t) = \frac{h_1}{\sqrt{2}} f_0 \sin\left(\frac{\sqrt{2}}{h_1} t\right) + \frac{aA}{\sqrt{2}h_1} \int_0^t e^{-\alpha t} \sin\left(\frac{\sqrt{2}}{h_1}(t-x)\right) dx =$$

$$= \frac{h_1}{\sqrt{2}} f_0 \sin\left(\frac{\sqrt{2}}{h_1} t\right) + \frac{aA}{2 + \alpha^2 h_1^2} e^{-\alpha t} \left\{ 2 \sin^2 \frac{t}{\sqrt{2}h_1} + \frac{\alpha h_1}{\sqrt{2}} \sin \frac{\sqrt{2}}{h_1} t \right\}.$$

Обозначим через $\psi(h_1, t)$ члены, содержащие h_1 как коэффициент; $\psi(h_1, t)$ - малые колебания. Получим

$$f(t) = \frac{2aA}{2 + \alpha^2 h_1^2} e^{-\alpha t} \sin^2\left(\frac{t}{\sqrt{2}h_1}\right) + \psi(h_1, t).$$

Здесь мы имеем затухающие колебания.
4. В прикладном моделировании сердечной активности интересным является случай

$$Q_1(t) = Ate^{-\alpha t}; \quad \alpha, A = \text{const} > 0, \quad 3)$$

очень близкий к реальной функции артериального давления [8].

Как показали расчеты на ПЭВМ, в данном случае в зависимости от конкретных значений параметров могут наблюдаться различные, близкие к реальным, режимы процесса возбуждения сердечной ткани.

Рассмотренное количественное описание сердечной активности на основе уравнения (1) может быть использовано для

исследования процесса возбуждения сердечной ткани в ограниченном круге задач. Оно является упрощенным, но отражающим существенные стороны активации сердечной мышцы уравнением. Следует отметить следующие недостатки: зависимость активности сердечной деятельности от давления в артериях, пренебрежение существованием левого и правого отделов сердца, отсутствие влияния состояния организма на активность сердца. В работах [2,11,12] изложены результаты предпринятых попыток моделирования сердечной активности на основе последовательного количественного описания возбуждения мышечных волокон сердечной ткани с учетом вышеуказанных сторон сердечной деятельности. Согласно данной методике, мышечная система сердца рассматривается как возбудимая среда с водителем ритма (пейсмекером) в синусовом узле. По мере распространения волн активности по поверхности сердца происходит функционирование его отделов. Активность пейсмекера регулируется посредством нейрогуморальных факторов. Обозначая через:

x_1 - величину возбуждения мышечных волокон в момент времени t_0 ;

x_2 - величину возбуждения мышечных волокон в момент времени $t_0 + \tau$;

.....
 x_n - величину возбуждения мышечных волокон в момент времени $t_0 + (n - 1)\tau$,

распространение возбуждения в синусовом узле мышечной ткани сердца можно описать следующими дифференциально-разностными уравнениями [11]:

$$\frac{dx_i(t)}{dt} = \alpha_{i-1}x_{i-1}(t - \tau) - b_{i-1}x_i(t); \quad i = 2, \dots, n, \quad 4)$$

где α_i - коэффициенты, выражающие скорость возбуждения активности в $i+1$ слое мышечных волокон; b_i - коэффициенты, выражающие скорость спада активности в $i+1$ слое мышечных волокон. Следует отметить, что $b_i > \alpha_{i+1}$, а значение $b_i - \alpha_{i+1}$ выражает энергетические потери. Затем волна охватывает оба предсердия, которые имеют общую мускулатуру:

правое предсердие

$$\begin{aligned} \frac{dy_1(t)}{dt} &= \beta_1 x_n(t - \tau) - c_1 y_1(t); \\ \frac{dy_i(t)}{dt} &= \beta_i y_{i-1}(t - \tau) - c_i y_i(t); \\ i &= 2, \dots, m, \end{aligned} \quad 5)$$

левое предсердие

$$\begin{aligned} \frac{dz_1(t)}{dt} &= \beta'_1 x_n(t - \tau) - c'_1 z_1(t); \\ \frac{dz_i(t)}{dt} &= \beta'_i z_{i-1}(t - \tau) - c'_i z_i(t); \\ i &= 2, \dots, m, \end{aligned} \quad 6)$$

где $y_i(t), z_i(t)$ ($i = 1, 2, \dots, m$) - количество возбужденных мышечных волокон правого и левого предсердий в момент времени t . Коэффициенты $\beta_i, c_i, \beta'_i, c'_i$ ($i = 1, 2, \dots, m-1$) того же характера, как и в случае уравнения (4). Дальнейшее распространение волны возмущения по мышечным

волокнам желудочков выразим через следующие дифференциально-разностные уравнения:

правый желудочек

$$\begin{aligned} \frac{d\theta_1(t)}{dt} &= \gamma_1 y_m(t - \tau) - d_1 \theta_1(t); \\ \frac{d\theta_i(t)}{dt} &= \gamma_i \theta_{i-1}(t - \tau) - d_i \theta_i(t); \\ i &= 2, \dots, k, \end{aligned} \quad 7)$$

левый желудочек

$$\begin{aligned} \frac{d\eta_1(t)}{dt} &= \gamma'_1 z_m(t - \tau) - d'_1 \eta_1(t); \\ \frac{d\eta_i(t)}{dt} &= \gamma'_i \eta_{i-1}(t - \tau) - d'_i \eta_i(t); \\ i &= 2, \dots, k, \end{aligned} \quad 8)$$

где $\theta_i(t), \eta_i(t)$ ($i = 1, 2, \dots, k$) - количество возбужденных мышечных волокон правого и левого желудочков. Здесь коэффициенты $\gamma_i, d_i, \gamma'_i, d'_i$ ($i = 1, 2, \dots, k$) - такого же характера, как и в предыдущих уравнениях.

Перейдем к составлению уравнений возбуждения мышечных волокон синусового узла в начале сердечного цикла. Количество и степень возбуждения этих волокон зависит от энергообеспеченности, от эффективного функционирования предсердий и желудочков предыдущего этапа сердечного цикла, от состояния сердца и организма в целом. Перечисленные параметры в конечном итоге зависят от функционирования сердечных мышц, на основе которого весь организм обеспечивается необходимыми ресурсами. Тогда предполагая, что характер возбуждения зависит от характеристик самой возбудимой среды - [4,7,9,13] и учитывая нейрогуморальное воздействие на клетки синусового узла (со

стороны организма, в зависимости от его состояния, и следовательно от характера работы сердца), можем написать:

$$\frac{dx_1(t)}{dt} = F_s(\theta_k(t), \eta_k(t)) F_i(\theta_k(t), \eta_k(t)) - b_0 x_1(t),$$

где F_s - функция стимулирования; F_i - функция ингибирования возбуждения рассматриваемых клеток.

При исследовании подобных процессов функция ингибирования обычно берется в виде монотонно убывающей функции от своих аргументов [9]. Учитывая опыт моделирования замкнутых систем регуляции [9,10], напомним:

$$\frac{dx_1(t)}{dt} = F_s(\theta_k(t), \eta_k(t)) \exp(-\delta_1 \theta_k(t) - \delta_2 \eta_k(t)) - b_0 x_1(t),$$

где δ_1, δ_2, b_0 - неотрицательные постоянные.

Поскольку функционирование сердца в норме предполагает синхронную работу желудочков и прекращение активности одного из них приводит к прекращению и активности сердца в целом, стимулирующую функцию можно взять в виде однородной функции своих аргументов. Следовательно, в наиболее упрощенном виде для величины возбуждения мышечных волокон синусового узла на начальном этапе сердечного цикла мы можем написать уравнение:

$$\frac{dx_1(t)}{dt} = a \theta_k(t) \eta_k(t) \exp(-\delta_1 \theta_k(t) - \delta_2 \eta_k(t)) - b_0 x_1(t), \quad (9)$$

где a - неотрицательная постоянная.

Таким образом, мы получили замкнутую систему из $n + 2m + 2k + 1$ дифференциально-разностных уравнений нелинейного типа ((4)-(9)). Значения n, m, k могут быть определены на основе биологических данных. При задании начальных условий

на соответствующих отрезках времени решение данной системы уравнений можно получить методом последовательного интегрирования [9,13]. Для уравнений систем (4)-(8) имеют место нулевые начальные условия, так как к моменту начала нового цикла мышечные волокна сердца находятся в покое. Для уравнения (9), выражающего величину возбуждения мышечных волокон синусового узла на начальном этапе сердечного цикла, значения коэффициентов и начальные условия определяются с учетом значений давления крови венозного возврата. В этом случае первое уравнение (4) представляет собой неоднородное дифференциальное уравнение вида:

$$\frac{dx_2(t)}{dt} = \alpha_1 \varphi(t) - b_1 x_2(t)$$

с известной $\varphi(t)$ - функцией величины возбуждения мышечных волокон синусового узла на начальном этапе сердечного цикла и $\alpha_1, b_1 - const \geq 0$. Решение данного уравнения на отрезке длины τ определяет неоднородную часть второго уравнения (4) и так далее. Таким путем определяются решения (4)-(8) и правая часть уравнения (9).

Нелинейность и большое количество рассматриваемых уравнений требует использования соответствующих редуцированных систем. В работе [11] подробно изложены основные методы редукции подобных уравнений и рассмотрен случай предельно редуцированных уравнений возбуждения сердечной ткани в виде следующего одного нелинейного дифференциально-разностного уравнения:

$$\frac{dx(t)}{dt} = ax^2(t-h) \exp(2(1-x(t-h))) - bx(t),$$

(где $a, b - const \geq 0$) которое можно написать в следующем безразмерном виде:

$$\frac{1}{bh} \frac{dx(t)}{dt} = \frac{a}{b} x^2(t-1) \exp(2(1-x(t-1)) - x(t)), \quad (10)$$

где $x(t)$ - величина возбуждения мышечных волокон в момент времени t ; a - параметр, характеризующий среднюю скорость возбуждения волокон мышечной ткани сердца; b - параметр, характеризующий среднюю скорость подавления возбуждения волокон мышечной ткани сердца; h - параметр, характеризующий среднее время, необходимое для осуществления обратной связи в системе сердечной деятельности. Значения

параметров a и b зависят, в основном, от уровня кровоснабжения сердечной мышцы, а значение h - от состояния организма в целом.

Было показано, что уравнение (10) обладает устойчивыми колебательными решениями, выражает функционально-активные режимы сердечной деятельности и может быть применено для количественного и качественного анализа наиболее общих закономерностей возбуждения сердечной ткани в целом [2,12]. Оно (включая уравнения Навье-Стокса для описания движения крови по артериальным сосудам и уравнения активной и пассивной диффузии для описания транспорта крови по органам и тканям организма) было использовано при создании минимальной замкнутой модели кровообращения и программного обеспечения - REGUS [10]. Применение REGUS при анализе механизмов кровообращения в норме, при возникновении и развитии аритмии и внезапной остановки сердца показало возможность его использования для количественных исследований механизмов функционирования сердечно-сосудистой системы. Программа REGUS была успешно применена при решении задачи оптимизации хирургического лечения при портальной гипертензии в рамках гранта 40-96 (совместно с сотрудниками НИИ МЗ РУз "Грудная хирургия", под руководством проф. Адыловой Ф.Т. [3]).

Следует отметить, что при рассмотрении задач анализа возможных аномалий в предсердиях, желудочках и в пейсмекере может быть использована (полученная из уравнений (4)-(9)), следующая редуцированная система уравнений возбуждения сердечной ткани с учетом средних значений количества возбужденных клеток в пейсмекере, предсердиях и желудочках:

$$\begin{aligned} \frac{dx(t)}{dt} &= a_1 \theta(t - \tau_0) \eta(t - \tau_0) e^{(-\delta_1 \theta(t - \tau_0) - \delta_2 \eta(t - \tau_0))} - b_1 x(t); \\ \frac{dy(t)}{dt} &= a_2 x(t - \tau_1) - b_2 y(t); \\ \frac{dz(t)}{dt} &= a_3 x(t - \tau_2) - b_3 z(t); \\ \frac{d\theta(t)}{dt} &= a_4 y(t - \tau_3) - b_4 \theta(t); \\ \frac{d\eta(t)}{dt} &= a_5 z(t - \tau_4) - b_5 \eta(t); \end{aligned} \tag{11}$$

где $x(t), y(t), z(t), \theta(t), \eta(t)$ - переменные, выражающие уровень возбуждения пейсмекера, предсердий и желудочков; a, b, δ, τ - положительные постоянные.

Результаты качественных исследований (11) показывают наличие устойчивого тривиального положения равновесия. Существование нетривиальных положений равновесия зависит от решений уравнения

$$A \xi e^{-\delta \xi} = 1, \tag{12}$$

где

$$A = \frac{a_1 a_2 \dots a_5}{b_1 b_2 \dots b_5}, \quad \delta = \delta_1 \frac{a_2 a_4}{b_2 b_4} + \delta_2 \frac{a_3 a_5}{b_3 b_5}.$$

Анализ (12) показывает наличие двух положительных корней при

$$A > \delta e.$$

Исследование устойчивости нетривиальных положений равновесия (11), проведенное на основе качественного и количественного анализа на ПЭВМ, показывает наличие неустойчивого положения равновесия и области колебательных решений. Последние могут быть в виде предельных циклов типа Пуанкаре (нормальная ритмика сердца) и нерегулярных колебаний (различная форма аритмии). В некоторых случаях, в ходе вычислительных экспериментов на соответствующей модификации REGUS, происходит срыв колебаний (эффект "черная дыра"), который выражает внезапную остановку сердца и резкое падение давления в системе кровообращения. Детальный качественный анализ (11) с определением основных закономерностей поведения решения в фазовом пространстве и построением параметрического портрета является предметом дальнейших исследований.

Таким образом, в зависимости от решаемых задач в области количественного анализа сердечной активности, могут быть использованы: функциональное уравнение (1), дифференциально-разностное уравнение (10) и система дифференциально-разностных уравнений (11). Приведенные предварительные результаты их качественного анализа показывают существование, при определенных условиях, устойчивых стационарных, периодических решений, нерегулярных колебаний и эффекта "черная дыра". В случае идентификации условий их существования с конкретными значениями параметров сердечной деятельности в условиях клиники можно осуществить моделирование конкретных заболеваний системы кровообращения [3] и предложить рекомендации для выбора тактики лечения.

Литература

- 1 *Goldberger A.L.* Cardiac chaos //Science, 243 (4987),1989, 1419.
- 2 *Hidirova M.B.* Cybernetic simulation of "heart-vessels" systems. In proceedings, 10-th International Congress on Cybernetics and Systems. August, 26-31, 2, Buharest, 1996, 77.
- 3 *Hidirova M.B., Adilova F.T.* Mathematical Modeling of Portal Hypertension//Proceedings, Ninth World Congress on Medical Informatics, August 18-22, Korea, Seoul, Edited by B.Cesnik, A.T.McGray,DS, Press. Amsterdam-Berlin-Oxford-Tokyo-Washington, 1998, 399.
- 4 *Winfree A.T.* Electrical turbulence in three-dimensional heart muscle //Science, 266, 1994, 1003-1006.
- 5 *Witkowski F.X.* Spatiotemporal evolution of ventricular fibrillation. Nature,392, 1998, 78-82 .
- 6 *Камке Э.* Справочник по обыкновенным дифференциальным уравнениям. М.: ИЛ, 1951.
- 7 *Кринский В.И., Михайлов Ф.С.* Автоволны. М.: Знание, 1984, 64
- 8 Физиология кровообращения. Физиология сердца. Л.: Наука,1980, 72-82.
- 9 *Хидиров Б.Н.* Об одном методе исследования регуляторики живых систем //Вопр. кибернетики. Ташкент, 128, 1984, 41-46.
- 10 *Хидирова М.Б.* Программа для гибридного моделирования сердечно-сосудистой системы (REGUS). Свидетельство № 83. N ED GU 9700014. Зарегистрировано в Государственном реестре программ для ЭВМ 24.04.1997.
- 11 *Хидирова М.Б.* Об одной замкнутой модели сердечно-сосудистой системы (ССС): Механика возбуждения сердечной ткани //Проблемы механики,2,1998, 39-43.
- 12 *Хидирова М.Б.* Об одной замкнутой модели сердечно-сосудистой системы (ССС): Норма и аномалия сердечной деятельности //Проблемы механики,3, 1998, 29-33.

13 *Хидирова М.Б.* Об одной замкнутой модели сердечно-сосудистой системы (ССС): Основные уравнения и результаты вычислительных экспериментов //Проблемы механики, 5, 1998, 26-30.

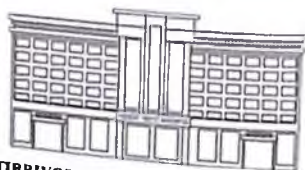
М.И.Базарбаев, А.Ф.Марасулов, Д.И.Сайфуллаева

МАТЕМАТИЧЕСКОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ В БИОЛОГИИ И МЕДИЦИНЕ

Учебное пособие

Редактор **О. Козлова**
Художественное редактор **Ж. Хамдамов**
Верстальщица **С. Султанова**

NASH.lits. AA № 8798
«TIBVIYOT NASHRIYOTI MATVAA UYI» MЧЖ
г.Ташкент, Олмазарской район, Шифокорлар, 21



TIBVIYOT NASHRIYOTI MATVAA UYI

Объем – 28,1 а.л. Тираж – 20. Формат 60x84. 1/16. Заказ № 2524-2023.
Отпечатано «TIBVIYOT NASHRIYOTI MATVAA UYI» MЧЖ
100109. Ул. Шифокорлар 21, тел: (998 71)214-90-64, e-mail: rio-tma@mail.ru
№ СВИДЕТЕЛЬСТВА: 7716



ISBN 978-9943-9316-0-2



9 789943 931602 >