

УДК: 51-76

Математическая модель эволюции функциональных нарушений в организме человека с учетом внешнесредовых факторов

©2012 Трусов П.В.^{1,2}, Зайцева Н.В.¹, Кирьянов Д.А.¹, Камалтдинов М.Р.^{1,2}, Цинкер М.Ю.^{*1,2}, Чигвинцев В.М.¹, Ланин Д.В.¹

¹Федеральное бюджетное учреждение науки «Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения», Пермь, 614000, Россия

²Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Пермский национальный исследовательский политехнический университет», Пермь, 614000, Россия

1. ВВЕДЕНИЕ

В процессе жизнедеятельности человеческий организм постоянно взаимодействует со средой обитания, получая из нее необходимые вещества и подвергаясь вредным воздействиям, связанным с химическими, физическими, биологическими и другими факторами. На протяжении многих лет негативное воздействие на здоровье человека увеличивается с ростом выбросов промышленного производства и автотранспорта, возрастанием шумовой нагрузки. Немаловажным является и воздействие социально-экономических факторов, в частности, существующий в современном мире характер распределения сопряжен со все возрастающим повышением интенсивности труда большей части населения, что оказывает воздействие на психическое состояние человека, а через него – на здоровье. Ухудшение состояния здоровья приводит к экономическим потерям от преждевременной смертности, инвалидности и заболеваемости с временной утратой трудоспособности.

Оценить состояние здоровья позволяют методы клинко-лабораторных и функциональных исследований, которые предоставляют необходимую информацию для решения широкого класса задач, от принятия клинического решения до проведения специальных обследований. Рассматриваемые методы хорошо развиты и позволяют проводить всестороннее комплексное обследование организма человека, обнаруживая преимущественно качественные функциональные нарушения органов и систем. Лабораторная и функциональная диагностика оперируют с интервалами нормы показателей и индексов; при отклонении показателей от нормы величина функциональных нарушений не оценивается количественно, в лучшем случае предоставляется шкала уровней опасности или тяжести нарушений. С другой стороны, несмотря на быстрое развитие методов лабораторной диагностики, многие исследования остаются достаточно трудоемкими, дорогостоящими, продолжительными во времени, часто требуют специальной подготовки, не выявляют причину заболевания. Более того, лабораторные методы не дают возможности прогнозировать

* cinker@fcrisk.ru

функциональные нарушения органов и систем человека, а именно эта задача является одной из приоритетных при решении вопросов, связанных со здоровьем населения.

Успешной диагностике и прогнозированию течения заболевания в значительной мере могли бы способствовать знания о причинах, факторах и механизмах его развития. Одними из наиболее перспективных подходов для оценки вкладов факторов в нарушение здоровья и установления причинно-следственных связей являются методы математического моделирования. Построение математических моделей основано на анализе закономерностей взаимодействия органов и систем организма друг с другом и факторами среды обитания.

На организм человека оказывают воздействие тысячи факторов; так, в одном только атмосферном воздухе крупного промышленного города содержится около 400 различных вредных веществ в различных сочетаниях их концентраций. На проведение экспериментов даже с двумя десятками веществ требуются значительные материальные затраты. Одним из главных преимуществ методов математического моделирования является экономия времени и ресурсов. Кроме того, используя математическое моделирование, можно изменять или полностью исключать любые воздействия, исследовать влияние отдельных факторов или различных их сочетаний. В численных экспериментах можно реализовать воздействия, опасные для жизни и здоровья человека, в силу чего – неприемлемые для проведения натуральных экспериментов. Использование математических моделей позволяет не только оценивать и сравнивать нарушения органов и систем человека, но и прогнозировать развитие их функционального состояния под воздействием различных факторов среды обитания.

Научные труды в области моделирования процессов старения существуют со времен становления медицины как науки и использования математики в качестве инструмента познания. В исторических научных документах известны труды Гиппократ и Аристотеля, посвященные описанию феномена старения за счет потери «природного тепла». Современные исследования в этой области получили развитие вместе с появлением биофизики, биомеханики, математической биологии как отдельных научных направлений.

В конце 90-х, начале 2000-х годов в работах по моделированию процессов старения возникли противоречия между старыми принципами создания концептуальных геронтологических моделей, сводившихся к абсолютизации отдельных наблюдаемых явлений, и рядом чисто математических подходов, которые не встретили интереса и признания среди биологов [1]. По мнению ряда ученых (В.И. Донцов, В.Н. Крутько и др.) чисто математические модели носят теоретический характер, биологически не обоснованны и фактически не корректны ввиду неверных изначальных предпосылок.

В то же время, существует настоятельная необходимость в выработке четкого общего взгляда на явление старения и его воплощение в моделях, позволяющих количественно и содержательно интерпретировать старение организмов. При этом В.Н. Донцов отмечает, что многие элементы таких моделей уже существуют в различных областях биологии. Наличие к настоящему времени более 200 теорий старения указывает не только и не столько на отсутствие единой теории, общих взглядов или неизученность причин и сущности старения, сколько зачастую на методологическое непонимание сути вопроса [2].

Одной из первых моделей, отвечающей требованиям к сущностным теориям старения, является модель Гомперца–Мейкема, которая достаточно хорошо согласуется с экспериментальными данными смертности человека во взрослом возрасте [3,4]. В настоящее время разработано множество модификаций этой модели, которые в основном описывают только естественные процессы «износа» человеческого организма [5,6]. Модели зависимости смертности от возраста используются для построения прогнозов в демографии и эпидемиологии [7–9].

Для учета воздействия неблагоприятных факторов окружающей среды используются так называемые «нагрузочные» модели, описывающие дополнительную компоненту интенсивности смертности [10]. Рассмотренные авторами модели основаны на статистических данных и не учитывают механизмы формирования и взаимовлияния протекающих процессов, не ориентированы на изучение природы явлений.

Современные подходы к моделированию процессов старения требуют обязательного учета взаимодействия живых организмов с окружающей средой. В своих исследованиях В.Н. Крутько [1,11,12] приводит классификацию механизмов старения, среди которых наиболее значимыми являются:

- 1) системное «загрязнение» организма со временем как следствие недостаточности открытости по отношению к окружающей среде и низкой эффективности процессов выведения продуктов жизнедеятельности;
- 2) потеря необновляемых элементов организма – на всех уровнях его организации;
- 3) накопление повреждений и деформаций за счет принципиальной недостаточности сил отбора самообновляемых структур для сохранения необходимых элементов системы;
- 4) неблагоприятные изменения процессов регуляции.

Большинство моделей, описывающих механизмы старения, основаны на формулировке и решении систем обыкновенных дифференциальных уравнений и отражают эволюцию нарушений здоровья человека.

Из теорий, рассматривающих глубинные механизмы старения, можно выделить гомеостатическую модель, разработанную В.Н. Новосельцевым [13,14], в которой физиологическое старение связывается с накоплением в организме человека оксидативных повреждений. Организм представлен целостной системой, способной противостоять действию разнообразных повреждающих и разрушающих факторов. Модель, предложенная В.Н. Новосельцевым, является инструментом прогнозирования и анализа сценариев наступления смерти. В развитии предложенной концепции Е.А. Машинцовым и А.Е. Яковлевым разработана математическая модель жизненного цикла организма, ключевыми выходными параметрами которой являются ожидаемая продолжительность жизни и величина потерянных лет потенциальной жизни человека [15,16]. Авторы ограничились рассмотрением только нескольких основных органов и систем (почки, печень, сердечно-сосудистая и дыхательная система), при этом модель не содержит компонент, отражающих взаимодействие с факторами среды обитания.

Эффекты влияния среды обитания учитывают модели, предложенные Л. Шлезингером с соавторами [17], которые описывают изменения биологических параметров человека, ассоциированных с заболеваниями, с учетом воздействия внешних факторов. Построение уравнений базируется на статистических подходах, при этом подчеркивается, что хотя модель основана на данных популяционного уровня, она учитывает особенности состояния здоровья отдельных индивидов с точки зрения анатомии, физиологии, патологии и реакции на лечение. Авторами подробно описан алгоритм решения проблем идентификации, верификации и неполноты данных. Однако отсутствие значений параметров модели затрудняет использование представленных материалов в дальнейших исследованиях.

Разнообразие теоретических механизмов старения приводит к появлению моделей, интересных больше с точки зрения информационно-аналитических методов моделирования, нежели практического использования в биологических и медицинских задачах. Примером может служить информационно-энтропийная модель старения, предложенная А. Ш. Авшалумовым; модель основана на предположении о ключевой роли информационных процессов в сохранении жизнеспособности организма человека как единого целого и постепенной ее утрате ввиду уменьшения информационной

связности организма, обусловленной объективно протекающим в любой замкнутой системе процессом нарастания энтропии [18].

Последние исследования в области разработки математических моделей накопления повреждений организма под действием естественных причин и факторов среды обитания характеризуются существенным усложнением и использованием большого количество параметров. В этой связи перед исследователями встает существенная проблема, связанная с идентификацией теоретических моделей. А.П. Парахонский указывает, что для медико-биологических систем характерна очень сложная динамика процессов, зависящих от многих факторов, с трудом поддающихся учёту, анализу и исследованию [19]. Для решения задачи оценивания параметров в биотехнических моделях применяются методы функциональной и структурной идентификации [20]. В своих работах Л.И. Калакутский показал, что в первом случае необходимо наличие экспериментальных данных о поведении системы при различных входных воздействиях, что для моделирования процессов в теории биологического старения очень затруднительно. С другой стороны, структурная идентификация дает возможность установления взаимодействия отдельных компонент системы в процессе формирования реакций.

По опубликованным материалам научных исследований можно сделать вывод, что оптимальным является использование структурной идентификации с последующим планированием эксперимента для определения недостающих параметров (функциональная идентификация). В качестве информационного ресурса для таких работ выступает международный проект Physiome [21,22], содержащий работы, ориентированные на математическое моделирование физиологических процессов. Главной целью проекта является разработка модели человеческого организма, с использованием методов, объединяющих биохимию, биофизику и анатомию клеток, тканей и органов. Применение таких подходов позволяет описывать глубинные процессы физиологии органов и систем, но на данном этапе развития проекта не ставится задача описания процессов накопления функциональных нарушений в органах и анализа действия факторов среды обитания. Тем не менее, некоторые физиологические модели уже учитывают отдельные факторы воздействия, например, вдыхание сигаретного дыма [23] или хеликобактерное инфицирование слизистой желудка [24].

Следует отметить малочисленность или отсутствие ссылок на другие работы в рассматриваемой области в большинстве обнаруженных авторами публикациях, что, вероятно, указывает на слабое развитие данного направления.

В связи с вышесказанным разработка математической модели, позволяющей прогнозировать эволюцию функциональных нарушений под воздействием факторов среды обитания, представляется актуальной и трудной проблемой. Вследствие сложности исследуемых объектов и широкого спектра пространственных (от 1 нм – размер ионного канала до 1–2 м – размер человеческого тела) и временных (от 1 мкс – для молекулярного движения до 70–80 лет (10^9 с) – время человеческой жизни) масштабов физиологических процессов, коллективом авторов настоящей статьи разрабатывается многоуровневая модель функционирования организма человека. Верхний уровень («макроуровень») – организм в целом, второй уровень («мезоуровень») – отдельные органы и системы; на каждом уровне, в свою очередь, может возникнуть необходимость в создании подмоделей, описывающих поведение важнейших подсистем системы рассматриваемого уровня. Данная статья посвящена разработке модели макроуровня, ее математической структуре, основным понятиям и определениям. Так как часть параметров, входящих в модель макроуровня, должна определяться из моделей мезоуровня, на данном этапе модель демонстрирует только качественный характер эволюции человеческого организма. В связи с незамкнутостью модели в целом, потребовалось ввести ряд «заглушек» в тех фрагментах макромоделей,

в которых должны быть «входы» от моделей мезоуровня. В качестве таких «заглушек» выступают осредненные по некоторым группам населения данные клинических испытаний, экспертные оценки и т. д. Поэтому на данном этапе не рассматриваются многочисленные конкретные факторы воздействия; для демонстрации работы модели в первом приближении идентифицировано несколько основных параметров.

Модель должна учитывать индивидуальные возрастные особенности организма, системные взаимодействия органов друг с другом, накопление функциональных нарушений из-за естественных процессов организма и воздействий внешнесредовых факторов, нейро-иммуно-эндокринную регуляцию и другие наиболее важные для жизнедеятельности процессы. Следует заметить, что хотя модель концептуально позволяет учитывать воздействие любых факторов среды обитания, в данном варианте модели внимание авторов акцентировано на механизмах воздействия химических факторов. Механизмы воздействия физических и социальных факторов подробно не рассматриваются. Представлены и анализируются некоторые качественные результаты, полученные с использованием предлагаемой модели.

2. КОНЦЕПТУАЛЬНАЯ ПОСТАНОВКА

Индивидуальный организм предполагается состоящим из конечного множества органов (систем) ($j = 1, 2, \dots, J$), полностью взаимосвязанных друг с другом. В общем случае макромодель должна включать в рассмотрение следующие системы: дыхательную (легкие), пищеварительную, сердечно-сосудистую, мочевыделительную (почки), кожу и подкожно-жировую клетчатку, костно-мышечную, эндокринную, нервную, иммунную, кроветворную.

Нарушение функциональных способностей j -го органа (системы) будет характеризоваться параметром поврежденности $D_j(t)$, зависящим от времени (возраста) t , $D_j(t) \in [0, 1]$; значению $D_j = 0$ соответствует нормальное (идеальное) функционирование, $D_j = 1$ – невозможность органа (системы) выполнять свои функции. По уровню поврежденности может быть определена связанная с ней функциональность органа (системы) $F_j(t)$, под которой будет пониматься способность органа выполнять свои функции. Например, связь функциональности и поврежденности может быть записана в виде: $F_j(t) = (1 - D_j(t))^{n_j}$, $n_j \in R \geq 1$. Организм как биологическая система имеет свойство со временем накапливать функциональные нарушения, которые проявляются в виде заболеваний.

Естественными причинами развития функциональных нарушений являются внутренние разрушения – процессы «саморазрушения», которые, как правило, идут на клеточном уровне и отражают естественное старение организма. Органы и системы, так же как и организм в целом, обладают свойством самовосстановления (репарации) утраченных функций.

Построение модели накопления функциональных нарушений в организме человека, связанных с факторами среды обитания, ориентировано на изучение взаимодействия органов с химическими веществами, содержащимися в крови. Это обуславливает необходимость установления зависимостей поступления веществ в организм из окружающей среды. Основные пути поступления химических веществ – пероральный (через желудочно-кишечный тракт), ингаляционный (через легкие) и перкутанный (через кожу), следовательно, при моделировании процессов поступления веществ необходимо учитывать поврежденности дыхательной системы, пищеварительной системы, кожи. Экскреция (выведение во внешнюю среду) веществ осуществляется через почки, дыхательную систему, пищеварительную систему и кожу. Существует

еще два механизма изменения концентрации веществ в крови: метаболизм и депонирование (накопление) в органах.

Активизация внутренних резервов организма по функциональной компенсации, нейтрализации вредных воздействий и их последствий производится за счет осуществления информационного обмена между органами. Функцию информационного обмена выполняют регуляторные механизмы. Регуляторную функцию в организме выполняют три системы: эндокринная, нервная и иммунная. Эти системы имеют друг с другом тесные связи, а их взаимодействие носит название нейро-иммуно-эндокринной регуляции. Сбой работы регуляторной системы может быть причиной функциональных нарушений органов и систем человека.

Модель макроуровня включает в себя три подмодели. Поточковая подмодель описывает механизмы функциональных нарушений органов и систем человека; кинетическая подмодель – механизмы поступления, экскреции, метаболизма, депонирования веществ; нейро-гуморальная подмодель – регуляторные механизмы. В свою очередь, каждая из подмоделей макроуровня включает несколько взаимосвязанных моделей мезоуровня, описанию которых авторы предполагают посвятить последующие сообщения.

3. МАТЕМАТИЧЕСКАЯ ПОСТАНОВКА

3.1. Поточковая модель. Изменение поврежденности органов и систем человека обусловлено действием механизмов нескольких типов, наиболее важными из которых приняты: естественное старение, самовосстановление органов, накопление повреждений из-за ненормативного воздействия факторов среды обитания, разделенное на две составляющие, и восстановление функций за счет лечения. Полагается, что скорость изменения $d_j(t)$ поврежденности $D_j(t)$ j -го органа (системы) определяется суммой скоростей поврежденности $d_{kj}(t)$ по указанным механизмам:

$$\frac{dD_j(t)}{dt} \equiv d_j(t) = \sum_{k=1}^5 d_{kj}(t), j = \overline{1, J}.$$

Следует отметить, что принятое предположение об аддитивности скоростей поврежденности не ведет к линейности модели в силу наличия сложных нелинейных зависимостей между всеми параметрами, входящими в подмодели макроуровня.

В первом приближении естественное старение можно описать соотношением:

$$d_{1j}(t) = \alpha_j^0 + \alpha_j^1 D_j(t), \quad (1)$$

где $\alpha_j^0 > 0$ и $\alpha_j^1 > 0$ – коэффициенты, характеризующие скорость старения j -го органа, [1/с]. В соотношение (1) входят слагаемые, реализующие два различных механизма старения. Первое слагаемое, характеризующее прирост поврежденности на протяжении всей жизни, в общем случае является неубывающей функцией от времени; для упрощения в первом приближении примем α_j^0 постоянным. Второе слагаемое в уравнении (1) вносит дополнительный вклад в поврежденность из-за увеличения интенсивности функционирования неповрежденной частью органа в случае структурных нарушений, т. к. здоровой части органа для полноценного исполнения функции необходимо работать в форсированном режиме. Усиленный режим работы сокращает продолжительность жизни клеток и ведет к ускоренному разрушению органа. Таким образом, это слагаемое должно зависеть от поврежденности органа $D_j(t)$ и коэффициента α_j^1 , который характеризует влияние износа органа на скорость нарастания поврежденности.

Процессы самовосстановления (репарации) органов связаны с функциональностью и могут быть записаны в виде:

$$d_{2j}(t) = -\beta_j(1 - D_j(t))^{n_j}, \quad (2)$$

где $\beta_j > 0$ – коэффициент, характеризующий скорость восстановления поврежденности j -го органа, [1/с]. Естественное восстановление органа происходит постоянно в течение всей жизни человека (деление и дифференциация клеток); уменьшение функции восстановления во времени происходит из-за накопления дефектов в клетках. В общем случае коэффициент β_j также является функцией от времени, на данном этапе разработки модели полагаем этот параметр постоянным.

Все взаимодействия между органами и внешней средой осуществляются посредством потоков веществ и энергии. Под потоком понимается количество вещества или энергии, поступающее в орган в единицу времени и оказывающее определенное влияние на эволюцию поврежденности органа. Через $p_{ji}(t)$ обозначается i -й поток в j -й орган, [кг/с]; по соглашению поступающий в орган поток полагается положительным, исходящий – отрицательным. При этом для каждого органа учитываются потоки, поступающие как непосредственно из окружающей среды, так и через другие органы и системы (например, кислород в кровеносную систему поступает через систему дыхания); во втором случае при определении потока необходимо учитывать функциональность органа, принимающего поток. Через $p_{ji}^N(t)$ будет обозначаться i -й поток в j -й орган в состоянии нормы (значение потока в норме зависит от возраста и функционирования организма в текущий момент времени, например, при физических нагрузках значения нормы могут существенно отличаться от значений в состоянии покоя). В том случае, если рассматриваемый поток относится к веществам (или энергии), нормой для которых является нулевое значение, в качестве нормирующего значения будет использоваться предельно допустимое количество потока, при котором в органе не наступают необратимые изменения при физически бесконечных (т.е. порядка продолжительности жизни индивида) временах воздействия. Потоки описывают химические, физические (шум, электромагнитное излучение, вибрация) факторы.

Для веществ, поступающих из крови в орган, может быть записано уравнение, связывающее поток и концентрацию в крови:

$$p_{ji}(t) = \gamma_{ji} C_i^b(t), \quad (3)$$

где $C_i^b(t)$ – концентрация i -го вещества в крови, [кг/м³]; $\gamma_{ji} \geq 0$ – коэффициент пропорциональности, характеризующий скорость поступления i -го вещества из крови в j -ый орган, [м³/с]. Для потоков энергии вид соотношения (3) и размерности величин зависят от типа воздействующего фактора.

Для описания воздействия факторов среды обитания понадобится специальная функция $\langle x \rangle$ – так называемые скобки Мак-Кейли (McCauley): $\langle x \rangle = \max(0, x)$.

Поврежденность, вызванная воздействием факторов среды обитания, может возникать из-за недостаточного поступления полезных потоков или избыточного поступления вредных потоков. Эти различные механизмы накопления поврежденности необходимо описывать отдельными соотношениями. С учетом введенных обозначений негативное воздействие ненормативных потоков (химические вещества, шум, электромагнитное излучение и пр.) может быть описано соотношением:

$$d_{3j}(t) = \sum_i \chi_{ji}^0 \left\langle \frac{p_{ji}(t)}{p_{ji}^N(t)} - 1 \right\rangle, \quad (4)$$

где $d_{3j}(t)$ – скорость изменения поврежденности j -го органа от превышающего нормативное значение потока; $p_{ji}^N(t)$ – нормативное (предельно допустимое) значение

i -го потока в j -й орган; $\chi_{ji}^0 \geq 0$ – коэффициент, характеризующий величину воздействия негативных факторов на поврежденность органа, [1/с]. Соотношения (4) описывают скорость изменения поврежденности органов в случае превышения нормативного значения.

Влияние недостаточного поступления полезных потоков (питательные вещества, витамины, микроэлементы и пр.) в организм человека может быть описано соотношением:

$$d_{4j}(t) = \sum_i \chi_{ji}^1 \left\langle 1 - \frac{p_{ji}(t)}{p_{ji}^p(t)} \right\rangle, \quad (5)$$

где $d_{4j}(t)$ – скорость изменения поврежденности j -го органа от недостаточного поступления потоков; $p_{ji}^p(t)$ – нормативное значение i -го (полезного) потока в j -й орган; $\chi_{ji}^1 \geq 0$ – коэффициент, характеризующий величину влияния полезных веществ и факторов на поврежденность органа, [1/с]. При дальнейшем усложнении модели в соотношениях (4)–(5) (кусочно) линейные правые части могут быть заменены на нелинейные (например, степенные).

Соотношение, описывающее влияние лечения, может быть записано в следующем виде:

$$d_{5j}(t) = \sum_i \chi_{ji}^2 H \left(\frac{p_{ij}(t)}{p_{ji}^{L\min}(t)} - 1 \right) \left\{ \left(\frac{p_{ji}(t) - p_{ji}^{L\min}(t)}{p_{ji}^{L\max}(t) - p_{ji}^{L\min}(t)} \right) \left(\frac{p_{ji}(t) - p_{ji}^{L\min}(t)}{p_{ji}^{L\max}(t) - p_{ji}^{L\min}(t)} - 1 \right) \right\}^q, \quad (6)$$

где $d_{5j}(t)$ – скорость изменения поврежденности j -го органа от оказывающих лечебное воздействие потоков; $p_{ji}^{L\min}(t)$ – минимальное значение потока i -го лечебного фактора в j -й орган, при котором отмечается лечебный эффект; в интервале $p_{ji}(t) \in (p_{ji}^{L\min}(t); p_{ji}^{L\max}(t))$ правая часть (6) отрицательна, что соответствует уменьшению поврежденности органа (лечению); $p_{ji}^{L\max}(t)$ – максимальное значение потока i -го лечебного фактора в j -й орган, при превышении которого $d_{5j}(t)$ меняет знак (передозировка лечебного фактора); $\chi_{ji}^2 \geq 0$ – коэффициент, характеризующий величину влияния лечебных факторов на поврежденность органа, [1/с], через $H(x)$ обозначена функция Хэвисайда ($H(x) = 1$ при $x > 0$ и $H(x) = 0$ при $x \leq 0$), $q \geq 1$ – нечетный натуральный показатель степени. $d_{5j}(t)$ достигает минимального значения (максимальный эффект лечения) при $p_{ij}(t) = (p_{ji}^{L\max}(t) + p_{ji}^{L\min}(t)) / 2$.

В общем случае все входящие в уравнения материальные (физиологические) параметры являются функциями (а, возможно, и функционалами предыстории) состояния органов.

С учетом введенных выше понятий и обозначений, принимая гипотезу об аддитивности скоростей поврежденности от разных факторов, структура уравнений, описывающих эволюцию поврежденности органов и систем человека, может быть представлена в следующем виде:

$$\frac{dD_j(t)}{dt} = \alpha_j^0 + \alpha_j^1 D_j(t) - \beta_j (1 - D_j(t))^{n_j} + \sum_i \chi_{ji}^0 \left\langle \frac{p_{ji}(t)}{p_{ji}^N(t)} - 1 \right\rangle + \sum_i \chi_{ji}^1 \left\langle 1 - \frac{p_{ji}(t)}{p_{ji}^P(t)} \right\rangle + \sum_i \chi_{ji}^2 H \left(\frac{p_{ij}(t)}{p_{ji}^{Lmin}(t)} - 1 \right) \left\{ \left(\frac{p_{ji}(t) - p_{ji}^{Lmin}(t)}{p_{ji}^{Lmax}(t) - p_{ji}^{Lmin}(t)} \right) \left(\frac{p_{ji}(t) - p_{ji}^{Lmin}(t)}{p_{ji}^{Lmax}(t) - p_{ji}^{Lmin}(t)} - 1 \right) \right\}^q, \quad (7)$$

$$D_j(t) \in [0, 1], \quad j = \overline{1, J}.$$

Представленная структура уравнений отражает общий вид эволюции повреждений и учитывает процесс саморазрушения (естественного старения), самовосстановления (репарации), накопления повреждений за счет ненормативных потоков веществ и восстановления функций за счет лечения. Системы организма связаны между собой через потоки $p_{ji}(t)$, интенсивность которых зависит от поврежденности органов, поступления, выведения, метаболизма и пр.

Для завершения постановки к системе уравнений (7) необходимо добавить начальные условия, т.е. определять функциональные нарушения в начальный момент времени. Для этой цели предложено решение диагностической задачи – по данным клинично-лабораторных, функциональных, ультразвуковых и специальных исследований для большинства основных систем определяются показатели поврежденности [25–28]. Первоначальным этапом решения диагностической задачи по определению функциональных нарушений отдельного органа или системы органов является выбор набора функциональных маркерных показателей x_i . Для того чтобы определить, насколько каждый маркерный показатель характеризует функциональное состояние системы, вводится понятие функциональных нарушений по i -му показателю Φ_i , где $\Phi_i \in [0, 1]$. $\Phi_i = 0$, если значение маркерного показателя «в норме», $\Phi_i = 1$, если маркерный показатель достигает крайних возможных значений, которые характеризуют состояния, приближенные к полной утрате функциональности. При промежуточных значениях маркерного показателя в интервале между границей нормы и крайним возможным значением Φ_i изменяется от 0 до 1 по заданному (например, линейному) закону. В том случае, если используется качественный маркерный показатель, для определения Φ_i используется метод экспертных оценок. Поврежденность органа или системы человека определяется взвешенной суммой функциональных нарушений: $D = \sum_i a_i \Phi_i$, где коэффициенты a_i определяются экспертами. Таким образом, поврежденности органов и систем $D_j(t_0)$, полученные из решения диагностической задачи в возрасте t_0 , можно использовать в качестве начальных условий для системы (7).

Соотношения (7) представляют собой систему обыкновенных дифференциальных уравнений, в общем случае – с нелинейной правой частью [29]. При постоянных значениях потоков система (7) имеет единственное аналитическое решение, так как правая часть (7) в этом случае непрерывно дифференцируема на всей области определения. В случае, если потоки заданы дискретными функциями или производные этих функций имеют разрыв, условия теоремы Коши о существовании и единственности решения не выполняются. В зависимости от значений коэффициентов и начальных условий графики решения системы представляют собой семейство экспоненциальных кривых.

В общем случае потоки веществ зависят от поврежденности различных органов, и стационарное решение системы (7) может быть неустойчивым; в качестве примера на рис. 1 приведен фазовый портрет для поврежденности двух органов (почки – $D_1(t)$,

легкие – $D_2(t)$). На почки воздействует одно вредное вещество, концентрация которого меняется во времени согласно кинетической модели, рассмотренной ниже. Полученные фазовые траектории представляют собой кривые, в зависимости от начальных условий исходящие из той или иной точки области квадрата $[0,1] \times [0,1]$, и направленные на одну из его сторон, точка равновесия является неустойчивым узлом.

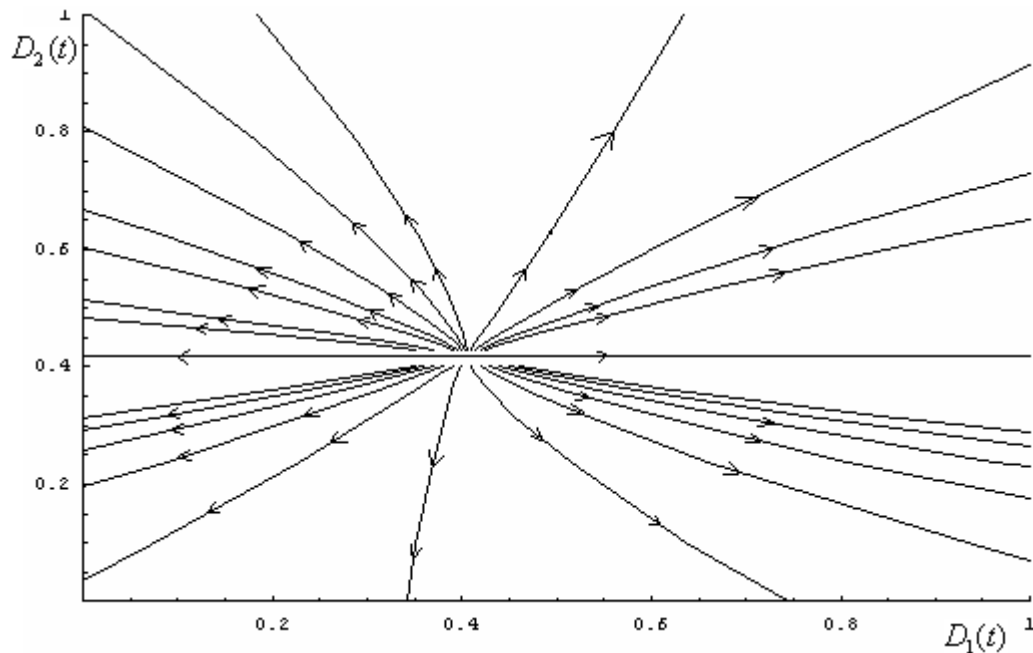


Рис. 1. Фазовый портрет системы поврежденности двух органов.

В уравнения (7) входят концентрации веществ в крови (соотношение связи (3)). Для расчета концентраций необходимо использовать математические модели токсикокинетических процессов.

3.2. Кинетическая модель. Математическая кинетическая модель строится на основе физиологических моделей. Структурная основа физиологической модели – камера (область) организма с однородной концентрацией вещества. Камера может быть специфической функциональной или анатомической частью органа. Физиологические модели имеют ряд преимуществ: они могут описывать распределение веществ в любом реальном органе и ткани; позволяют установить влияние физиологических параметров на содержание вещества в тканях; достаточно просто описывают сложные режимы дозирования и процессы насыщения при метаболизме и комплексообразовании. Кинетические константы в физиологических моделях получают эмпирически при исследовании реальных биологических или химических процессов, возможна экстраполяция получаемых кинетических параметров на другие внешние условия и физиологические состояния [30–32], в этом случае необходимо проводить верификацию полученных на основе экстраполяции результатов с помощью тщательных эмпирических исследований.

Изменение концентрации веществ в организме обусловлено действием нескольких механизмов, которые предполагают транспорт через ряд биологических мембран: поступление из внешней среды, накопление, метаболизм и выведение (экскреция). Мембранные системы организма имеют одинаковое строение, но различаются по функциональным свойствам. Они представляют собой подвижные структуры, образованы белково-фосфолипидными комплексами, обладают ограниченной проницаемостью для различных соединений. Механизм прохождения веществ через мембраны достаточно сложный, так как на него влияют не только функциональные особенности самих мембран, но и определенные функции протоплазмы и клеточных

белков. При изучении кинетики веществ в организме выделяются три пути поступления: пероральный, ингаляционный и перкутанный. Следует отметить, что через эти пути также возможна экскреция веществ.

Уравнение, описывающее абсорбцию и экскрецию вредных веществ легкими, кожей и желудочно-кишечным трактом, получено на основе уравнения Фика:

$$V_{ji}^{A-E}(t) = \lambda_{ji}^{A-E} F_j(t) (\bar{C}_i^j(t) - h_{ji}^{A-E} C_i^b(t)), \quad (8)$$

где $V_{ji}^{A-E}(t)$ – скорость изменения концентрации i -го вещества в крови с помощью j -ых ($j = \bar{1}, \bar{J}$) абсорбционно-экскреционных органов, [кг/(м³·с)] (по соглашению для поступающего в кровь потока вещества скорость изменения концентрации положительна, при исходящем потоке – отрицательна); $\lambda_{ji}^{A-E} \geq 0$ – константа скорости поступления (выведения) i -го вещества через j -ый орган поступления (выведения), [1/с]; h_{ji}^{A-E} – безразмерный коэффициент равновесия по i -ому веществу между кровью и атмосферным воздухом; $\bar{C}_i^j(t)$ – концентрация i -го вещества в j -ой среде (в воздухе или пищеварительной смеси в зависимости от пути поступления), [кг/м³]; $F_j(t)$ – функциональность j -го органа поступления (выведения) вещества.

Основываясь на принципах построения камерных физиологических моделей, уравнение экскреции веществ почками и печенью можно записать в виде:

$$V_{ji}^E(t) = -\lambda_{ji}^E F_j(t) C_i^b(t), \quad (9)$$

где $V_{ji}^E(t)$ – скорость изменения концентрации i -го вещества в крови с помощью j -ых органов экскреции, [кг/(м³·с)]; $\lambda_{ji}^E \geq 0$ – константа скорости экскреции i -го вещества через j -ый орган выведения, [1/с]; $F_j(t)$ – функциональность j -го органа выведения вещества.

Для описания механизма метаболизма веществ с помощью ферментов используется основное для ферментативной кинетики уравнение Михаэлиса–Ментен [33–36]. Рассматриваемое соотношение описывает зависимость скорости реакции, катализируемой ферментом, от концентрации субстрата и фермента:

$$V_{ik}^M(t) = \frac{\lambda_{ik}^{cat} \cdot \sum_j (F_j(t) E_{ikj}^N(t)) \cdot C_i^b(t)}{K^{ik} + C_i^b(t)}, \quad (10)$$

где $V_{ik}^M(t)$ – скорость изменения концентрации i -го вещества в крови в процессе образования k -го вещества с помощью фермента [кг/(м³·с)] (количество веществ зависит от конкретных условий и может меняться в различных вариантах применения модели); $\lambda_{ik}^{cat} \geq 0$ – коэффициент, характеризующий скорость метаболизма, [с⁻¹]; $E_{ikj}^N(t)$ – нормативная концентрация фермента, преобразующего i -ое вещество в k -ое, вырабатываемого j -ым органом, [кг/м³]; $F_j(t)$ – функциональность j -го органа, производящего фермент; K^{ik} – константа Михаэлиса, характеризующая сродство фермента к субстрату, [кг/м³]. На данном этапе описывается реакция с одним ферментом; в том случае, если для реакции требуется несколько ферментов или реакция протекает в несколько стадий, уравнение (10) усложняется, например, для многостадийной реакции константа Михаэлиса рассчитывается с учетом констант скоростей каждой стадии.

Поток веществ из органов депонирования в кровь осуществляется с помощью диффузии при наличии градиента концентраций между органом и кровью:

$$V_{ji}^{Sb}(t) = \lambda_{ji}^S F_j(t) (C_i^j(t) - h_{ji}^S C_i^b(t)), \quad (11)$$

где $V_{ji}^{Sb}(t)$ – скорость изменения концентрации i -го вещества в крови за счет поступления из j -ого органа, [кг/(м³·с)]; $\lambda_{ji}^S \geq 0$ – константа скорости поступления i -го вещества из j -ого органа в кровь, [1/с]; h_{ji}^S – безразмерный коэффициент равновесия по i -ому веществу между кровью и органом депонирования; $C_i^j(t)$ – концентрация i -го вещества в j -ом органе, [кг/м³]; $F_j(t)$ – функциональность j -го органа депонирования.

Скорость изменения концентрации $V_{ji}^{Sd}(t)$ i -го вещества в j -ом органе за счет поступления из крови определяется с учетом формулы (11):

$$V_{ji}^{Sd}(t) = -\frac{U^b}{U_j^d} V_{ji}^{Sb}(t), \quad (12)$$

где U^b , U_j^d – объем крови и биосреды органа накопления соответственно.

На основе балансовых уравнений (сохранения массы) изменение концентрации i -го вещества в крови и в органах накопления можно представить в виде:

$$\begin{cases} \frac{dC_i^b(t)}{dt} = \sum_j V_{ji}^{A-E}(t) + \sum_j V_{ji}^E(t) + \sum_j V_{ji}^{Sb}(t) - \sum_k V_{ik}^M(t) + \sum_k V_{ki}^M(t), \\ \frac{dC_i^j(t)}{dt} = V_{ji}^{Sd}(t). \end{cases}, \quad (13)$$

Коэффициенты уравнений (8–11) в общем случае зависят от физических параметров органов – размеров, массы, пропускной способности мембран. Для решения системы необходимо задать начальные условия по концентрации веществ в крови и органах накопления. Соотношения (13) связаны с потоковой моделью через концентрации веществ в крови и функциональность органов и систем.

Рассмотрим более частный случай уравнения (13) для одного вещества, поступающего через воздух, в отсутствие метаболизма, и исследуем его на существование решения и устойчивость. Будем полагать, что концентрация вещества в воздухе постоянна, поврежденности систем равны 0, тогда (13) сводится к системе линейных дифференциальных уравнений:

$$\begin{cases} \frac{dC_1(t)}{dt} = \lambda^{A-E} (\bar{C} - h^{A-E} C_1(t)) - \lambda^E C_1(t) + \lambda^S (C_2(t) - h^S C_1(t)), \\ \frac{dC_2(t)}{dt} = -\lambda^S (C_2(t) - h^S C_1(t)), \\ C_1(0) = C_1^0, \\ C_2(0) = C_2^0, \end{cases}, \quad (14)$$

где $C_1(t)$, $C_2(t)$, \bar{C} – концентрации в крови, органе накопления, атмосферном воздухе соответственно, λ^{A-E} , λ^E , λ^S – коэффициенты обмена между легкими и кровью, с окружающей средой через почки, с органом накопления и кровью соответственно, h^{A-E} , h^S – коэффициенты растворимости.

Система имеет единственное аналитическое решение, так как правая часть непрерывна и непрерывно дифференцируема. Точка

$$\left(\frac{\lambda^{A-E} \bar{C}}{\lambda^{A-E} h^{A-E} + \lambda^E}; \frac{h^S \lambda^{A-E} \bar{C}}{\lambda^{A-E} h^{A-E} + \lambda^E} \right)$$

является положением равновесия системы – точкой, где правые части уравнений (14) обращаются в нуль [37].

Задача определения вида решения и устойчивости положения равновесия для системы линейных дифференциальных уравнений (14) сводится к определению собственных чисел матрицы рассматриваемой системы:

$$\begin{pmatrix} -(\lambda^{A-E} h^{A-E} + \lambda^S h^S + \lambda^E) & \lambda^S \\ \lambda^S h^S & -\lambda^S \end{pmatrix}. \quad (15)$$

Собственные числа матрицы (15) k_1, k_2 можно найти, приравняв нулю определитель:

$$\begin{vmatrix} -(\lambda^{A-E} h^{A-E} + \lambda^S h^S + \lambda^E) - k & \lambda^S \\ \lambda^S h^S & -\lambda^S - k \end{vmatrix} = 0 \quad (16)$$

Преобразовав (16), можно получить квадратное уравнение, корни которого определяют вид решений и устойчивость системы (14):

$$k^2 + k(\lambda^{A-E} h^{A-E} + \lambda^S h^S + \lambda^E + \lambda^S) + \lambda^S (\lambda^{A-E} h^{A-E} + \lambda^E) = 0 \quad (17)$$

Уравнение (17) имеет два действительных отрицательных корня, так как коэффициенты в (17) положительны и дискриминант характеристического уравнения является неотрицательным:

$$(\lambda^{A-E} h^{A-E} + \lambda^S h^S + \lambda^E + \lambda^S)^2 - 4\lambda^S (\lambda^{A-E} h^{A-E} + \lambda^E) \geq 0, \quad (18)$$

следовательно, положение равновесия – устойчивый узел.

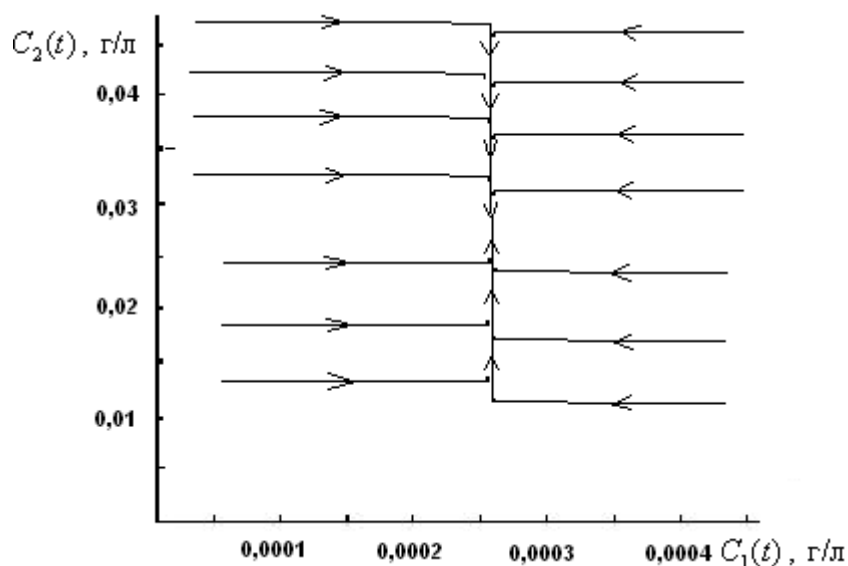


Рис. 2. Фазовый портрет системы концентрация в крови – концентрация в депо.

На рис. 2 представлен фазовый портрет для системы (14) (коэффициенты соответствуют кинетическим параметрам распределения свинца в организме человека, методика получения коэффициентов описана ниже; точка равновесия – (0,000267 г/л, 0,0281 г/л); $\lambda^{A-E} = 0,21$ [1/с]; $\lambda^E = 2,19 \cdot 10^{-7}$ [1/с]; $\lambda^S = 4,05 \cdot 10^{-10}$ [1/с]; $h^S = 105,2$; $h^{A-E} = 5,55 \cdot 10^{-5}$; $\bar{C} = 15$ мкг/м³). При постоянных концентрациях веществ в окружающей среде концентрации их в крови выходят на стационарный уровень, отклонение от

стационарного уровня может происходить из-за нарушения функций выведения и поступления веществ. Скорость обмена вещества между воздухом и кровью значительно превышает скорость поступления в органы депонирования. Насыщение крови токсическим веществом при неизменной концентрации вещества в атмосферном воздухе может происходить за несколько минут или часов, глубокое депонирование вещества, например, в костной ткани человеческого организма, происходит в течение многих лет, а при малых дозах поступления вещества равновесное состояние между кровью и органом-депо может быть недостижимо в рамках человеческой жизни.

3.3. Нейро-гуморальная модель. Обеспечить гомеостаз организма помогает нормальное функционирование иммунной системы, которая является уникальной саморегулирующейся структурой, состоящей из различных популяций и субпопуляций лимфоидных клеток, органов (костный мозг) и клеток (Т-хелперы, макрофаги), постоянно взаимодействующих между собой. Однако их жизнедеятельность, активация, пролиферация (разрастание) и дифференцировка во многом зависят от других систем организма, и в первую очередь от эндокринной и нервной. Между иммунной, эндокринной и нервной системами постоянно осуществляется взаимодействие, с помощью которого они взаимно контролируют свои функции. Интеграция их с функциями других органов и систем обеспечивает существование организма как единого целого [38–40].

Изменение концентрации гормонов в организме обусловлено работой нервной и эндокринной систем. Иммунная, эндокринная и нервная системы действуют взаимосвязано, образуя механизм функционального действия по типу обратной связи. Имунокомпетентные клетки способны к синтезу ряда гормонов и нейропептидов, а также цитокинов, оказывающих регуляторное влияние на нервную и эндокринную системы [41,42].

Уравнение для концентрации гормонов в крови предлагается записать в виде:

$$g^r(t) = \sum_k F_k(t) \left(g_{rk}^N(t) + \lambda_{rk} \sum_j \left\langle \frac{C_j^b(t)}{C_j^{bN}(t)} - 1 \right\rangle \right), \quad (19)$$

где $g^r(t)$ – концентрация r -ого гормона в крови, [кг/м³]; $F_k(t)$ – функциональность k -ого органа, выделяющего гормон; $g_{rk}^N(t)$ – концентрация r -ого гормона в крови, соответствующая работе k -ого органа в состоянии нормы, [кг/м³]; λ_{rk} – коэффициент, отражающий влияние факторов на дополнительную выработку гормона, может принимать любой знак в зависимости от механизма действия гормона, [кг/м³]; $C_j^{bN}(t)$ – нормативная концентрация j -го вещества в крови, [кг/м³].

Уравнение (13) может быть переписано с учетом влияния гормонов на концентрацию вредных веществ в крови следующим образом:

$$\left\{ \begin{aligned} \frac{dC_i^b(t)}{dt} &= \sum_j V_{ji}^{A-E}(t) \cdot (1 + \phi_{ji}^r \cdot g_{ji}^r(t)) + \sum_j V_{ji}^E(t) \cdot (1 + \phi_{ji}^r \cdot g_{ji}^r(t)) + \\ &+ \sum_j V_{ji}^{Sb}(t) \cdot (1 + \phi_{ji}^r \cdot g_{ji}^r(t)) - \sum_k V_{ik}^M(t) + \sum_k V_{ki}^M(t), \\ \frac{dC_i^j(t)}{dt} &= V_{ji}^{Sd}(t) \cdot (1 + \phi_{ji}^r \cdot g_{ji}^r(t)), \end{aligned} \right. \quad (20)$$

где ϕ_{ji}^r – коэффициент влияния r -ого гормона на изменения концентрации i -го вещества через j -ый путь (орган) поступления (или выведения, или накопления). Если $\phi_{ji}^r > 0$, то гормон увеличивает действие фактора, $\phi_{ji}^r < 0$ – уменьшает.

Система уравнений (19,20) записана для общего случая, для конкретных нейро-гуморальных цепочек необходимы дополнительные исследования.

Объединяя соотношения (7)–(13), (19), (20), можно записать общую систему уравнений математической модели эволюции функциональных нарушений:

$$\left\{ \begin{aligned} \frac{dD_j(t)}{dt} &= \alpha_j^0 + \alpha_j^1 D_j(t) - \beta_j (1 - D_j(t))^{n_j} + \sum_i \chi_{ji}^0 \left\langle \frac{p_{ji}(t)}{p_{ji}^N(t)} - 1 \right\rangle + \sum_i \chi_{ji}^1 \left\langle 1 - \frac{p_{ji}(t)}{p_{ji}^P(t)} \right\rangle + \\ &+ \sum_i \chi_{ji}^2 H \left(\frac{p_{ji}(t)}{p_{ji}^{L\min}(t)} - 1 \right) \left\{ \left(\frac{p_{ji}(t) - p_{ji}^{L\min}(t)}{p_{ji}^{L\max}(t) - p_{ji}^{L\min}(t)} \right) \left(\frac{p_{ji}(t) - p_{ji}^{L\min}(t)}{p_{ji}^{L\max}(t) - p_{ji}^{L\min}(t)} - 1 \right) \right\}^q, D_j(t) \in [0,1] \\ F_j(t) &= (1 - D_j(t))^{n_j}, n_j \geq 1; \\ p_{ji}(t) &= \gamma_{ji} C_i^b(t); \\ g^r(t) &= \sum_k F_k(t) \left(g_{rk}^N(t) + \lambda_{rk} \sum_j \left\langle \frac{C_j^b(t)}{C_j^{bN}(t)} - 1 \right\rangle \right); \\ \frac{dC_i^b(t)}{dt} &= \sum_j \lambda_{ji}^{A-E} F_j(t) (\bar{C}_i^j(t) - h_{ji}^{A-E} C_i^b(t)) \cdot (1 + \phi_{ji}^r \cdot g_{ji}^r(t)) - \\ &- \sum_j \lambda_{ji}^E F_j(t) C_i^b(t) \cdot (1 + \phi_{ji}^r \cdot g_{ji}^r(t)) + \sum_j \lambda_{ji}^S F_j(t) (C_i^j(t) - h_{ji}^S C_i^b(t)) \cdot (1 + \phi_{ji}^r \cdot g_{ji}^r(t)) - \\ &- \sum_k \frac{\lambda_{ik}^{cat} \cdot \sum_j (F_j(t) E_{ikj}^N(t)) \cdot C_i^b(t)}{K^{ik} + C_i^b(t)} + \sum_k \frac{\lambda_{ki}^{cat} \cdot \sum_j (F_j(t) E_{ikj}^N(t)) \cdot C_k^b(t)}{K^{ki} + C_k^b(t)}; \\ \frac{dC_i^j(t)}{dt} &= -\frac{U^b}{U_j^d} \lambda_{ji}^S F_j(t) (C_i^j(t) - h_i C_i^b(t)). \end{aligned} \right. \quad (21)$$

Система уравнений (21) объединяет потоковую, кинетическую, нейро-гуморальную подмодели. Общий метод определения коэффициентов модели по известным экспериментальным данным заключается в решении задачи оптимизации – определении параметров целевой функции, обеспечивающих минимальное отклонение результатов численного моделирования от данных эксперимента. Идентификация параметров должна осуществляться для полной системы уравнений, для этого необходим периодический мониторинг состояния органов и систем в течение всего периода человеческой жизни, включающий в себя клинико-лабораторное и функциональное обследование с измерением уровня контаминации биосред; кроме того, необходимо знать экспозицию анализируемых факторов. В реальности периодический мониторинг можно заменить формированием выборок «схожих» (близких по физиологическим параметрам и предысторией воздействующих факторов) индивидуумов разных возрастов. В условиях неполноты данных необходимо использовать информацию из литературных источников, например, данные по дополнительным случаям заболеваний в связи с факторами воздействия или информацию по кинетике вещества в человеческом организме.

На данном этапе моделирования для демонстрации работы модели макроуровня получены некоторые качественные результаты для различных сценариев. В первом

приближении идентифицированы комплексные параметры естественных процессов накопления функциональных нарушений в человеческом организме для основных органов и систем. Для идентификации использовались статистические данные по заболеваемости и смертности взрослого населения районов Пермского края за 2009–2011 гг. Методом экспертных оценок каждому заболеванию проставлена тяжесть от 0 (легкие заболевания) до 1 (смертельно-опасные заболевания и случаи смерти). Для каждой возрастной группы можно определить показатель, соответствующий районному нарушению функций органов и систем, через сумму случаев заболеваний и смертей с учетом тяжести, отнесенную к численности населения. 5-ый процентиль поврежденности по районам в каждой возрастной группе за 2009–2011 года использован для определения коэффициентов уравнения эволюции функциональных нарушений без воздействия факторов. Поврежденность в возрасте 20–24 лет использовалась в качестве начальных данных $D(22)$ года). В таблице 1 приведены результаты идентификации (показатель степени в слагаемом восстановления $n = 1$).

Таблица 1. Параметры модели

Система	$\alpha_j^0 - \beta_j$	$\alpha_j^1 + \beta_j$	$D(22)$
Костно-мышечная система	0,00126±0,000335*	0,0292±0,0074*	0,0187
Дыхательная система	-0,000807±0,000391	0,0728±0,0138*	0,0151
Пищеварительная система	-0,000626±0,000476	0,0354±0,0113*	0,0326
Сердечно-сосудистая система	0,002394±0,000683*	0,0453±0,0077*	0,0079
Органы слуха	-0,000083±0,00005	0,0484±0,0149*	0,0024
Эндокринная система	-0,000131±0,000077	0,0748±0,0126*	0,0032
Органы зрения	-0,000584±0,000226*	0,0747±0,0135*	0,0103
Центральная нервная система	-0,000232±0,000197	0,0589±0,0384	0,0044
Мочевыделительная система	-0,00073±0,000367	0,0692±0,0315	0,0108

* – уровень значимости $p < 0,05$

Идентификация параметров факторов воздействия проводилась отдельно для каждого фактора по данным из литературных источников. Так, известна зависимость между случаями заболеваний раком легких и количеством выкуриваемых сигарет в день [43]. С учетом дополнительных случаев заболеваний раком легких, вызванных курением, рассчитаны районные уровни функциональных нарушений в каждом возрасте. По этим данным идентифицирован параметр воздействия курения $\chi^0 = (9,7 \pm 3,1) \cdot 10^{-5}$ [1/с]. За значение фактора курения в состоянии нормы принимается 1 сигарета в день. Параметры кинетической модели распределения свинца в организме человека, аналогичной (14), известны из литературы [44], соответственно приняты коэффициенты: $\lambda^E = 2,19 \cdot 10^{-7}$ [1/с], $\lambda^S = 4,05 \cdot 10^{-10}$ [1/с], $h^S = 105,2$. Так как повышение уровня свинца в воздухе на 0,001 мкг/л приводит к повышению уровня свинца в крови на 18 мкг/л [45], h^{A-E} принимается равным $5,55 \cdot 10^{-5}$; если новое стационарное состояние достигается в течение суток, тогда $\lambda^{A-E} = 0,21$ [1/с]. Уровень свинца в крови, не оказывающий негативного влияния на почки [46], принят равным 10^{-4} кг/м³. Параметр воздействия свинца на почки определен с помощью экспертных оценок $\chi^0 = 5 \cdot 10^{-5}$ [1/год].

4. ПРИМЕР ЧИСЛЕННОЙ РЕАЛИЗАЦИИ МОДЕЛИ

Для решения системы уравнений (21) использован разработанный программный модуль, который позволяет рассчитывать значения параметров поврежденности отдельных систем организма в зависимости от интенсивности действующих факторов. Численное решение системы уравнений осуществлено с применением конечно-разностных схем, для аппроксимации первых производных по времени используются правые конечные разности. В таблице 2 указаны значения факторов воздействия для нескольких возможных сценариев.

Таблица 2. Таблица факторов воздействия для различных сценариев

Сценарий	Орган	химическое вещество (свинец), ингаляционный путь	фактор образа жизни (курение)	Лечение
1	почки	–	–	–
	легкие	–	–	–
2	почки	$\bar{C} = 15 \text{ мкг/м}^3$	–	–
	легкие	–	–	–
3	почки	$\bar{C} = 15 \text{ мкг/м}^3$	–	восстановление D на 0,001 за год после 40 лет
	легкие	–	–	–
4	почки	$\bar{C} = 15 \text{ мкг/м}^3$	–	–
	легкие	–	20 сигарет в день после 30 лет	–

В сценариях рассматриваются 3 системы: легкие ($j=1$), почки ($j=2$), костно-мышечная система ($j=3$). Костно-мышечная система является накопительным депо для свинца с независимой от времени поврежденностью, принятой равной нулю $D_3(t) = 0$ для всех сценариев. В сценарии 1 рассматриваются только процессы естественного старения и восстановления (показатель в члене восстановления $n=1$) обоих органов. В остальных сценариях (кроме естественных процессов) вклад в поврежденность почек вносит токсическое вещество (свинец $i=1$), эволюция содержания которого в организме определяется по предложенной кинетической модели (14). Содержание свинца в атмосферном воздухе задано постоянным значением $\bar{C} = 15 \cdot 10^{-9} \text{ кг/м}^3$ на протяжении всей жизни, что соответствует проживанию вблизи промышленного предприятия, выбрасывающего свинец в воздух. Во всех сценариях начальная концентрация свинца в крови и органе депонирования в момент рождения ($t=0$ лет) равна нулю. В сценарии 3 периодически проводится лечение заболеваний почек, а в сценарии 4 добавлено постоянное воздействие негативного фактора на легкие ($i=2$), начиная с определенного момента времени (в реальности такой сценарий может соответствовать курению). Для фактора курения полагаем, что $p_{12}(t)/p_{12}^N(t) = S(t)/S^N(t)$, где $S(t)$ – количество выкуренных сигарет/день (в сценарии 4 $S(t)=20$ сигарет/день после 30 лет, до этого времени $S(t)=0$), $S^N(t)$ – количество выкуренных сигарет/день, не оказывающее негативного эффекта (принимается равным 1 сигарета/день).

Система (21) приводится к виду:

$$\left\{ \begin{aligned} \frac{dD_1(t)}{dt} &= \alpha_1^0 + \alpha_1^1 D_1(t) - \beta_1 (1 - D_1(t)) + \chi_{12}^0 \left\langle \frac{p_{12}(t)}{p_{12}^N(t)} - 1 \right\rangle, D_1(t) \in [0,1]; \\ \frac{dD_2(t)}{dt} &= \alpha_2^0 + \alpha_2^1 D_2(t) - \beta_2 (1 - D_2(t)) + \chi_{21}^0 \left\langle \frac{p_{21}(t)}{p_{21}^N(t)} - 1 \right\rangle, D_2(t) \in [0,1]; \\ F_1(t) &= 1 - D_1(t); \\ F_2(t) &= 1 - D_2(t); \\ p_{21}(t) &= \gamma_{21} C_1^b(t); \\ \frac{p_{12}(t)}{p_{12}^N(t)} &= \frac{S(t)}{S^N(t)} \\ \frac{dC_1^b(t)}{dt} &= \lambda_{11}^{A-E} F_1(t) (\bar{C}_1^1(t) - h_{11}^{A-E} C_1^b(t)) - \lambda_{21}^E F_2(t) C_1^b(t) + \lambda_{31}^S (C_1^3(t) - h_{31}^S C_1^b(t)) \\ \frac{dC_1^3(t)}{dt} &= -\lambda_{31}^S (C_1^3(t) - h_{31}^S C_1^b(t)). \end{aligned} \right. \quad (22)$$

В системе (22) явно не учитывается лечение, в сценарии (3) воздействие лечения рассматривается упрощенно: уменьшение $D_2(t)$ на 0,001 раз в год после 40 лет. С учетом связи $p_{21}(t) = \gamma_{21} C_1^b(t)$, можно записать $p_{21}^N(t) = \gamma_{21} C_1^{bN}(t)$, где $C_1^{bN}(t)$ – уровень свинца в крови, не оказывающий негативного влияния на почки, принят равным 10^{-4} кг/м³. Тогда параметр γ_{21} может быть исключен ($p_{21}(t)/p_{21}^N(t) = \gamma_{21} C_1^b(t)/\gamma_{21} C_1^{bN}(t) = C_1^b(t)/C_1^{bN}(t)$). Параметры λ_{11}^{A-E} , h_{11}^{A-E} , λ_{21}^E , λ_{31}^S , h_{31}^S соответствуют параметрам в системе (14) (без индексов). Коэффициенты $\chi_{12}^0 = (9,7 \pm 3,1) \cdot 10^{-5}$ [1/год], $\chi_{21}^0 = 5 \cdot 10^{-5}$ [1/год] соответствуют параметрам воздействия курения на легкие и свинца на почки. Рассматривается только ингаляционный путь поступления свинца, концентрация вещества в атмосферном воздухе постоянна $\bar{C}_1^1 = 15 \cdot 10^{-9}$ кг/м³.

Проанализируем график эволюции поврежденности двух органов, участвующих в распределении потоков вредных веществ в крови – почек и легких – для предложенных сценариев (рис. 3).

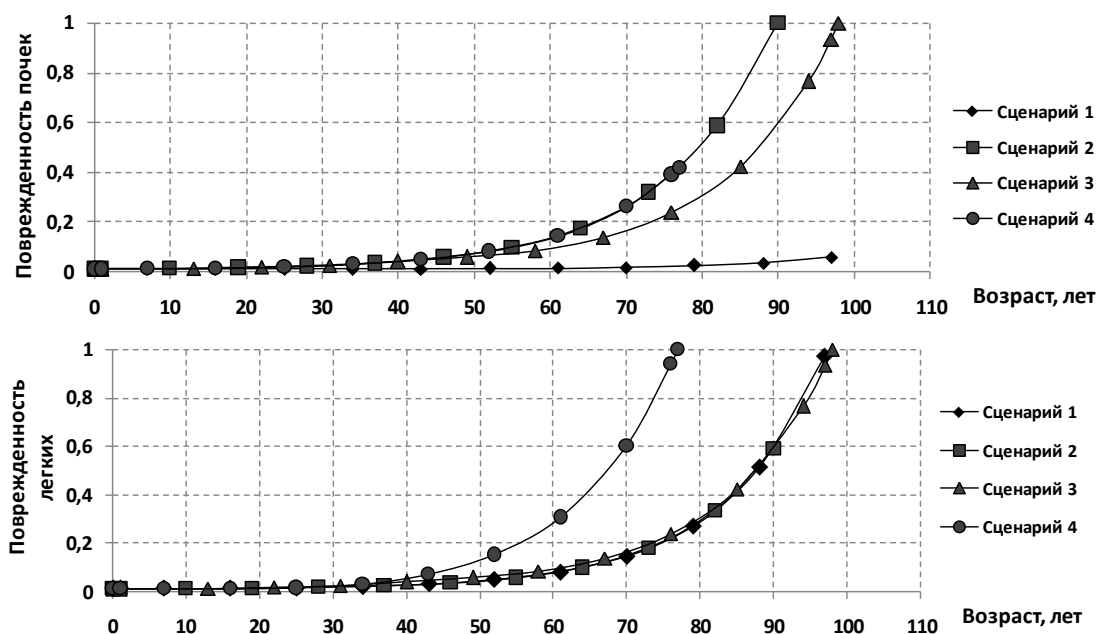


Рис. 3. График поврежденности почек и легких во времени.

Можно заметить, что процессы разрушения вносят больший вклад в эволюцию, чем репарация органов, и поврежденность непрерывно возрастает с течением времени. Обрыв кривых на графиках (обозначен конечной точкой) соответствует моменту времени, когда поврежденность какого-либо органа достигает 1 (состояние полного невыполнения функций органа соответствует смерти организма в целом), например, в сценарии 1 рассматриваются только процессы естественного старения и восстановления, поэтому такое состояние достигается значительно позже, чем в сценарии 2, в котором присутствует воздействие свинца. В сценарии 3 периодически проводится лечение заболеваний почек, поэтому график поврежденности возрастает медленнее, чем в сценарии 2, в котором лечение отсутствует. В сценарии 4 поврежденность легких резко возрастает с момента начала действия отрицательного фактора образа жизни (курения).

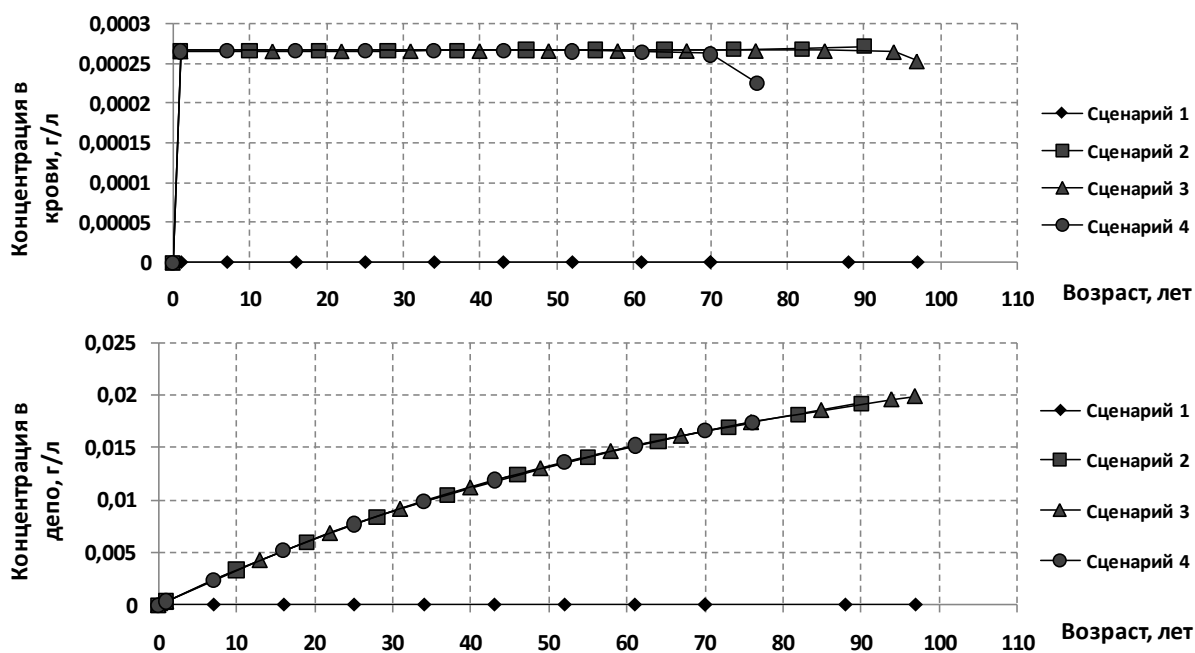


Рис. 4. График изменения концентраций токсического вещества в крови и костно-мышечной системе во времени.

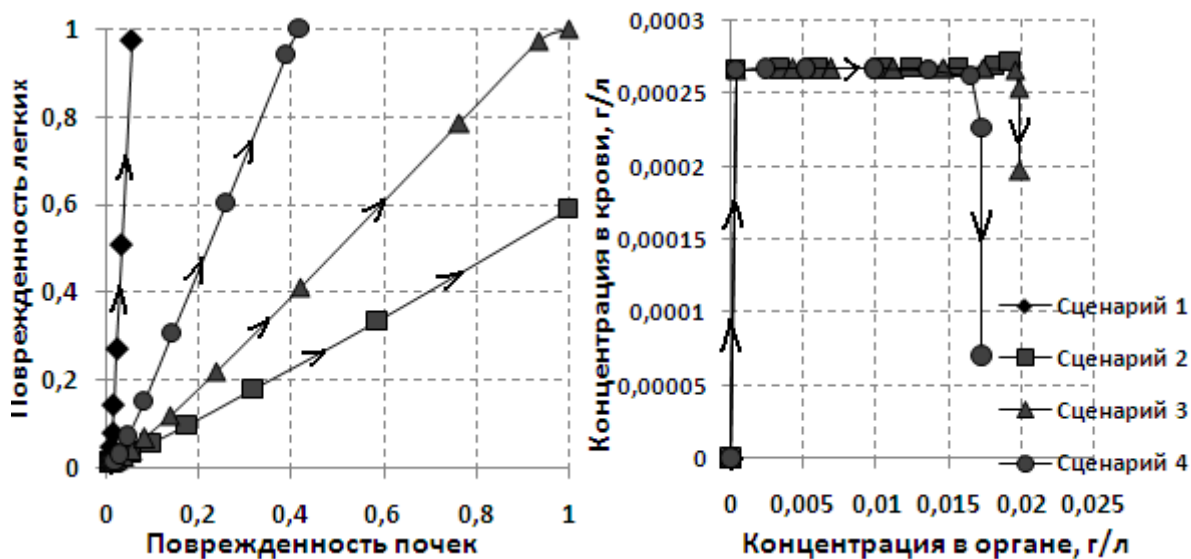


Рис. 5. Фазовые траектории для анализируемых сценариев.

На рис. 4 представлены графики изменения концентраций токсического вещества в крови и депо. Концентрация вещества в окружающем воздухе постоянна в сценариях 2-4, вследствие чего концентрация свинца в крови остается постоянной, пока поврежденность органов резко не возрастает. Постоянный прирост концентрации в системе накопления подтверждается известными данными – свинец продолжает накапливаться в костях в течение многих лет. Концентрации токсического вещества в крови в сценариях 2–4 достаточное долгое время остаются на одинаковом уровне, так как скорость поступления вещества через воздух остается очень значительной даже при функциональных нарушениях легких. В сценариях 3, 4 концентрации токсического вещества, действующего на почки, уменьшаются, так как поступление вещества через легкие уменьшается согласно кинетической модели.

На рисунке 5 представлены фазовые диаграммы для анализируемых сценариев, отклонения концентраций от положения равновесия обусловлено изменяющимися поврежденностями органов поступления и выведения вредных веществ.

5. Выводы

Представлена математическая модель, позволяющая прогнозировать эволюцию функциональных нарушений органов и систем человека под воздействием факторов среды обитания. Для адекватного описания эволюции человеческого организма требуется создание многоуровневых моделей. Данная статья посвящена структуре и соотношениям модели макроуровня, для замыкания потребовалось ввести ряд «заглушек» в тех фрагментах макромоделей, в которых должны быть «входы» от моделей мезоуровня. Построенная модель учитывает индивидуальные особенности, системные взаимодействия органов друг с другом и окружающей средой, нейро-иммуно-эндокринную регуляцию и другие важные процессы, протекающие в организме.

Численное решение системы уравнений осуществлено с применением конечно-разностных схем, для аппроксимации первых производных по времени используются правые конечные разности. Реализация решения системы уравнений выполнена в программном модуле, который позволяет рассчитывать значения параметров поврежденности отдельных систем организма в зависимости от интенсивности действующих факторов. Идентификация параметров модели выполнена для нескольких действующих факторов с целью демонстрации качественных результатов, позволяющих оценить влияние среды обитания на здоровье человека.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (грант №12-01-00547-а).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Крутько В.Н., Донцов В.И. *Системные механизмы и модели старения*. М.: ЛКИ, 2008. 336 с.
2. Крутько В.Н., Донцов В.И. Единая системная теория старения: методологические подходы и основные положения. *Доклады МОИП. Секция Геронтологии. Сборник статей*. М. МОИП: Мультипринт, 2008. С. 5–14.
3. Gompertz B. On the Nature of the Function Expressive of the Law of Human Mortality, and on a New Mode of Determining the Value of Life Contingencies. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London*. 1825. V. 115. P. 513–585. doi:10.1098/rstl.1825.0026.
4. Makeham W.M. On the Law of Mortality and the Construction of Annuity Tables. *J. Inst. Actuaries*. 1860. V. 8. P. 301–310.
5. Weibull, W. A statistical distribution function of wide applicability. *J. Appl. Mech.-Trans.* 1951. V. 18. P. 293–297.

6. Гаврилов Л.А., Гаврилова Н.С. *Биология продолжительности жизни*. М.: Наука, 1991. 280 с.
7. Коротаев А.В., Малков А.С., Халтурина Д.А. *Законы истории. Математическое моделирование исторических макропроцессов: демография, экономика, войны*. М.: УРСС, 2005. 344 с.
8. Медков В.М. *Демография: Учебное пособие*. Ростов-на-Дону: Феникс, 2002. 448 с.
9. Зуева Л.П., Яфаев Р.Х. *Эпидемиология: Учебник*. СПб: ООО «Издательство ФОЛИАНТ», 2005. 752 с.
10. Сакович В.А., Гоголева М.В., Редько В.И., Губин А.Т. Нагрузочная модель радиационного риска и ее модификации. *Проблемы анализа риска*. 2004. Т. 1. № 1. С. 76–98.
11. Крутько В.Н., Донцов В.И., Труханов А.И. *Медицина антиявления. Фундаментальные основы*. КРАСАНД, 2010. 680 с.
12. Крутько В.Н. *Математические основы геронтологии. Общая теория здоровья*. УРСС, 2002. 384 с.
13. Новосельцев В.Н. Моделирование естественных технологий организма для исследования процессов управления его жизнедеятельностью. *Автоматика и телемеханика*. 1992. № 12. С. 96–105.
14. Новосельцев В.Н. Естественные технологии организма в задачах управления. *Фундаментальные исследования*. 2008. № 6. С. 71–73.
15. Машинцов Е.А., Яковлев А.Е. Количественная оценка качества здоровья населения по критерию потерянных лет жизни (на примере г. Тула). *Известия ТулГУ. Сер. Математика. Механика. Информатика*. 2004. Т. 10. № 4. С. 138–174.
16. Яковлев А.Е. *Математическое моделирование здоровья населения с использованием геоинформационных технологий*: дис. на соискание степени канд. техн. наук. Тула, 2005. 125 с.
17. Schlessinger L., Eddy D.M. Archimedes: a new model for simulating health care systems – the mathematical formulation. *Journal of Biomedical Informatics*. 2002. V. 35. P. 37–50.
18. Авшалумов А. Ш. Концептуальная информационно-энтропийная модель старения организма человека. *Медицинская наука и практика*. 2009. № 2/3. С. 121–127.
19. Парахонский А.П. Методы идентификации параметров порядка – основная проблема системного синтеза и синергетики. *Фундаментальные исследования*. 2007. № 12. С. 327–328.
20. Акулов С.А., Калакутский Л.И. Моделирование биоэлектрического импеданса методом синтеза эквивалентных схем замещения. *Биомедицинские технологии и радиоэлектроника*. 2007. № 7. С. 35–39.
21. Hunter P., Robbins P., Noble D. The IUPS human Physiome Project. *Pflügers Arch – Eur J Physiol*. 2002. V. 445. P. 1–9.
22. *IUPS Physiome Project*. URL: <http://www.physiome.org.nz/> (дата обращения: 21.08.12).
23. Zhang Z., Kleinstreuer C., Feng Y. Vapor deposition during cigarette smoke inhalation in a subject-specific human airway model. *Journal of Aerosol Science*. 2012. V. 53. P. 40–60.
24. Joseph I.M., Kirsher D. A model for the study of Helicobacter Pylori interaction with human gastric acid secretion. *Journal of Theoretical Biology*. 2004. V. 228. P. 55–80.
25. Камалтдинов М.Р. Применение математических методов при диагностике функциональных нарушений пищеварительной системы. В: *Актуальные вопросы профпатологии, гигиены и экологии человека*. Под ред. В.В. Захаренкова. Кемерово: Примула, 2010. С. 39–40.
26. Сухарева Т.Н. Метод построения интегрального индекса функционального состояния мочевыделительной системы. В: *Гигиенические и медико-*

- профилактические технологии управления рисками здоровью населения в промышленно развитых регионах.* Под общей редакцией акад. РАМН Г.Г. Онищенко, чл.-корр. РАМН Н.В. Зайцевой. Пермь: Книжный формат, 2010. С. 638.
27. Чигвинцев В.М. Математическое моделирование функций состояний сердечно-сосудистой системы для задач диагностики. В: *Современные проблемы гигиенической науки и медицины труда: Сб. науч. трудов Всероссийской научно-практической конференции.* Уфа, 2010. С. 626–629.
 28. Цинкер М.Ю. Диагностика дыхательной системы. В: *Окружающая среда и здоровье: сборник статей VII Международной научно-практической конференции.* Пенза: РИО ПГСХА, 2010. С. 32–35.
 29. Камке Э. *Справочник по обыкновенным дифференциальным уравнениям (4-е издание).* М.: Наука, 1971. 576 с.
 30. *Токсикологическая химия: Учебник для вузов.* Под ред. Т.В. Плетеневой. М.: ГЭОТАР-Медия, 2005. 512 с.
 31. Соловьев В.Н., Фирсов А.А., Филов В.А. *Фармакокинетика.* М.: Медицина, 1980. 432 с.
 32. Самура Б.А., Дралкин А.В. *Фармакокинетика.* Х.: "Основа", 1996. 286 с.
 33. Лакин К.М., Крылов Ю. *Фармакокинетика. Биотрансформация лекарственных веществ.* М.: Медицина, 1981.
 34. Яковлев В.А. *Кинетика ферментативного катализа.* М.: Наука, 1965. 248 с.
 35. Уэбб Л. *Ингибиторы ферментов и метаболизма. Общие принципы торможения.* Пер. с англ. М.: Мир, 1966.
 36. Багирова Н.А. *Кинетика и катализ.* М.: Наука, 1999. 625 с.
 37. Арнольд В.И. *Обыкновенные дифференциальные уравнения (4-е издание).* Ижевск: Ижевская республиканская типография, 2000. 368 с.
 38. Зайцева Н.В., Ланин Д.В., Долгих О.В. *Критерии диагностики иммунных нарушений (нейро-иммунно-эндокринной регуляции) для исследований влияния на здоровье техногенных химических факторов.* Пермь, 2010. 55 с.
 39. Абрамов В.В. *Взаимодействие иммунной и нервной систем.* Новосибирск: Наука. Сибирское отделение, 1988. 163 с.
 40. Абрамов В.В., Абрамова Т.Я. *Асимметрия нервной, эндокринной и иммунной систем.* Новосибирск: Наука. Сибирская издательская фирма РАН, 1996. 97 с.
 41. Blalock J.E. Production of peptide hormones and neurotransmitters by the immune system. In: *Neuroimmunoendocrinol., Chemic. Immunol.* Ed. Blalock J.E. Basel: Karger, 1992. P. 1–19.
 42. Smith E.M. Neuropeptides as signal molecules in common with leukocytes and the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *Brain, Behavior, and Immunity.* 2008. V. 22. P. 3-14.
 43. Doll R., Peto R. Cigarette smoking and bronchial carcinoma: dose and time relationships among regular smokers and lifelong non-smokers. *Journal of Epidemiology and Community health.* 1978. V. 32. P. 303–313.
 44. Rabinowitz M.B., Wetherill G.W., Kopple J.D. Kinetic analysis of lead metabolism in healthy humans. *The Journal of Clinical Investigation.* 1976. V. 58. P. 260–270.
 45. Онищенко Г.Г., Новиков С.М., Рахманин Ю.А., Авалиани С.Л., Буштуева К.А. *Основы оценки риска для здоровья населения при воздействии химических веществ, загрязняющих окружающую среду.* М.: НИИ ЭЧ и ГОС, 2002. 408 с.
 46. *Toxicological profile for Lead.* Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR). Atlanta, GA: U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, 2007.

Материал поступил в редакцию 09.06.2012, опубликован 06.11.2012.