

Имитационное моделирование продолжительности жизни биологических систем

Е.И.СУКАЧ, В.Л.МЕРЕЖА, Т.Я.КАМОРНИКОВА

Введение

Исследование биологических процессов в живой природе представляет собой весьма сложный и трудоёмкий процесс, в котором принимают участие различные специалисты. Эта сложность обусловлена тем, что биологические системы состоят из многочисленных подсистем, законы функционирования и взаимодействия которых изучены недостаточно. Как следствие, использование математических методов для исследований в биологии и медицине зачастую сводится к статистической обработке накопленных эмпирических данных.

В настоящее время благодаря развитию информационных технологий становится доступной обширная статистика, описывающая медико-демографические процессы для различных групп населения. В частности, в сети Internet созданы и ежегодно пополняются базы данных, отображающие миллионы записей статистической медицинской информации. На сервере Всемирной Организации Здоровья [4] представлено множество различных таблиц, включающих ежегодные данные о продолжительности жизни и причинах смерти для различных возрастных групп населения разных стран. Причины смерти идентифицируются в соответствии с международной классификацией заболеваний (ICD-10).

Большой объём и многообразие указанной информации позволяют использовать для исследования закономерностей продолжительности жизни биологических объектов методы математического моделирования. Проведение аналитических расчетов в этой области удаётся лишь в случае упрощенного представления реальных процессов. Более сложное представление биологических систем требует использования методов имитационного моделирования [1].

Одним из перспективных подходов к изучению медико-демографических процессов является представление биологических систем в виде некоторой сложной технической системы, работа которой подчиняется законам теории надёжности [2]. Биологическая система представляется рядом взаимосвязанных подсистем. При достижении подсистемами некоторого критического состояния происходит гибель системы.

В настоящей работе рассматривается имитационная модель, основанная на теории надёжности и предназначенная для изучения основных закономерностей продолжительности жизни.

1. Особенности моделирования биологических систем

В отличие от технических систем, которые собирают из заранее изготовленных и проверенных деталей, биологические системы формируются сами путём самосборки из вновь образующихся и никем не проверяемых элементов (клеток). Особенностью биологических систем является высокая степень миниатюризации составляющих элементов (микроскопические размеры клеток, а также молекулярные размеры информационных носителей – ДНК и РНК), что позволяет создать огромную избыточность по числу элементов. Таким образом, можно предположить, что для живых организмов, в отличие от многих технических систем, надёжность системы обеспечивается не высоким исходным качеством всех элементов, а их огромным числом.

На рис. 1 приведена схема, поясняющая причины возникновения существенных различий между техническими и биологическими системами.

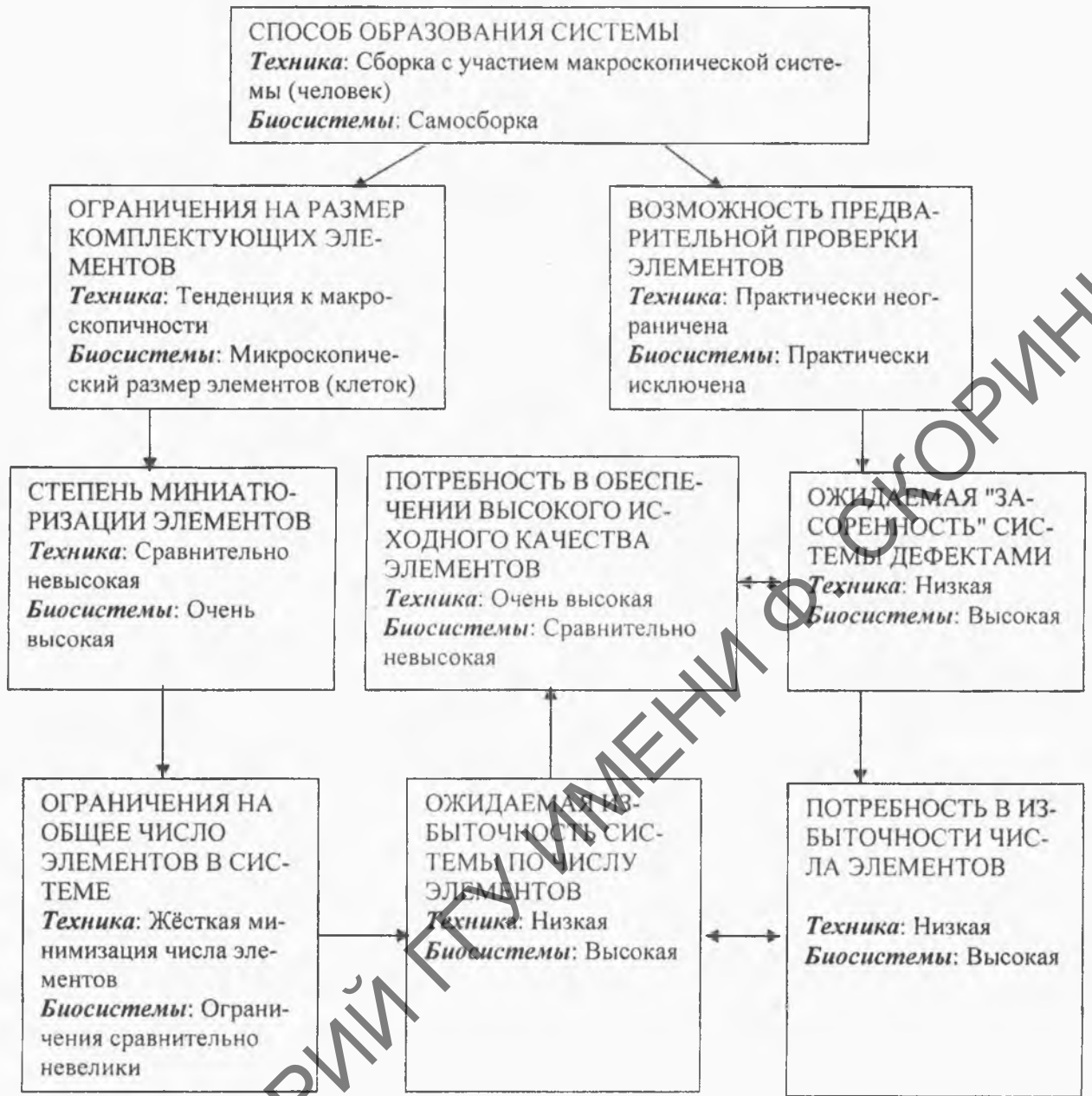


Рис.1. Различия между техническими и биологическими системами.

Принципиальное различие в способе формирования системы (сборка в случае технических систем и самосборка в случае биосистем) приводит к двум важным следствиям. Во-первых, к макроскопичности технических систем по сравнению с биосистемами, поскольку эти системы собираются "сверху" с участием макроскопической системы (человек) и должны быть удобны для эксплуатации той же макроскопической системой (т. е. соизмеримы с человеком). Биосистемы напротив собираются "снизу" из молекул и клеток, что обеспечивает высокую степень миниатюризации составляющих элементов. Во-вторых, при сборке технических устройств под контролем человека возможности предварительной проверки элементов несоизмеримо выше, чем при самосборке биосистем, что должно приводить к более высокой "засоренности" биосистем дефектными элементами. В результате надёжность технических систем может быть обеспечена высоким качеством элементов при жёсткой экономии их числа, а надёжность биосистем наоборот легче обеспечить путём исключительно высокой степени резервирования. Следует также отметить, что в основе индивидуальной непо-

вторимости биосистем может лежать насыщенность системы дефектами, образующими неповторимый узор конкретных повреждений.

С другой стороны, существенно отличаются методы исследования систем. В отличие от технических систем, в которых правила взаимодействия конкретных устройств строго определены, и возможно проведение прямых экспериментов, а также измерение конкретных параметров, в биологии в основном используется метод наблюдения. Это приводит к резко увеличенному периоду исследования и слабой изученности биологических процессов, протекающих в организме.

Указанные выше особенности приводят к необходимости использования моделирования биологических процессов.

2. Теория надежности – методологическая основа описания биологических систем

Важным достоинством математической теории надёжности является то, что она носит самый общий характер и может быть с равным успехом применена для изучения как технических, так и биологических систем. В терминах теории надёжности можно выделить следующие три периода функционирования систем:

– период приработки, называемый также периодом “выжигания” дефектных элементов. Он характеризуется высокой начальной интенсивностью отказов, резко снижающейся со временем. Именно такая же динамика интенсивности смертности наблюдается в начале жизни большинства организмов, включая человека. У человека этот период соответствует возрасту повышенной детской смертности (примерно 0-5 лет) и так же в значительной мере обусловлен преимущественной гибелью ослабленных организмов с врождёнными дефектами;

– период нормальной работы, соответствующий возрасту низкой и приблизительно постоянной интенсивности отказов. Этому периоду соответствует наблюдаемый у всех живых существ период низкой и примерно постоянной интенсивности смертности. Для человека этот период оказывается довольно коротким и кончается слишком рано (10-15 лет);

– период старения, проявляющийся в неуклонном росте интенсивности отказов с возрастом. Этому периоду соответствует период роста интенсивности смертности, который также характерен для большинства живых существ. Для человека период старения находится в пределах примерно от 20 до 100 лет.

Нетрудно заметить, что приведенная возрастная периодизация стадий разрушения живых и неживых систем некоторым образом совпадает. Сходство ещё более усиливается, если учесть, что в самых экстремальных возрастах, существует ещё один период, общий для технических и биологических систем. Этот период насыщения отказов соответствует очень высокой и примерно постоянной интенсивности отказов (смертности). Существование такого периода, очевидно, связано с тем, что в условиях высокой смертности скорость выбраковки дефектных организмов становится соизмеримой со скоростью их накопления, в результате интенсивность смертности становится постоянной. Для человека этот период наблюдается в возрастах, превышающих 100 лет. Обнаруженное внешнее сходство наблюдаемых закономерностей наводит на мысль о возможности существования и определённого внутреннего сходства процессов, ограничивающих время жизни технических и биологических систем.

В дополнение к математической теории надёжности важное значение может иметь опыт эксплуатации и исследования сложных технических систем, поскольку он позволяет выявить основные параметры, существенные для обеспечения работоспособности (жизнеспособности) изучаемых объектов.

Перечислим некоторые из таких параметров:

– устойчивость – важнейшая характеристика системы, состоящая в способности автоматически восстанавливать своё установившееся состояние после внезапного нарушения последнего каким-нибудь внешним или внутренним фактором. Известно, что с возрастом про-

исходит значительное падение устойчивости по отношению к целому ряду возмущающих факторов;

- точность выполнения операций – качество приближения её практического выполнения к заданному (теоретическому) способу. В литературе имеются данные о снижении точности выполнения операций с возрастом организма [3];

- быстродействие – среднестатистическое число операций, выполняемых в единицу времени. Известно, что с возрастом организма быстродействие многих его систем снижается;

- нагрузочная характеристика – параметр, характеризующий связь между величиной нагрузки и ответом системы. С возрастом происходит изменение нагрузочных характеристик многих систем организма.

Выход значений перечисленных параметров за допустимые пределы приводит к отказам. Для биологических систем можно выделить внезапные отказы, когда происходит скачкообразное изменение одного или нескольких основных параметров системы (например, гибель клетки), и постепенные отказы. Постепенный отказ соответствует медленному изменению значений одного или нескольких параметров системы (например, атрофия клетки). Кроме того, возможны отказы независимые и зависимые. Независимые отказы соответствуют отказу элемента системы, не обусловленного повреждением других элементов (травма). Зависимый отказ – это отказ, возникший в результате повреждения или выхода из строя других элементов (смерть от остановки сердца). Поскольку в биологических системах существование одних органов полностью зависит от нормального функционирования других, зависимые отказы имеют очень большое значение. Достаточно даже небольшого восстанавливаемого отказа в одной из систем организма (например, образования тромба в сосуде), чтобы вызвать целый каскад зависимых и невосстанавливаемых отказов всех остальных систем (клиническая смерть). Поэтому большинство биологических систем является избыточным по числу функционирующих элементов. Такое резервирование обеспечивает нормальную работу системы в целом даже при временном отказе большой группы элементов. Однако уменьшение числа элементов с возрастом (снижение резервирования) ведет к резкому снижению надёжности системы и увеличению вероятности смерти.

Таким образом, математическая теория надёжности может служить методологической основой для изучения механизмов, определяющих продолжительность жизни биологических объектов (человека).

3. Имитационная модель продолжительности жизни биологической системы

Имитационная модель продолжительности жизни биологической системы представляет собой множество устройств БЛОК i ($i=1, \dots, k$), каждый из которых имитирует работу одной из подсистем организма. Все устройства между собой связаны в соответствии с матрицей связности СХЕМА размерности $k \times k$. В качестве простейшей реализации рассматривается модель линейной структуры, в которой все блоки (БЛОК i) связаны последовательно. Уровень детализации модели может быть увеличен за счет рассмотрения древовидной структуры модели и увеличения числа блоков (параметр k) с учетом взаимодействия и подчинённости конкретных подсистем.

Каждый отдельный блок БЛОК i включает в себя множество устройств РЕЗЕРВ ij ($j=1, \dots, m$), число которых определяет степень резервирования отдельной подсистемы. Благодаря высокой степени миниатюризации элементов составляющих живой организм возможна высокая степень резервирования, которая задаётся параметром m . Внутри блока все устройства РЕЗЕРВ ij соединены параллельно.

Предполагается, что модель с самого начала насыщена дефектами, то есть исходное состояние биологической системы не считается идеальным. Дефекты каждого блока модели задаются матрицей ДЕФЕКТЫ размерности $k \times m$. Элементы массива определяют вероятность устройства РЕЗЕРВ ij быть работоспособным. В общем случае для определения элементов этого массива используется биномиальное распределение. Для исходного живого ор-

ганизма это распределение усечено слева, поскольку организм, содержащий блок без работоспособных устройств РЕЗЕРВ $_{ij}$ не может быть живым.

На каждом шаге имитационного моделирования происходит накопление дефектов каждым блоком (БЛОК $_i$) модели в соответствии с заданным параметром Q_i ($i=1, \dots, k$) и восстановление работоспособности устройств РЕЗЕРВ $_{ij}$ в соответствии с заданным параметром P_i ($i=1, \dots, k$). В том случае, когда число дефектов блока (в общем случае множества блоков, соединённых по определённым правилам) достигает критического значения, определяемого параметром M_i ($i=1, \dots, k$), имитационный эксперимент заканчивается.

Выходными параметрами модели являются:

- N – вектор номеров блоков (БЛОК $_i$), по которым произошёл останов имитационного эксперимента (гибель биологического объекта);
- V – номер шага имитации (возраст биологического объекта), на котором произошёл останов имитации.

На основании параметра N делается вывод о причинах смерти. Параметр V позволяет определить интенсивности смертности для определённых возрастных групп. Описанная модель аппроксимирует большой объём статистических данных, она полностью параметризована и может быть использована для решения следующих задач:

- подбор структуры и параметров модели оптимально описывающей накопленные статистические данные;
- выявление взаимосвязей между различными причинами смерти и определения степени их влияния на общую продолжительность жизни биологических объектов;
- определение изменения продолжительности жизни в результате проведения мероприятий медицинского и социального характера.

Abstract

The model of a complex biological system is considered. The problems of reliability for the given model are considered.

Литература

1. И.В. Максимей Имитационное моделирование на ЭВМ. М.: Радио и связь, 1989.
2. Р.Барлоу, Ф.Прошан Математическая теория надёжности. М.: Советское радио, 1969.
3. Л.А.Гаврилов, Н.С. Гаврилова Биология продолжительности жизни. М.: Наука, 1991.
4. WHO Statistical Information System (WHOSIS).