

МЕДИКО-ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОГРАММНЫЕ СИМУЛЯТОРЫ: НЕОБХОДИМОСТЬ И ПРОБЛЕМЫ

Р.Д. Григорян, И.И. Дериев, Т.В. Аксенова, А.Н. Лиссов

Институт программных систем Национальной академии наук Украины,
03187, Киев, проспект Академика Глушкова, 40.

Тел.: 044 526 5169; Факс: 044 526 6263.

E-mail: rgrygoryan@gmail.com

В работе проанализированы основные концептуальные и технологические проблемы, возникающие на пути создания специализированных программных симуляторов (СПС), известных под терминами «виртуальный физиологический человек» или «виртуальный пациент». Показано, что СПС могут иметь две сферы применения: 1) в медицинских вузах для совершенствования преподавания физиологии человека; 2) в клинике для повышения точности диагностики и оптимизации лечения нетривиальных болезней. Обосновано, что СПС должна базироваться на количественных математических моделях физиологических систем и процессов. Способ применения СПС – проведение компьютерных имитационных экспериментов (КИЭ) и анализ их результатов. Каждый КИЭ должен осуществляться в соответствии со сценарием, который формируется пользователем посредством интерфейса пользователя (ИП). Желательно, чтобы СПС состояла из двух модулей: жесткого и гибкого. Жесткий модуль реализовывает модели с учетом граничных условий их адекватности. Гибкий модуль описывает как константы, которые доступны для перенастройки посредством ИП, так и параметры, заданием которых формируются сценарии КИЭ. Обосновано, что для этого класса СПС наиболее перспективным будет сочетание компьютерной анимации со стандартными и специальными программами визуализации результатов КИЭ. Рассмотрены проблемы создания СПС для моделирования физиологических реакций энергетической мегасистемы человека на факторы, создающие дефицит энергии в группе клеток. Обсуждаются основные проблемы создания версий СПС для симуляции сценариев коррекции конкретных патологий.

This paper analyzes basic conceptual and technological problems encountered in creation of special software simulators (SSS) known under terms of «*virtual physiological human*» and «*virtual patient*». SSS can have two applications: 1) educational – for better studying of human physiology; 2) clinical – for improving the accuracy of diagnosis and for optimizing of a treatment of non-trivial diseases. It is argued that the SSS should be based on quantitative mathematical models of physiological systems and processes. SSS must provide both execution of computer imitational experiments (CIE) and their results' analysis. Each CIE should be in accordance with the scenario generated by the user interface (UI). It is desirable that the SSS based on two modules: hard and flexible. The hard module implements the model with the boundary conditions of their adequacy. The flexible module governs both models' constants available for modification through UI and parameters specifying scenarios of CIE. It is assumed that most promising class of SSS should combine computer animations with standard and optional programs visualizing CIE's results. Problems arising in development of SSS for modeling of physiological responses of human energy mega system to factors that create an energy deficit in a group of cells are analyzed. Main problems accompanying a versioning of SSS capable to simulate scenarios for the correction of specific pathologies are also discussed.

Введение

Компьютерные программы не только стали составной частью систем управления технологическими процессами, но и вносят значимый вклад в учебный процесс и научные исследования. Каждая из этих предметных областей имеет свою специфику, без учета которой нельзя рассчитывать на создание успешного программного продукта.

Физиология человека является одной из фундаментальных дисциплин, изучаемых в вузах биомедицинской ориентации. Характерной особенностью физиологии как науки является то, что рассматриваются транзиторные процессы в сложных структурно-функциональных системах. Устоявшиеся технологии преподавания этой дисциплины основаны на иллюстрациях в виде схематичных картинок. Этот способ обучения давно уже является анахронизмом. Поэтому во всем мире разрабатываются альтернативные технологии на базе информатики. Подобные подходы являются частным случаем биоинформатики [1]. Цели и задачи разработчиков подобных технологий освещены в [1–4]. Пожалуй, термины «виртуальный физиологический человек» и «виртуальный пациент» достаточно характеризуют область применения программных продуктов. Их ассортимент довольно широк. Часть из них распространяются через Интернет [<http://www.eudat.eu/virtual-physiological-human/>; <http://www.therasim.com/>; <http://www.laerdal.com/doc/86/SimMan>].

Хотя виртуализация медико-физиологических знаний о человеке может осуществляться разными способами, наиболее перспективными являются технологии, базирующиеся на количественных математических моделях организма, его подсистем. Модели позволяют имитировать обширные явления биодинамики человека, а конечный продукт реализовывается в виде специализированных программных симуляторов (СПС) [5–8].

Важной задачей программирования в научных исследованиях становится создание такой исследовательской технологии, которая позволила бы выявлять скрытые внутренние противоречия в предложенных научных концепциях. Хотя симуляторы чаще ассоциируются с обучающими устройствами, в науке модели и СПС нередко становятся единственным инструментом для проверки конкурирующих гипотез. Ярким примером сказанного является симулятор Вселенной, который помог утверждению среди космологов новой концепции темной материи [9]. Хотя ни физиология, ни медицина пока не могут похвастаться подобной иллюстрацией

полезности СПС, уже есть примеры симуляторов, нацеленных на выявление многоуровневых причинных отношений в организме человека [8, 10].

В Институте программных систем НАН Украины в течение ряда лет последовательно разрабатывалась собственная концепция биомедицинских симуляторов для применения в научных исследованиях. Исследования ведутся в рамках долговременного (2012 – 2016 гг.) проекта «Разработка математических моделей и программного комплекса для компьютерной симуляции функционирования системы энергообеспечения в организме человека». Наш подход базируется на энергетической теории обратимой адаптации (ЭТОА) [11]. Теория полагает, что в организме существует пространственно распределенная функциональная система – энергетическая мегасистема (ЭМС). Концепция ЭМС указала новый путь для создания универсальных СПС как для научных исследований, так и для учебного процесса.

Цель сообщения – обосновать необходимость медико-физиологических СПС и обозначить проблемы их создания.

Основные проблемы создания СПС

Анализ международного опыта по разработке и применению «виртуального физиологического человека» в учебном процессе и «виртуального пациента» позволяет сделать ряд полезных обобщений. Во-первых, базовые математические модели являются динамическими и часто комбинируют как обыкновенные дифференциальные уравнения, так и уравнения в частных производных. Во-вторых, модели являются многомасштабными (multiscale). Это касается как пространственного масштаба организации, так и временной шкалы событий (от миллисекунд до дней и месяцев). В пространственном масштабе приветствуются каузальные модели, интегрирующие внутриклеточные процессы с процессами макроскопического масштаба (ткани, система органов, организм). В-третьих, отсутствие достоверных данных о нужных биологических характеристиках вынуждает разработчиков сочетать в одной модели эвристику с эмпирическими данными. Наконец, требования к добротности модели требуют детального описания биологических трансформаций, что создает алгоритмические и вычислительные проблемы. Часть этих проблем уходит на задний план по мере появления более мощных компьютеров и алгоритмов параллельных вычислений.

Применительно к каждой из подтипов СПС перечисленные основные проблемы имеют характерные модификации.

Специфика ориентированных на учебный процесс СПС. Наиболее характерной особенностью СПС учебной ориентации есть то, что зачастую количественный аспект моделирования уступает место качественно. Поэтому предпочтение дается яркой иллюстрации процесса с детальной его анимацией. Такая анимация не нуждается в сложных моделях. Уравнения модели редуцируются вплоть до замены дифференциальных уравнений аппроксимирующими соотношениями. Подобные редукции таят в себе потенциальную опасность извращения естественных биологических закономерностей.

На наш взгляд, во избежание таких извращений, необходимо придерживаться схемы многошагового упрощения. На первом этапе необходимо создать максимально детальную автономную модель и провести ее исследование с целью определения чувствительности модели к огрублению уравнений. После того, как зона относительной нечувствительности модели «прощупана», исходную модель можно постепенно упрощать. Но после каждого такого шага необходимо повторить серию симуляций и сверить их с результатами контрольных симуляций на детальной модели. Наконец, область адекватности редуцированной модели должна быть охарактеризована в инструкции по пользованию СПС.

Поскольку симулируются жизненные функции с разными динамическими характеристиками, в интерфейсе пользователя (ИП) необходим специальный инструмент для конструирования сценариев. Этот конструктор должен иметь элементарные блоки, из которых формируются утвержденные преподавателем стандартные сценарии. ИП также должен предоставлять возможность произвольного конструирования дополнительных сценариев. Хотя программный инструментарий [13], использованный в наших ранних версиях частных СПС [6, 8, 10], уже позволял создавать произвольные сценарии аддитивных входных воздействий на модель, это не исчерпывает функции конструктора. Полагаем, что круг задач этого конструктора будет расширяться по мере внедрения СПС в учебную практику. Возможно, эти задачи породят и специфические проблемы для программистов.

Специфика ориентированных на клинику СПС. Большинство современных программных средств, применяемых в клинике, являются частью некоего медицинского прибора. Программы обрабатывают данные непосредственных измерений и формируют новую информацию в соответствии с внутренним жестким алгоритмом. Этот алгоритм может быть сравнительно простым (например, для вычисления среднего артериального давления на основе измеренных пиковых значений), или довольно сложным (например, алгоритмы, используемые в функциональных магнитно-резонансных томографах). Но даже в последнем примере программа не должна адаптироваться к конкретному пациенту, так как алгоритм универсален. К сожалению, несмотря на многолетние усилия в рамках международной программы “Physiome” [2,3], пока нет технологий для идентификации сложных, многоуровневых математических моделей по результатам непосредственных измерений пациента.

Принципиально иная ситуация складывается для клинического применения СПС. Полагаем, что единственная роль, которую СПС могут играть в клинике – это быть консультантом врача. При диагностике нетривиальных заболеваний врач может использовать СПС для симуляции нескольких альтернативных гипотез и выбора из них наиболее вероятной. Вспомогательная роль СПС в этом случае состоит в том, что симуляция позволяет смотреть на картину заболевания с нескольких ракурсов. При этом врач может получать расчетные значения некоторых из важных (но не измеряемых) характеристик жизнедеятельности. Он также может симулировать разные сценарии развития патологии, что важно как для постановки диагноза, так и при выборе терапии.

Оптимизация терапии тесно связана с механизмами фармакокинетики. Но зачастую представления о реальных механизмах фармакологического вмешательства весьма условны. Поэтому во всем мире поощряются математические модели, которые достаточно детально описывают биохимические цепи и трансформации. Лишь основанные на таких моделях СПС реально помогут врачу при поиске оптимальной схемы фармакологической терапии. Но даже в этом случае, СПС продолжает оставаться консультантом, а решение принимает медик.

Любая информационная технология основывается на информационной модели программируемых процессов. В аспекте биоинформатики, клиническое применение СПС упирается в две фундаментальные проблемы. Первая из них касается создания базовых адекватных математических моделей патологических трансформаций в сложном, многомасштабном организме. Острота этой проблемы ярче проявляется на фоне того, что сама физиологическая наука еще приближенно представляет закономерности функционирования здорового организма. Вторая фундаментальная проблема – это организация компьютерных вычислений для симуляции биологических процессов. В идеале, желательна симуляция, опережающая естественный ход событий. Но в большинстве случаев даже симуляция в естественном масштабе времени требует дорогостоящих суперкомпьютеров.

Новые возможности нашей программной технологии: модификация моделей. Основные сведения о программной технологии описаны в наших публикациях [6, 8, 10, 13]. В ранних разработках ограничения на модификацию моделей пользователем были обязательным требованием технического задания на разработку СПС. Отчасти это было обусловлено тем, что биологи и медики в большинстве своем не могут свободно оперировать с математическим аппаратом, использованным при построении моделей. Другая причина этого ограничения состояла в том, что нет универсальных подходов для формального описания граничных условий адекватности моделей. Иначе говоря, пользовательское вмешательство в структуру моделей рассматривалось как потенциальная опасность компрометации технологии СПС.

Со временем, в связи с появлением СПС учебной ориентации, мы смягчили нашу политику в этом вопросе. Полагаем, что для определенной группы опытных пользователей (например, преподавателей) можно включить в СПС возможность создания моделей посредством ИП. Ответственность за последствия использования этой возможности лежит на пользователе. Мы лишь должны обезопасить СПС от необратимых поломок, для чего вводится специальная функция восстановления первоначальных моделей.

Для создания моделей непосредственно физиологом-исследователем без помощи программиста технология была расширена независимым модулем создания и компиляции моделей, позволяющим динамически создавать .dll-файлы моделей, используемые системой. Поскольку поддерживаются только модели, представленные в виде .dll, реализующих интерфейс IModel, данный модуль ориентирован на понятное пользователю добавление и редактирование соответствующих свойств и методов. Модуль открывается из главного меню главного окна программы.

Главное окно модуля создания моделей (рис. 1) можно разделить на 6 частей:

1. Титульная часть – показывает название модели, а также текущую операцию (создание новой модели либо редактирование существующей);
2. Лента панели инструментов – содержит системное меню, позволяющее открывать и сохранять модели, просматривать сгенерированный программный код и компилировать модели в .dll-файл, готовый к использованию;
3. Левая панель – содержит свойства данной модели, такие как имя, описание, имя файла для компиляции;
4. Информационная панель – содержит детальную инструкцию для ввода уравнений модели;
5. Центральная часть – служит для ввода уравнений модели в виде текста. Допускается использование как дифференциальных, так и недифференциальных уравнений, при этом дифференциальные уравнения должны быть приведены к расчетной формуле метода Эйлера. В уравнениях допускается использовать все переменные и значения данной модели, численные константы, а также элементарные функции;
6. Правая панель – содержит таблицы для управления параметрами (закладка Parameters) и значениями (закладка Values) данной модели.

После задания всех свойств модели, имеется возможность просмотра сгенерированного VB.Net кода (рис. 2), а также валидации корректности введенных уравнений. Как показано на рисунке, вся необходимая служебная информация добавлена в код без участия пользователя, что и позволяет создавать программные модели неспециалистам в программировании.

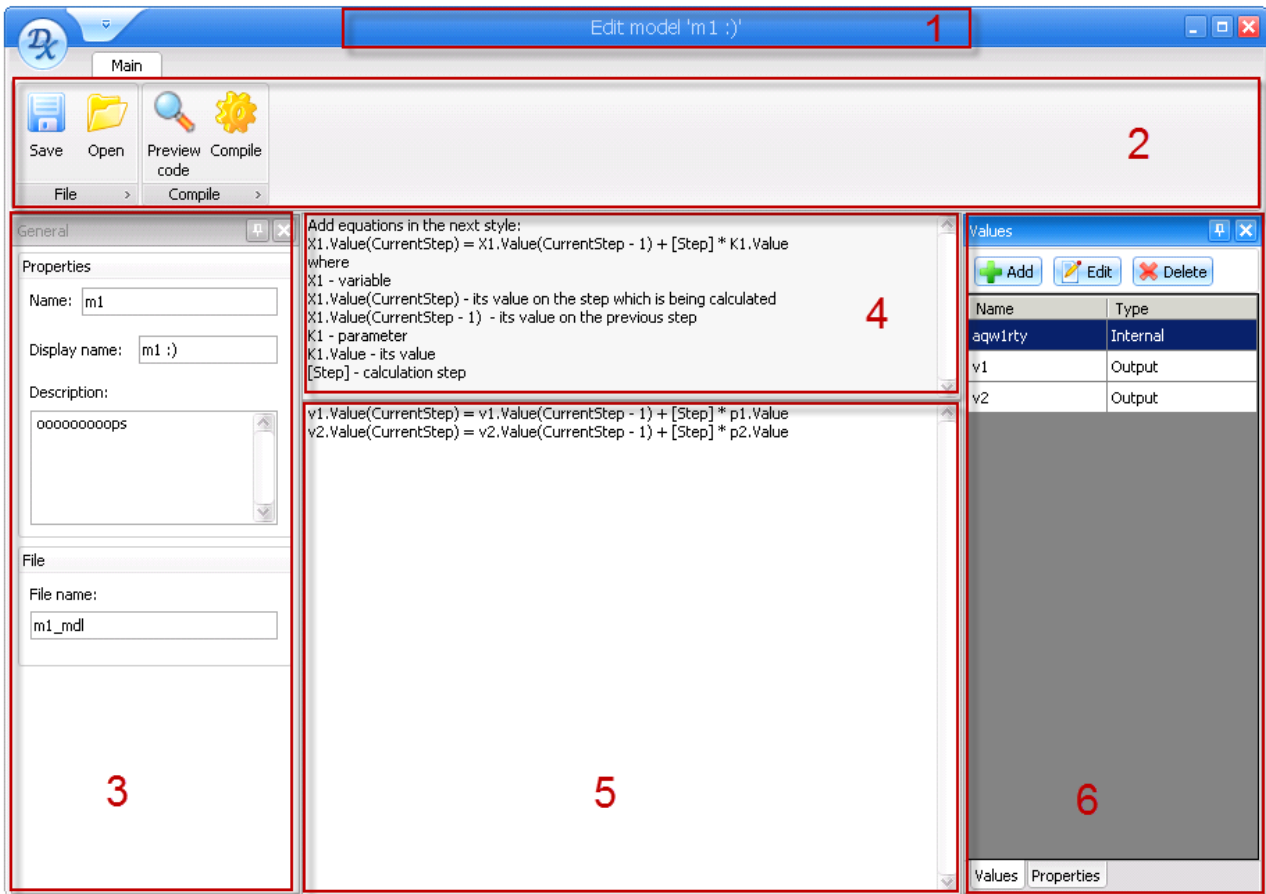


Рис. 1. Главное окно модуля создания моделей (пояснения в тексте)

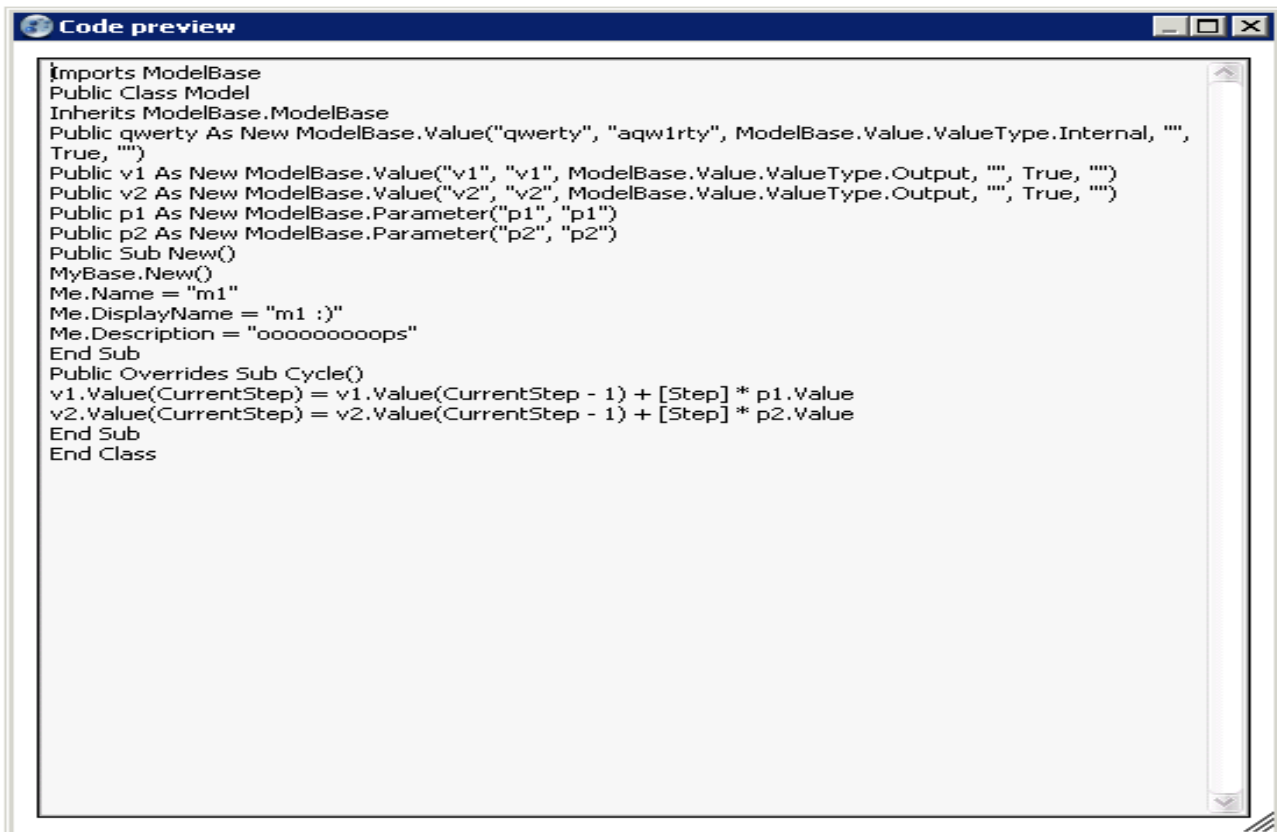


Рис. 2. Окно просмотра сгенерированного программного кода

Финальным этапом создания модели является компиляция .dll-файла, для чего используется системная библиотека System.CodeDom.Compiler. Необходимые для успешной компиляции библиотеки system.dll и ModelBase.dll подключаются автоматически, результат сохраняется в заданном в свойствах модели файле. По окончании компиляции сгенерированный файл может быть использован для проведения вычислений.

Анализ нерешенных проблем и путей преодоления некоторых из них

Хотя идеология международного долговременного проекта “Physiome” [2, 3] основана на концепции создания многомасштабных моделей (multiscale modeling), до сих пор именно многомасштабность моделей остается наиболее слабым местом этого проекта. Разработаны неплохие модели, каждая из которых описывает один уровень организации жизненных процессов (генетический, молекулярно-биологический, клеточный, органнй). Но попытки интеграции двух и более уровней и выхода на уровень целостного организма еще не увенчались успехом. На наш взгляд, причина сложившегося положения не в последнюю очередь кроется в том, что идеология “Physiome” не совместима с современными биомедицинскими концепциями здоровья и заболеваний. Эти концепции являются обобщением наблюдательных данных, преимущественно накопленных в процессе медицинских исследований. Как ни парадоксально, но у медиков есть огромное количество нозологических единиц для обозначения конкретного симптомокомплекса, но нет общепринятого определения здоровья. В результате нет глубинного понимания механизмов функционирования целостного организма, его составных звеньев. Также неясны закономерности кратковременного реагирования и долговременного адаптивного существования разных структурно-функциональных единиц организма в естественных условиях вариаций физико-химических характеристик внешней и внутренних сред. Без понимания этих закономерностей нельзя понять иерархию целей клетки, конкретного органа, их функционально интегрированных групп, наконец – всего организма. Некий выход из сложившегося тупика возможен на базе упомянутой выше ЭТОА [5, 11].

Ключевым утверждением ЭТОА является то, что режимы функционирования разноуровневых физиологических регуляторов обеспечения гомеостаза детерминируются энергетическими процессами в клетках [11]. Для экспериментального доказательства ЭТОА требуется одновременное измерение огромного количества показателей функционирования клеток, их популяций, органов, а также систем органов. Пожалуй, на такое будут способны только будущие медицинские нанотехнологии. Пока же необходимо идеи ЭТОА довести до адресатов. Для этого годятся как традиционный путь научных публикаций, так и использование потенциальных возможностей биоинформатики. Определенный прогресс в распространении идей ЭТОА просматривается на основе проектирования СПС, способных симулировать наиболее существенные эффекты функционирования ЭМС в условиях физиологической нормы. На наш взгляд, такие СПС станут платформой для последующей разработки СПС, ориентированных на клиническое применение. Чтобы наши читатели, в массе своей непрофессионалы в физиологии и медицине, поняли суть нового подхода, коротко изложим ЭТОА.

Сведения из физиологии. Естественные физико-химические и биотические деструктивные силы спорадически разрушают макромолекулы, являющиеся основой биологической формы материи. Единственный способ продления существования биополимеров – это их адекватная репарация [11, 12]. Для этого необходима энергия.

В организмах источником энергии являются макроэрги, гидролитическое расщепление которых высвобождает энергию химической связи. Наиболее важным из макроэргических соединений является молекула АТФ. В аэробных клетках АТФ синтезируется двумя способами и в разных местах. В цитоплазме происходит анаэробный гликолиз: одна молекула глюкозы взаимодействует с двумя молекулами аденозиндифосфата (АДФ) и неорганического фосфора, производя по две молекулы АТФ, молочной кислоты и воды. Синтез АТФ в митохондриях осуществляется путем окислительного фосфорилирования молекул АДФ и H_3PO_4 . При этом производится 32 молекулы АТФ. Отсюда видно, что митохондрии, количество которых в каждой клетке переменное и может достигать от сотен до тысяч, являются главными поставщиками энергии для выполнения биологических работ. Но клетка не имеет значительных запасов АТФ: они синтезируются по мере их использования. Баланс между средними скоростями синтеза (v_s) и расхода (v_u) молекул АТФ является необходимым условием здоровья.

Проблема в том, что v_u является стохастической переменной. До сих пор не совсем ясны механизмы поддержания приблизительного равенства $v_u \approx v_s$ в каждой клетке организма человека. Между тем, значительное количество исподволь развивающихся болезней, отнесенных к классу болезней адаптации и возраста, начинаются с хронического дефицита АТФ [11, 14–16]. Гипоксия [14] и/или гипогликемия [16], нарушения окислительно-восстановительных процессов в митохондриях [17, 18] ведут к недостатку АТФ, к стагнации метаболизма клетки и к ослаблению ее реагирования на экзогенные и эндогенные перемены. В цикле работ [9, 11–14] нами обосновывалось две идеи:

1) ведущая роль в установлении долговременного баланса между v_s и v_u принадлежит митохондриям клетки;

2) ЭМС ускоряет процесс наращивания митохондриального аппарата клеток, испытывающих хронический дефицит энергии. Мы акцентируем внимание на закономерностях взаимодействия ЭМС с внутриклеточными механизмами борьбы с дефицитом энергии, так как они являются ключевыми в разработке инновационных технологий диагностики и лечения подобных патологий.

В статике v_s определяется суммарной площадью (S_m) внутренних мембран митохондрий клетки. При продолжительном существовании неравенства $v_u > v_s$ в цитоплазме накапливаются метаболиты, которые активируют отрицательные обратные связи в клетке [15]. В норме итогом работы этих автономных регуляторов является минимизация (в идеале – устранение) нехватки АТФ путем гипертрофии и/или пролиферации митохондрий. Хотя функционирование основных компонентов ЭМС достаточно изучено, динамика их взаимодействия не совсем ясна.

В условиях стохастических колебаний v_u , приблизительное равенство $v_u \approx v_s$ возможно лишь при условии, что существуют специальные регуляторы, адекватно изменяющие v_s . Это фундаментальное положение требует, чтобы расходуемые материалы в нужном темпе поступали в клетку, независимо от ее локализации в теле. Первичными расходными материалами для синтеза АТФ в митохондриях являются углеводы (прежде всего глюкоза крови) и кислород. Следовательно, в зависимости от продолжительности состояния $v_u > v_s$, обеспечение $v_u \approx v_s$ может сводиться к решению одной из двух задач. Первая возникает при кратковременной нехватке АТФ. Для ускоренного синтеза дополнительных молекул АТФ в митохондриях необходимо и достаточно увеличить доставку в клетку кислорода и глюкозы без изменений S_m . Вторая задача возникает при продолжительном существовании дефицита кислорода и/или глюкозы. Решение этой задачи сложнее, поскольку требуется дополнительное наращивание S_m . А это уже связано с материальным обеспечением биосинтеза митохондрий.

Чтобы принципы построения концептуальной модели ЭМС были понятны, обозначим функциональную роль каждого из ингредиентов в производстве АТФ в виртуальной аэробной клетке. Для аэробного синтеза АТФ необходимы следующие ингредиенты: пируват, кислород, неорганический фосфор, а также ряд промежуточных химикатов цикла Кребса, играющих роль регуляторов скорости окислительного фосфорилирования [15]. Пируват получается из углеводов, жиров, жирных кислот. Для нашей формализации наиболее интересна глюкоза, поскольку ее концентрация в крови переменна. На эту концентрацию влияют поступления в организм углеводов извне и интенсивность расхода АТФ. Поскольку углеводы поступают в организм нерегулярно, скачки глюкозы в крови сглаживаются регуляторной системой гомеостаза глюкозы (СГГ). Она имеет несколько рычагов управления:

- 1) изменение количества инсулина, секретируемого бета-клетками поджелудочной железы;
- 2) превращение избытка глюкозы в гликоген;
- 3) компенсация недостатка глюкозы ее обратным синтезом из гликогена;
- 4) управление скоростью вывода глюкозы с мочой.

Для синтеза новых митохондрий или наращивания их мембран нужны дополнительные химикаты. Их ассортимент и концентрация в крови обеспечивается системой пищеварения.

Степень насыщения артериальной крови кислородом зависит от количества гемоглобина (транспортное средство для переноса кислорода и углекислого газа), от интенсивности газообмена в легких, от кровотока, который прямо пропорционален артериальному давлению и обратно пропорционален сопротивлению сосудов. Перечисленные характеристики меняются во времени, поэтому количество АТФ также будет меняться во времени. Так как v_u имеет стохастическую динамику, возможен дефицит АТФ, устранение которого требует увеличения S_m . Интенсивность прироста S_m (следовательно, и количества АТФ) будет определяться набором перечисленных переменных. $\{x_1(t), x_2(t), x_3(t), y_1(t), y_2(t), z_1(t)$ Для симуляции основных процессов поддержания клеточного энергетического баланса необходимо создать адекватный исследовательский инструмент в виде СПС изучаемых процессов. Концептуальной основой такого СПС является ЭМС, схематически изображенная на рис. 3.

ЭМС иллюстрирует основные частные функциональные системы (ЧФС), интегрированные в ЭМС для минимизации энергетического дефицита в группе клеток. На этом рисунке все клетки тела условно представлены в виде двух виртуальных клеток ВНК и ВКЭД. ВНК символизирует клетки, не испытывающие нехватку АТФ, а ВКЭД наоборот – испытывающие энергетический дефицит. Полагается, что ВНК не участвуют в управлении ЧФС. Они подвластны как хорошо известным из физиологии регуляторным агентам, так и неким химическим соединениям, покидающих ВКЭД.

Соотношение клеток, входящих в состав ВНК или ВКЭД переменное и зависит от множества внутриклеточных и внеклеточных факторов. При кратковременном и умеренном дефиците АТФ в клетках локальной ткани расширение ее сосудов (локальная вазодилатация) может быть достаточным для восстановления энергетического баланса. При локальной, но хронической нехватке АТФ дополнительно активируется механизм ангиогенеза, формирующие дополнительные артериолы и капилляры. Однако, если дефицит АТФ охватывает клетки значительного региона или доходит до масштаба целого организма, для восстановления балан-

са енергии постепенно увеличивается S_m . Для этого нужно увеличить приток строительных материалов, глюкозы и кислорода к зоне ВКЭД.

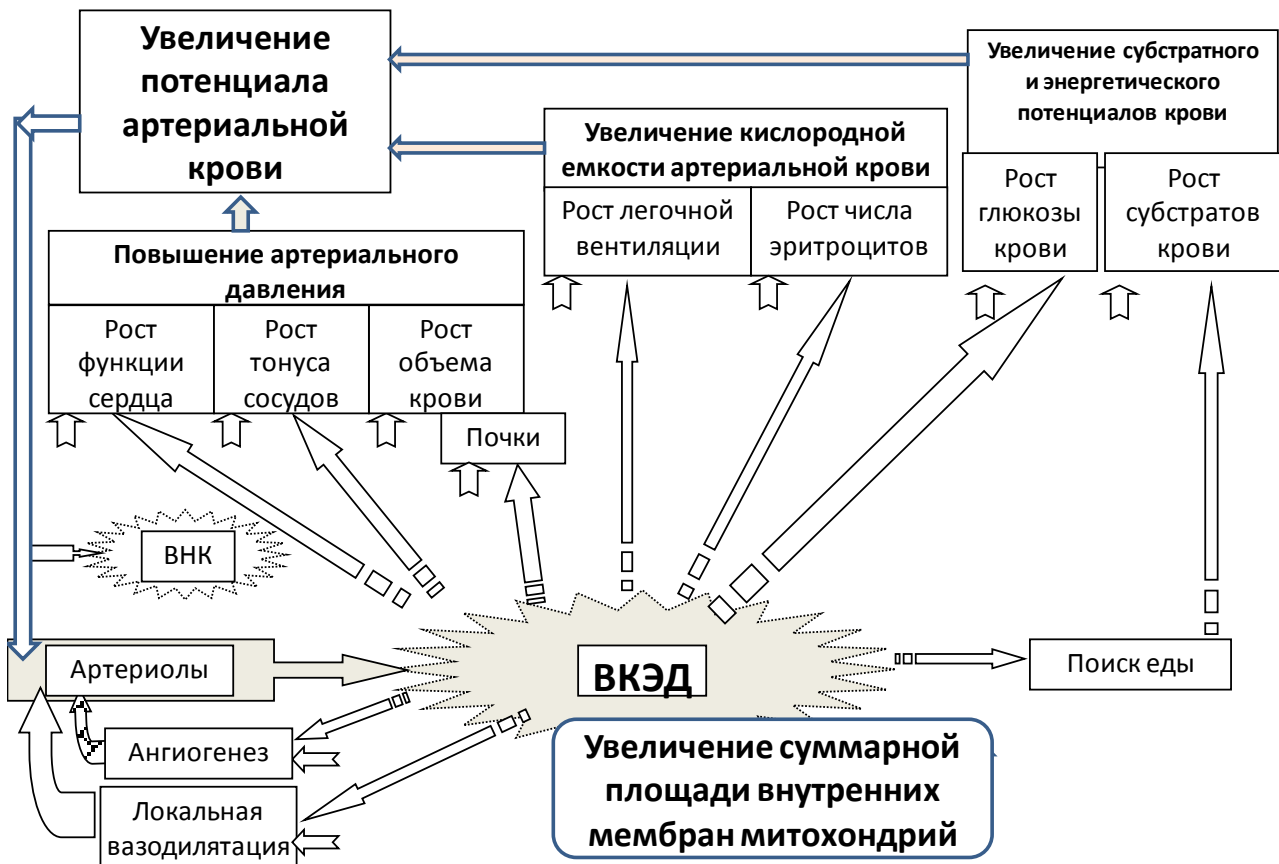


Рис. 3. Концептуальная схема структуры и функционирования ЭМС человека (объяснения в тексте)

Требуемый прирост независимо могут обеспечивать три блока ЧФС. Эти блоки имеют неодинаковую эффективность и быстродействие. Наиболее быстрый эффект обеспечивает тот блок ЧФС, который повышает артериальное давление. Сравнимый с этим эффект достигается увеличением кислородной емкости артериальной крови. Но без роста притока углеводов (глюкозы) эти эффекты преходящие. На больших отрезках времени борьба с дефицитом энергии затрагивает обмен веществ и побуждает к поведенческим реакциям для поиска пищи.

Хотя каждый из программных симуляторов, описанных в [6–8, 10] является автономным модулем, они разрабатывались в свете ЭТОА, поэтому мы собираемся интегрировать эти модули в единый СПС в соответствии со схемой рис. 3. Важно заметить, что концепция ЭМС впервые свела к единой основе флуктуации и долговременные физиологические тренды [9, 10]. Поэтому, создание СПС на базе ЭМС должно способствовать как более глубокому пониманию закономерностей физиологии здорового организма, так и повышению эффективности врачебных технологий профилактики, диагностики и лечения нетривиальных заболеваний.

Выводы

Специализированные программные симуляторы (СПС), интегрирующие в себе как передовые физиологические и медицинские знания, так и современные информационные технологии, являются необходимым дополнением к традиционному арсеналу преподавателя, врача и физиолога-исследователя. Основой СПС должны быть количественные математические модели биологических систем и процессов. С развитием вычислительной мощности компьютеров область применения медико-физиологических СПС будет неуклонно расширяться. Поэтому осознание преимуществ, недостатков и возможных путей усовершенствования таких СПС является первым шагом на пути их успешного применения. Отдельный СПС может быть ориентирован как на симуляцию конкретных функций организма, так и на применение либо в учебном процессе, либо в исследовательской деятельности. Для оправдания более широкого термина «виртуальный пациент» необходимо создать батарею СПС. Но даже в этом случае батарея будет покрывать лишь некий сектор биомедицинских задач.

1. Григорян Р.Д. Концепция виртуального организма в биоинформатике // Проблемы програмування. – 2007. – № 2. – С. 140–150.

2. *Bassingthwaight J.B.* Strategies for the Physiome Project. // *Annals of Biomedical Engineering*. – 2000. – №28. – P. 1043–1058.
3. *Kohl P, Noble D.* Systems biology and the virtual physiological human // *Mol Syst Biol*. –2009. – 5. – P. 292–299.
4. *Clapworthy G., Viceconti M., Coveney P.V., Kohl P.* The virtual physiological human: building a framework for computational biomedicine I. Editorial // *Philosophical Transactions of the Royal Society*. –2008. –366. – P. 2975–2978.
5. *Григорян Р.Д.* Биодинамика и модели энергетического стресса. Киев, Ин-т программных систем Нац. акад. наук України. – 2009. – 331с.
6. *Григорян Р.Д., Аксьонова Т.В., Маркевич Р.В., Дериев И.И.* Программный симулятор поджелудочной железы. // *Проблемы програмування*. – 2013. – № 1. – С. 100–106.
7. *Григорян Р.Д., Лябах Е.Г., Лиссов П.Н., Дериев И.И., Аксенова Т.В.* Моделирование энергетической мегасистемы человека // *Кибернетика и вычислительная техника*. – 2013. – Вып. 174 – С. 90–98.
8. *Григорян Р.Д., Аксенова Т.В., Дериев И.И.* Программный симулятор реакций аэробной клетки на дисбаланс энергии // *Проблемы програмування*. – 2014. – № 1. – С. 90–98.
9. *Trimble V.* Existence and nature of dark matter in the universe // *Annual Review of Astronomy and Astrophysics*. – 1987. –Vol.25. – P. 425–472.
10. *Григорян Р.Д., Лиссов П.Н., Аксенова Т.В., Мороз А.Г.* Специализированный программно-моделирующий комплекс «PhysiolResp» // *Проблемы програмування*, – 2009р. – №2. – С.140-150.
11. *Grygoryan R.D.* The Energy Basis of Reversible Adaptation. – 2012. Nova Science, New York, USA, 250p.
12. *Grygoryan R.D., Lyabakh K.G.* The cornerstones of Individual Adaptation to Environmental Shifts. In: Daniels J.A. (Ed.). *Advances in Environmental Research*. Nova Science, New York, USA. – 2012. – 20. – P. 39–66.
13. *Аксенова Т.В.* Програма технологія для проведення імітаційних експериментів з математичними моделями фізіологічних систем. // *Проблемы програмування*. – 2012. – № 1. – С. 110–120.
14. *Григорян Р.Д.* Энергетическая концепция артериального давления. // *Доповіді Нац. акад. наук України*. – 2011. – №7. – С. 148–155.
15. *Michiels C.* Physiological and Pathological Responses to Hypoxia. // *Am J Pathol*. – 2004. – №164. – P. 1875–1882.
16. *Stingl H., Schmedl W.J., Krssak M., Bernroider E., Bischof M.G., Lahousen T., Pacini G., Roden M.* Reduction of hepatic glycogen synthesis and breakdown in patients with agenesis of the dorsal pancreas. // *J Clin Endocrinol Metab*. – 2002. – № 87. – P. 4678–4685.
17. *Salabei J.K., Hill B.G.* Mitochondrial Fission Induced by Platelet-Derived Growth Factor Regulates Vascular Smooth Muscle Cell Bioenergetics and Cell Proliferation // *Redox Biology*. –2013. – 1. – P. 542-551.
18. *Chang J.C., Liu K.H., Chuang C.S. et al.* Treatment of human cells derived from MERRF syndrome by peptide-mediated mitochondrial delivery // *Cytotherapy*. –2013. –15. – P.1580-1596.