УДК 577.3

А. В. Колесников, асист., **Л. М. Карпов**, д-р біол. наук, проф.,
Одеський національний університет ім. І. І. Мечникова,
кафедра фізіології людини і тварин,
вул. Дворянська, 2, Одеса, 65026, Україна

ЗАСТОСУВАННЯ ТЕОРЕТИКО-ІГРОВОГО ПІДХОДУ ДО ЗАДАЧІ ФОРМУВАННЯ ПАТОЛОГІЧНОГО РЕЖИМУ БІОСИСТЕМИ

Розглядаються методи побудови математичної моделі взаємодії клітин і клітинних популяцій за допомогою теорії ігор. Клітини розглядаються як автономні активні елементи, динаміка яких відповідає пошуку індивідуального оптимуму стану. Погоджене наближення до оптимуму зіставляється з нормальним режимом функціонування, а неузгоджене — з різними динамічними формами патології.

Ключові слова: норма, патологія, моделювання, теорія ігор.

Одним із прийомів дослідження біологічних систем є застосування теорії оптимальних процесів до їхніх моделей [I]. Багато динамічних властивостей клітин багатоклітинних організмів характеризується автономністю. З погляду теорії оптимальних процесів це означає, що кожній клітині властивий процес оптимізації її власного стану. Це твердження складає зміст цитоетологічного підходу [2]. Якщо послідовно застосовувати цей підхід за дослідження багатоклітинної системи (наприклад, нервової), то виявиться, що найбільш придатний математичний апарат моделювання відноситься до теорії ігор (наприклад, диференціальних), тому що кожна клітина адаптується до стану зовнішнього середовища, яке змінюється індивідуально відповідно до власної цільової функції. Цілісне поводження ансамблів клітин чи тканин організму в цьому випадку виникає за умови, що наближення до оптимального стану в клітинах відбувається узгоджено. Якщо ж одна група клітин оптимізує свій стан "за рахунок іншої", то функціонування досліджуваної підсистеми і всього організму буде ускладнюватися. Можна припустити, що це може бути причиною патологічних процесів. Метою даної роботи було дослідження можливості залучення математичного апарату теорії ігор до формалізації цих інтуїтивних припущень та вивчення методу побудови математичної моделі нормальних та патологічних динамічних процесів у біосистемі за допомогою ігрового підходу.

Результати і їх обговорення

Розглянемо клас ігор, що уявляється одним із перспективних для дослідження динамічної поведінки багатоклітинних систем, — безкоаліційні ігри. У нервовій системі надзвичайно поширена кооперативна взаємодія (наприклад, у нейронних ансамблях), однак вона виникає, виходячи з розглянутих припущень, як вторинний ефект. Первинним уявляється індивідуальність клітинної динаміки. Крім того, слід взяти до уваги ще одне припущення, характерне для більшості теоретичних нейронаук — між нейронами немає змагальної взаємодії метаболічного характеру (конкуренції за глюкозу, амінокислоти, іони та ін. у зв'язку з встановленням стаціонарних зовнішніх концентрацій). Усі метаболічні процеси розглядаються як "достатні", тобто вони передбачаються нелімітуючими. Гомеостаз розглянутого типу часто пов'язується з іншими клітинами нервової системи (не нейронами) — різноманітними клітинами глії та епендими. Ці припущення достатньо виправдані в нормі і за невеликих відхилень від неї. У той же час при глибоких патологічних процесах (ішемія мозку, тривала асфіксія, гіпоглікемія та ін.) починає позначатися "змагання за паливо і кисень". Умовною межею коректності розглянутого модельного припущення є, наприклад, поріг зростання інтенсивності гліколізу (амплітуди гліколітичних ритмів).

Погодженість наближення до оптимуму зв'яжемо з наявністю рівноваги за Нешем [3]. Припустимо, що у кожної клітини (чи підсистеми однієї клітини) є еволюційно відпрацьований набір стратегій поводження. Так, у випадку нейронів це можуть бути властивості імпульсного потоку на виході, у випадку секреторних клітин — параметри секреторного процесу. Поведінку кожного клітинного елемента (моделі клітини) можна передбачити за допомогою оптимізаційного підходу. Оптимізації піддаються "функції виграшу" $u_i\left(x_i, \hat{x}_i\right)$, що залежать від власної стратегії x_i і стратегій всіх інших елементів системи $x_{\hat{i}}$. Стан **X** називається рівновагою за Нешем, якщо виконується

$$\forall i \in N \forall y_i \in X_i \qquad u_i\left(y_i, x_{\hat{i}}\right) \leq u_i\left(x_i . x_{\hat{i}}\right). \tag{1}$$

Тут і далі ***Xi*** — набір стратегій i-го гравця. Це визначення означає, що довільний вибір стратегій, відмінних від рівноважних (i-тий гравець може вибрати стратегію y_i цього типу), зменшує виграш будь-якого учасника. Важливо відзначити, що рівновага може бути досягнута в результаті динамічного процесу, за якого відхилення стратегії кожного гравця від оптимальної за Нешем мінімізується. Це, наприклад, відома в теорії ігор [3] процедура намацування за Курно, у якій кожен гравець максимізує свій виграш, припускаючи фіксованими стратегії інших гравців. Контакти гравців у цьому випадку зводяться до спільного спостереження стратегій. Якщо позначити, згідно [3], через $\boldsymbol{BR}_i$ графік відображення найкращих відповідей i-го гравця, тобто

$$\left(x_i, x_{\hat{i}}\right) \in BR_i \Leftrightarrow u_i\left(x_i, x_{\hat{i}}\right) = \sup_{y_i \in X_i} u_i\left(y_i, x_{\hat{i}}\right), \tag{2}$$

то процес одночасного намацування за Курно задається різницевим рівнянням

$$x_i^t = r_i\left(x_{\hat{i}}^{t-1}\right). \tag{3}$$

Тут $r_i\left(x_{\hat{i}}\right)$ — єдина стратегія найкращої відповіді i-го гравця, тобто для усіх $i \in N$, де N — множина гравців, і для усіх $x_{\hat{i}} \in X_{\hat{i}}$ існує єдина функція, така, що $\left(r_i\left(x_{\hat{i}}\right), x_{\hat{i}}\right) \in BR_i$. Процес намацування за Курно у неперервному часі задається диференціальним рівнянням

$$\frac{dx_i}{dt} = \varphi\left(r_i\left(x_{\hat{i}}\right) - x_i\right). \tag{4}$$

Тут $\varphi(x)$ — дійсна функція на R і $\varphi(0) = 0$, $\varphi'(t) > 0$, $t \in R$.

Умови стійкості рівноваги за Нешем зводяться, таким чином, до умов стійкості рівноваг різницевого (3) чи диференціального (4) рівнянь, а його глобальна асимптотична стійкість гарантує збіжність до нього процедури намацування за Курно.

Двовимірна процедура намацування в дискретному варіанті має ясний геометричний зміст. Нехай $\mathbf{BR}_1$ і $\mathbf{BR}_2$ — графіки відображень найкращих відповідей першого і другого гравця. Різницеве рівняння виду (3) дозволяє побудувати аналог діаграм Кенігса — Ламерея. Приклад такої діаграми для випадку асимптотичної стійкості рівноваги за Нешем наведений на рис. 1.

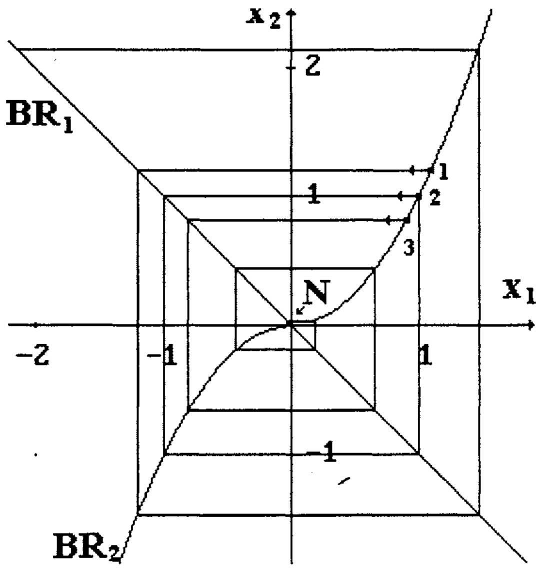

Рис. 1. Діаграма процедури намацування за Курно для різних початкових станів 1, 2, 3. $\mathbf{X}_1$ та $\mathbf{X}_2$ — стратегії, $\mathbf{BR}_1$ та $\mathbf{BR}_2$ — графіки відображень найкращих відповідей першого і другого гравця відповідно, $\mathbf{N}$ — рівновага за Нешем

Площа, оточена одним циклом, відповідає динамічній свободі кожного з гравців, тобто фактично числу стратегій, доступних кожному з них. Геометричне зображення свідчить про можливість погодженого наближення двох груп взаємодіючих елементів до оптимального стану тільки при досить малому відхиленні від нього (точка 3 на рис. 1). Якщо відхилення велике (точка 1 на рис. 1), "конфлікт розростається".

Інше динамічне поводження може приводити до стану, за якого рівновага за Нешем є нестійкою. Якщо мова йде про "гравців" простої природи, що можуть взаємодіяти тільки за допомогою процедури намацування (клітини і їх популяції відносяться до цього типу), у системі виникає режим надлишкової витрати ресурсів, що є асимптотичне стійким (рис. 2). Другий випадок відповідає патологічному режиму, його можна, зокрема, зіставити з аутоімунним захворюванням, тому що значного загострення конфлікту між елементами — гравцями не настає. Динамічне поводження біологічної системи з погляду процедури намацування уявляється в такий спосіб. Нехай її математичну модель вдається побудувати так, щоб вона зводилася до однієї з розглянутих форм. Якщо система знаходиться в стані, близькому до норми, то у ній повинно виникнути погоджене поводження елементів, тобто вона буде мати асимптотичне стійкий стан рівноваги, що відповідає рівновазі за Нешем.

Навпаки, у випадку патологічних станів рівновага буде асимптотичне нестійка. Всередині зони гомеостазу його може оточувати, наприклад, асимптотичне стійкий граничний цикл.

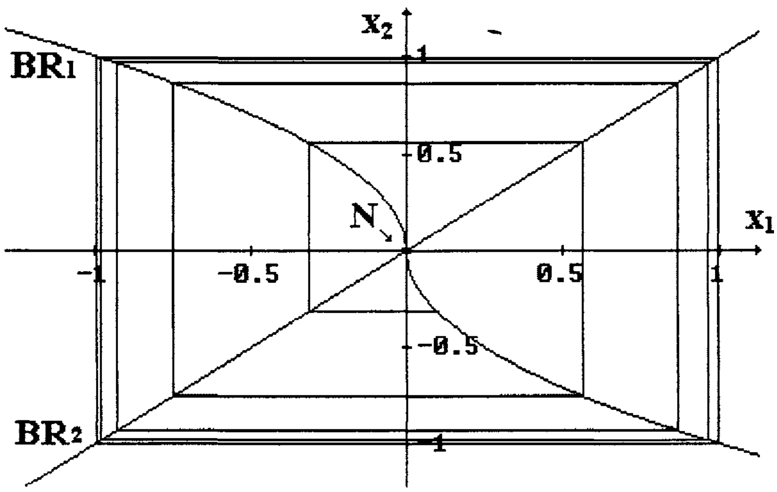

Рис. 2. Процедура намацування за Курно у випадку асимптотичне стійкого режиму, що оточує рівновагу за Нешем N нестійкого характеру

У цьому випадку процесу нормалізації відповідає його стиск (зменшення амплітуди коливань) із наступною зворотною біфуркацією

Хопфа — перехід до норми. Це відповідає принципу найменшої взаємодії [4] — у нормі енергетичні й інші внутрішні ресурси багатоклітинного організму не затрачуються на пошукову процедуру, що відповідає (3) чи (4). Відбувається швидке встановлення рівноважного результату взаємодії. У патологічних режимах цей принцип може порушуватися і біосистема, виснажуючи свої ресурси, буде довго брати участь у динамічному пошуковому процесі.

Якщо існує, наприклад, дві популяції нейронів, причому всередині кожної популяції нейрони мають однорідне динамічне поводження, то патологічний процес, виходячи з викладених уявлень, може бути ініційований кількома способами.

1. Віддаленням системи від оптимального стану прямим зовнішнім впливом. У такий спосіб переходимо з точки 3 до точки 1 на рис. 1. Конфлікт між учасниками взаємодії може бути приведений до загострення, структурні і метаболічні ресурси будуть виснажуватися зі зростаючою швидкістю, що може привести до дезадаптації.
2. Параметричним впливом на один чи обидва елементи, що змінює їхню функцію виграшу. Стійкість рівноваги за Нешем при цьому може змінитися в результаті біфуркації.

Розглянемо проблему різних динамічних режимів з погляду теорії динамічних хвороб [5]. Зупинимося на якісній оцінці режимів першого (рис. 1) і другого (рис. 2) типів. Перший режим цілком відповідає концепції "взаємосприяння" елементів і блоків біосистеми. Однак він є "небезпечним" — при параметричному впливі може відбутися різке звуження області стійкості і подальша її втрата за "небезпечною" схемою [6]. Терапевтичні процедури в розглянутій термінології можуть призводити до збільшення області асимптотичної стійкості, при цьому різкий зовнішній вплив може надалі призвести до появи гострих форм захворювання. Другий режим пов'язаний з надлишковою витратою ресурсів, але цей надлишок може бути невеликий при низькій амплітуді коливань (хронічна форма захворювання). Часткове лікування в розглянутому випадку пов'язано зі зменшенням амплітуди коливань і наближенням траєкторії до рівноваги.

Оптимальним варто вважати перший режим при значному розмірі області, що притягує.

Розглянуті моделі мають досить частковий характер і математичну модель біосистеми в загальному вигляді не завжди можна тим чи іншим методом (наприклад, заміною перемінних, редукцією за Тихоновим чи усередненням) звести до розглянутої форми. Проте, погляд на патологічні режими як взаємодію без можливості встановлення рівноваги через його нестійкість є досить загальним. Така ж динамічна картина корисна для вивчення поводження складних біосистем поблизу порога адаптації і переходу до дезадаптації. Зокрема, погляди з наведеної точки зору можуть бути корисні в теорії деяких біологічних коливальних процесів.

Розглянутий спосіб моделювання біосистем може бути експериментально обгрунтовано. Один із напрямків, де він може знайти підтвердження, можна вказати — це сумісне морфофізіологічне дослідження клітин, зокрема нейронів різних нейронних пулів у нормі, патології та в умовах стресу [2, 7].

Висновки

1. Теоретико-ігрова модель динаміки біосистем, що складаються з елементів з індивідуальною поведінкою, дозволяє виділити два види динамічних режимів. Для першого, зіставленого з нормою, властиве узгоджене наближення елементів біосистем до оптимального стану. Для другого, патологічного, виникає пошуковий процес, пов'язаний з надлишковою затратою метаболічних ресурсів.
2. Перехід від норми до патології та навпаки пов'язується із зміною стійкості стану рівноваги системи за Нешем.
3. Розглянуто два типи впливів, що дають можливість змінювати стійкість цієї рівноваги (модель терапевтичного впливу).

Література

1. *Розен Р.* Принципы оптимальности в биологии. — М.: Мир, 1969. — 215 с.
2. *Колесников А. В.* Опис динаміки функціонування нервової клітини з використанням аксіоматичного піддходу // Нейрофизиология. — 1998. — Т. 30, № 4/5. — С. 402–404.
3. *Мулен Э.* Теория игр с примерами из математической экономики. — М. : Мир, 1983. — 198 с.
4. *Цетлин М. Л.* Исследование по теории автоматов и моделированию биологических систем. — М.: Наука, 1969. — 237 с.
5. *Гласе Л., Мэки М.* От часов к хаосу — ритмы жизни — М.: Мир, 1991. — 246 с.
6. *Баутин К. К.* Поведение динамических систем вблизи границ области устойчивости. — М.: Наука, 1984. — 176 с.
7. *Гринченко С. К Загускин С. Л.* Механизмы живой клетки: алгоритмическая модель — М.: Наука, 1989. — 206 с.

А. В. Колесников, Л. М. Карпов

Одесский национальный университет им. И. И. Мечникова,
кафедра физиологии человека и животных,
ул. Дворянская, 2, Одесса, 65026, Украина

ПРИМЕНЕНИЕ ТЕОРЕТИКО-ИГРОВОГО ПОДХОДА К ЗАДАЧЕ О ФОРМИРОВАНИИ ПАТОЛОГИЧЕСКОГО РЕЖИМА БИОСИСТЕМЫ

Резюме

Рассматриваются методы построения математической модели взаимодействия клеток и клеточных популяций с помощью теории игр. Клетки рассматриваются как автономные активные элементы, динамика которых соответствует поиску ин-

дивидуального оптимума состояния. Согласованное приближение к оптимуму сопоставляется с нормальным режимом функционирования, а несогласованное — с различными динамическими формами патологии.

Ключевые слова: норма, патология, моделирование, теория игр.

A. V. Kolesnikov, L. M. Karpov
Odessa National I. I. Mechnikov University,
Department of Human and Animal physiology
Dvoryanskaya, Str., 2, 65026, Ukraine

APPLICATION OF THE GAME-THEORETICS APPROACH TO THE PATHOLOGICAL REGIME FORMATION IN THE BIOSYSTEM

Summary
Article contains description of the one application of game theory to model biosystem processes. Cells of the tissue of multicellular organism considered as active elements, which optimize own station. Concordative approach of the cell stations to the optimal compares with the norm. Nonconcordative approach corresponds to the different dynamic forms of pathology.

Keywords: norm, pathology, modeling, game theory.