

УДК 537.86+612.143(045)

## МОДЕЛЬ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ ЧЕЛОВЕКА С АВТОНОМНЫМ КОНТУРОМ РЕГУЛЯЦИИ СРЕДНЕГО АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ

© 2017 г. А. С. Караваяев<sup>1,2</sup>, Ю. М. Ишбулатов<sup>1</sup>, А. Р. Киселев<sup>1,3,4,\*</sup>, В. И. Пономаренко<sup>1,2</sup>,  
М. Д. Прохоров<sup>2</sup>, С. А. Миронов<sup>5</sup>, В. А. Шварц<sup>4</sup>, В. И. Гриднев<sup>1,3</sup>, Б. П. Безручко<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВПО «Саратовский государственный университет им. Н.Г. Чернышевского» Минобрнауки РФ

<sup>2</sup>Саратовский филиал ФГБУН «Институт радиотехники и электроники им. В.А. Котельникова» РАН

<sup>3</sup>ГБОУ ВПО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России

<sup>4</sup>ФГБУ «Научный центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева», Москва

<sup>5</sup>ФГКУ Центральный военный клинический госпиталь ФСБ России, Москва

\*E-mail: antonkis@list.ru

Поступила в редакцию 21.09.2015 г.

Предложена модель, описывающая ряд процессов в сердечно-сосудистой системе человека, включая основной сердечный ритм, регуляцию деятельности сердца и сосудов автономными отделами нервной системы, барорефлекс и формирование артериального давления. Учитывается воздействие на эти процессы дыхания. Показано, что учет нелинейности и введение автономного контура регуляции среднего артериального давления в виде автоколебательной системы с запаздыванием позволяет качественно и количественно приблизить статистические и спектральные свойства сигналов модели к свойствам экспериментальных данных. Предложенная модель позволяет также воспроизвести наблюдаемый в экспериментах эффект синхронизации вынужденным дыханием контура регуляции среднего артериального давления, имеющего собственный период колебаний около 10 с.

*Ключевые слова:* сердечно-сосудистая система, барорефлекторная регуляция, математическая модель, артериальное давление.

DOI: 10.7868/S0131164616060096

Исследования сложных многокомпонентных систем реального мира, как правило, сопровождаются последовательным совершенствованием модельных представлений, с позиций которых рассматривается объект. Стартуя от менее сложных структурных схем, которые описывают поведение реальной системы только на качественном уровне, по мере получения новых знаний, модели развиваются, усложняются, формализуются в виде систем уравнений, претендуя не только на качественное, но и на количественное описание наблюдаемых явлений. Зачастую количественные оценки с использованием таких моделей заставляют пересматривать стартовые качественные представления и схемы. Особое значение моделирование имеет в физиологии, биологии и медицине, где возможности экспериментальных инвазивных исследований и диапазон допустимых воздействий на объект исследования принципиально ограничены. Одной из важных задач является моделирование сердечно-сосудистой системы (ССС) человека.

Системы биологической природы отличаются сложностью и нестационарностью. Для них характерна сетевая структура, включающая целый ряд взаимодействующих элементов. Поэтому, в настоящее время известно лишь несколько математических моделей ССС, подробно учитывающих работу контуров автономной регуляции [1–4]. Однако необходимость моделирования большого числа взаимодействующих функциональных элементов в перечисленных работах приводит к упрощению и линеаризации модельных представлений таких элементов. В частности, система барорефлекторной регуляции артериального давления (БРАД) во всех перечисленных работах моделируется линейным дифференциальным уравнением первого порядка с запаздыванием. Такие модели регуляции артериального давления (АД) не способны демонстрировать устойчивые автоколебания. В них возможны только режимы вынужденных автоколебаний под действием шумов и в связи с влиянием других элементов системы, воздействующих на них [5].

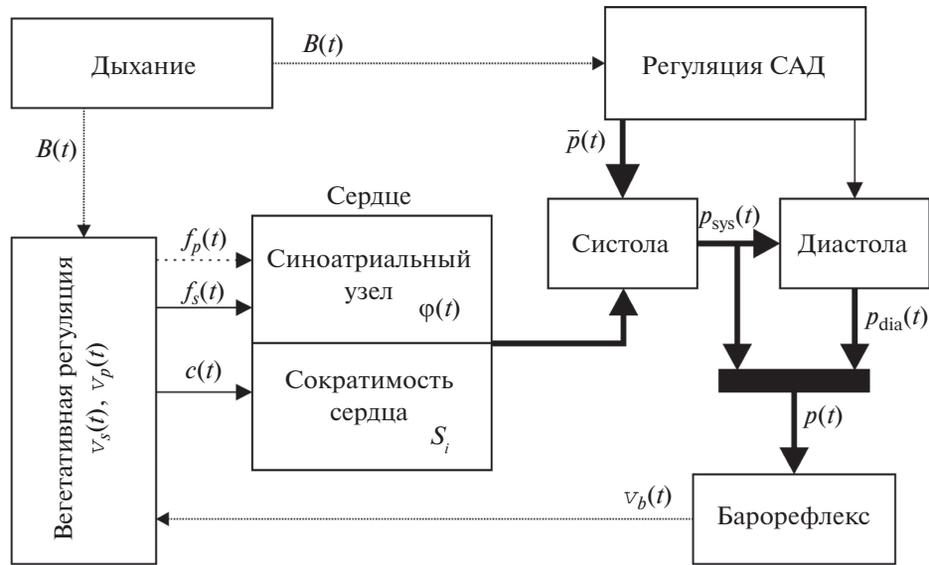


Рис. 1. Структурная схема предложенной модели. Влияние вагуса отмечено пунктиром, симпатическая активность – сплошной линией, АД – жирной линией, прочие влияния – точечной линией.

Вместе с тем, на основании результатов натуральных экспериментов целый ряд исследователей указывает на автономный и автоколебательный характер системы БРАД [6–9]. В наших экспериментальных исследованиях с синхронизацией ритмов систем регуляции вынужденным дыханием ранее были получены аналогичные выводы [10–14]. Кроме того, в работе *J.V. Ringwood* и *S.C. Malpas* [15] по результатам исследований на животных “*in vitro*” была предложена автономная математическая модель системы БРАД млекопитающих в виде нелинейного дифференциального уравнения первого порядка с запаздывающей обратной связью. В этой работе было показано, что эта система у человека способна действовать автономно и демонстрирует устойчивые автоколебания с характерным периодом около 10 с.

В данной работе предлагается модель ССС, которая учитывает нелинейные свойства системы БРАД. Возможности модели изучаются в ходе сопоставления результатов статистического и спектрального анализа вариабельности сердечного ритма (ВСР) с экспериментальными данными, а также реализациями известной модели, предложенной в работе *K. Kotani et al.* [4], которая отличается наиболее подробным учетом особенностей динамики систем регуляции ССС. Также в экспериментах и по сигналам сопоставляемых моделей исследуется фазовая синхронизация 0.1 Гц ритмов сигнала системы БРАД дыханием с линейно изменяющейся частотой.

### МОДЕЛЬ АВТОНОМНОЙ РЕГУЛЯЦИИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ

Предложенная математическая модель описывает следующие процессы: основной сердечный ритм, влияния отделов автономной нервной системы на частоту сердечных сокращений (ЧСС) и их силу, БРАД, процесс формирования АД в фазы систолы и диастолы, учитывает влияние на перечисленные процессы дыхания. Структура модели представлена на рис. 1.

Предложенная динамическая модель включает четыре дифференциальных уравнения первого порядка, часть которых имеет запаздывания:

$$\frac{d\varphi(t)}{dt} = \frac{1}{T_0} f_s(t)f_p(t), \quad (1)$$

$$\frac{dp_{\text{dia}}(t)}{dt} = -\frac{p_{\text{dia}}(t)}{R(t)C}, \quad (2)$$

$$\varepsilon \frac{d\bar{p}(t)}{dt} = -\bar{p}(t) + f(\bar{p}(t - \tau)) + k_m^r B(t), \quad (3)$$

$$\frac{dc(t)}{dt} = -\frac{c(t)}{\tau_c} + k_c^s v_s(t - \theta_c). \quad (4)$$

Работа синоатриального узла сердца описывается уравнением (1) типа “*integrate and fire*” [16]. В уравнении (1):  $\varphi(t)$  – фаза сердечного сокращения,  $T_0 = 0.55$  с – период сокращений денервированного сердца,  $f_s(t)$  и  $f_p(t)$  – влияния симпатического и парасимпатического отделов, соответственно. В отсутствии регуляторных влияний (при денервации сердца)  $f_s = f_p = 1$  и синоатриальный узел генерирует периодические импульсы с периодом  $T_0$ . При наличии воздействия авто-

номной нервной системы частота сердечного ритма модулируется и появляется вариабельность.  $p_{\text{dia}}(t)$  – давление в диастолическую фазу сердечного сокращения,  $R(t)$  – сопротивление периферических сосудов,  $C$  – эластичность аорты,  $\bar{p}(t)$  – среднее АД,  $c(t)$  – концентрация норадреналина в сердечной мышце,  $v_s(t)$  – активность симпатической регуляции,  $\theta_c$  – временная задержка, вызванная временем развития реакции сердца на изменение концентрации норадреналина в мышечной стенке.

На динамику АД в фазе систолы (обозначается как  $p_{\text{sys}}(t)$ ):

$$p_{\text{sys}}(t) = D_{i-1} + S(t) \frac{(t - T_{i-1})}{T_{\text{sys}}} \times \exp\left(1 - \frac{(t - T_{i-1})}{T_{\text{sys}}}\right) + k_p^M \bar{p}(t) \quad (5)$$

влияют:  $D_{i-1}$  – величина диастолического давления в конце предыдущего сердечного цикла,  $T_{i-1}$  – длительность предыдущего сердечного цикла,  $T_{\text{sys}} = 0.125$  с – фиксированная длительность систолы,  $\bar{p}(t)$  – среднее артериальное давление, а также сократимость сердца –  $S(t)$  [3, 4].  $S(t)$  выражается следующим образом:

$$S(t) = S'(t) + (\hat{S} - S'(t)) \frac{S'(t)^{n_c}}{\hat{S}^{n_c} + S'(t)^{n_c}}, \quad (6)$$

где  $S'(t) = S_0 + k_s^c c(t) + k_s^l T_{i-1}$  зависит от концентрации в сердечной мышце симпатического агента норадреналина –  $c(t)$  (4).  $n_c$  – определяет концентрацию норадреналина, превышение которой не приводит к дальнейшему увеличению интенсивности сердечных сокращений [4].

В соответствии с работой [3],  $p_{\text{sys}}(t)$  быстро нарастает до максимума  $p_{\text{sys}}^{\text{max}}$ , который достигается через фиксированное время  $T_{\text{sys}} = 0.125$  с, от момента текущего сердечного сокращения –  $i$  (в формулах используется, как нижний индекс переменных).

Артериальное давление в фазе диастолы  $p_{\text{dia}}(t)$  релаксирует от максимума, достигнутого в фазе систолы  $p_{\text{dia}}^0(t_i + T_{\text{sys}}) = p_{\text{sys}}^{\text{max}}$ , до момента следующего сердечного сокращения. Эта релаксация описывается эффектом Виндкесселя, обусловленного инерционными свойствами артериальных сосудов (2). В уравнении (2)  $C$  – константа, определяющая эластичность аорты,  $R(t)$  – сопротивление периферических сосудов, зависящее от механических свойств сосудов –  $R_0$  и тонуса артериальных вазомоторов следующим образом:

$$R(t) = R_0(1 + k_v^M f(\bar{p}(t - \tau_e))), \quad (7)$$

где  $R_0$  – сопротивление сосудов в покое,  $C$  – эластичность аорты, и  $R_0 C = 1.5$  с,  $\tau_e = 3.24$  с – время запаздывания при распространении сигнала по эфферентным нервам в контуре барорефлекторной регуляции тонуса артериальных вазомоторов,  $\bar{p}(t)$  – среднее АД,  $f$  – нелинейная передаточная характеристика симпатических ядер центральной нервной системы.

АД, обозначаемое как  $p(t)$ , представляет собой сшивку решения уравнения (2) и выражения (5) на интервале текущего  $i$ -го сердечного цикла:

$$\begin{cases} p(t) = p_{\text{sys}}(t), & t_i \leq t < t_i + T_{\text{sys}}, \\ p(t) = p_{\text{dia}}(t), & t_i + T_{\text{sys}} \leq t < t_{i+1}. \end{cases} \quad (8)$$

Для моделирования системы БРАД, мы отказались от линейных представлений, развиваемых в работах *H. Seidel et al.* [3], *K. Kotani et al.* [4], и в соответствии с работой *J.V. Ringwood* и *S.C. Malpas* [15] использовали уравнение вида (3). Здесь:  $\tau = \tau_a + \tau_e = 3.6$  с – суммарное время афферентных ( $\tau_a = 0.36$  с) и эфферентных ( $\tau_e$ ) задержек в контуре барорефлекторной регуляции тонуса артериальных сосудов,  $\varepsilon = 2.0$  с – инерционность периферических сосудов,  $B(t)$  – сигнал дыхания, введенный в уравнение согласно работе *D.E. Burgess et al.* [5]. В экспериментах с фиксированным дыханием  $B(t)$  выбиралась в виде гармонического сигнала:

$$B(t) = \sin(2\pi f_r t), \quad (9)$$

где  $f_r = 0.29$  Гц – частота дыхания. В экспериментах с линейно нарастающей частотой в качестве  $B(t)$  использовался гармонический сигнал, линейно модулированный по частоте.

Нелинейная функция  $f$  аппроксимирует экспериментальную передаточную функцию ядер центральной нервной системы, регулирующих работу контура регуляции тонуса вазомоторов. Функция имеет вид:

$$f(x(t - \tau)) = G \left( \frac{r^*}{1 + e^{-\beta(x(t-\tau) - x^*)}} - \frac{r^*}{1 + e^{\beta(x(t-\tau) - x^*)}} + y^* \right). \quad (10)$$

Принципиальный учет нелинейных свойств системы приводит к тому, что уравнение (3) представляет собой генератор с запаздывающей обратной связью, демонстрирующий устойчивые автоколебания с частотой около 0.1 Гц даже в автономном режиме.

Артериальное давление воспринимается барорецепторами. Их отклик –  $v_b(t)$  определяется величиной АД и его производной, в соответствии с экспериментальными результатами, полученными *H.R. Warner* [17]:

$$v_b(t) = k_1(p(t) - p_0) + k_2 \frac{dp(t)}{dt}, \quad (11)$$

где  $p_0$  – минимальное давление, на которое реагируют барорецепторы. Ядра автономной нервной системы обрабатывают сигналы на выходе барорецепторов, обеспечивая активацию симпатического:

$$v_s(t) = \max\left(0, v_s^{(0)} - k_s^b v_b(t) + k_s^r |B(t)|\right) \quad (12)$$

и парасимпатического:

$$v_p(t) = \max\left(0, v_p^{(0)} + v_b(t) + k_p^r |B(t)| + \xi(t)\right) \quad (13)$$

отделов автономной нервной системы [3, 4].  $v_s^{(0)}$  и  $v_p^{(0)}$  – активности симпатической и парасимпатической систем в покое. Активность автономной нервной системы модулируется дыханием  $B(t)$  и находится под воздействием динамического нормально распределенного розового шума  $\xi(t)$ , который, как показано в работе *A. Bunde et al.* [18], имеет центральное происхождение. Стандартное отклонение  $\xi(t)$  составляло 0.1.

Воздействие симпатического и парасимпатического контуров барорефлекторной регуляции на ЧСС, выражается через введение факторов, соответственно, симпатического:

$$f_s(t) = 1 + k_\phi^c \left( c(t) + (\hat{c} - c(t)) \frac{c^{n_s}}{\hat{c}^{n_s} + c^{n_s}} \right) \quad (14)$$

и парасимпатического:

$$f_p(t) = 1 + k_\phi^p \left( v_p(t - \theta_p) + (\hat{v}_p - v_p(t - \theta_p)) \times \frac{v_p^{n_p}(t - \theta_p)}{\hat{v}_p^{n_p} + v_p^2(t - \theta_p)} \right) F(\varphi(t)) \quad (15)$$

влияний [3, 4].  $n_s, n_p$  – определяют концентрации норадреналина и ацетилхолина, превышение которых не приводит к дальнейшему усилению симпатического и парасимпатического факторов.

Симпатическая нервная система воздействует на ЧСС через изменение концентрации норадреналина –  $c(t)$  (4). Его выработка является относительно медленным процессом (характерное время релаксации  $\tau_c = 2.0$  с) и учитывается в уравнении (4) временным запаздыванием  $\theta_c = 1.65$  с. Изменение концентрации агента парасимпатической системы – ацетилхолина происходит гораздо быстрее. Этот процесс непосредственно учтен при вычислении  $f_p(t)$  в виде задержки  $\theta_p = 0.5$  с. Так называемая кривая фазовой эффективности:

$$F(\varphi) = \varphi^{1.3} (\varphi - 0.45) \frac{(1 - \varphi)^3}{0.008 + (1 - \varphi)^3} \quad (16)$$

позволяет учесть влияние фазы сердечного цикла на работу парасимпатического отдела автономной нервной системы [3].

Параметры модели, использованные в ходе численного моделирования, представлены в табл. 1.

## РЕЗУЛЬТАТЫ АНАЛИЗА ВОЗМОЖНОСТЕЙ МОДЕЛИ

*Спектральный и статистический анализ.* В ряде работ [19–21] отмечается информативность спектрального и статистического анализа ВСР для оценки функционального состояния систем регуляции ССС. Расчет индексов, характеризующих средние мощности колебаний в частотных диапазонах, а также статистические характеристики ВСР широко используются в физиологических исследованиях и медицинской диагностике.

Поэтому, при исследовании возможностей и границ применимости моделей ССС мы сопоставляли спектры мощности сигналов ВСР моделей и экспериментальных данных. На рис. 2 (жирная линия) представлен типичный Фурье-спектр мощности сигнала ВСР здорового человека, оцененный методом Уэлча по 10-минутной экспериментальной реализации. Он сопоставляется со спектральными плотностями мощности модели *Kottani* с оригинальными параметрами (для краткости будем называть ее в тексте работы “модель *K*”) и параметрами, модифицированными нами (“модель *KM*”), а также предложенной нами модели (“модель *M*”). Видно, что в спектре модели *K* составляющая на частоте около 0.1 Гц не выражена.

Модель *K* была модифицирована нами для приближения спектральной плотности мощности к виду, характерному для экспериментальных данных (рис. 3). Параметры модифицированной модели *KM*, измененные относительно исходной модели *K*, приведены в табл. 2.

Учет в модели *M* автоколебательного характера контура регуляции тонуса артериальных сосудов позволил легко настроить мощности спектральных составляющих, приведя их в хорошее соответствие с экспериментальными результатами. В отличие от модели *M*, в спектре ВСР модели *K* с оригинальными параметрами, соответствующими здоровым лицам в покое, составляющая на частоте около 0.1 Гц, отражающая активность симпатического отдела системы автономной регуляции деятельности ССС, не выражена.

Сигналы ВСР экспериментальной реализации и временных рядов ВСР и АД обеих моделей приведены на рис. 3.

Для различных моделей соотношение уровней систолического и диастолического АД составило 200 и 110 мм рт. ст. для модели *K*, 150 и 60 мм рт. ст. для модели *KM* и 145 и 70 мм рт. ст. для модели *M*.

**Таблица 1.** Параметры предложенной модели, используемые в работе

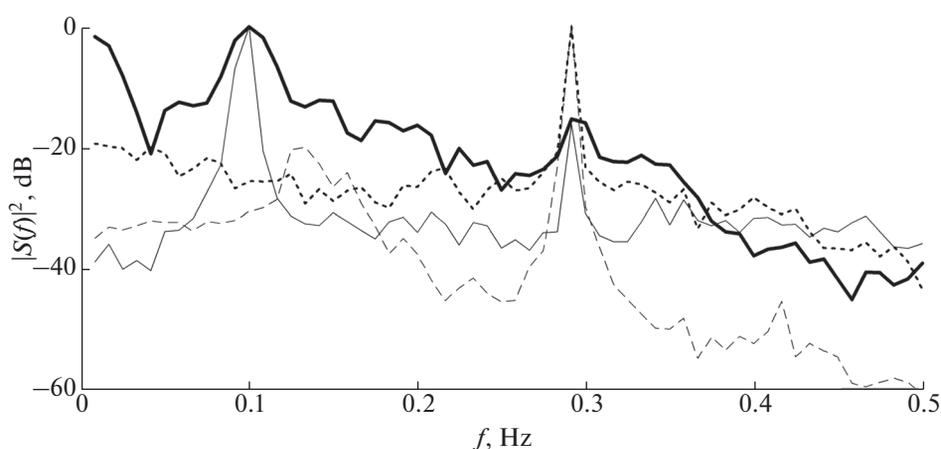
$T_0$	0.55 с	$\varepsilon$	2.0	$k_1$	0.02 1/мм рт. ст.	$k_\phi^c$	1.6
$\hat{S}$	35 мм рт. ст.	$\tau$	3.6 с	$k$	0.00125 с/мм рт. ст.	$\hat{c}$	2.0
$n_c$	3	$k_m^r$	2.5	$p_0$	50 мм рт. ст.	$n_c$	2.0
$k_S^c$	40 мм рт. ст.	$f_r$	0.29 1/с	$v_s^{(0)}$	0.8	$k_\phi^p$	5.8
$k_S^t$	10 1/мм рт. ст.	$G$	1.65	$k_s^b$	0.7	$\theta_p$	0.5 с
$T_{\text{sys}}$	0.125 с	$\gamma^*$	2	$k_s^r$	0.025	$\hat{v}_p$	2.5
$k_p^M$	3 мм рт. ст.	$\alpha$	1	$v_p^{(0)}$	0.0	$n_s, n_p$	2.0
$R_0C$	1.5 с	$\beta$	2	$k_p^b$	0.3	$\tau_c$	2.0 с
$k_v^M$	0.015	$x^*$	0.5	$k_p^r$	0.025	$k_c^s$	1.2
$\tau_e$	3.24 с	$y^*$	0	std $\xi(t)$	0.1	$\theta_c$	1.65 с

*Примечание:*  $T_0$  – период сокращения денервированного сердца;  $n_c$  – определяет концентрацию норадреналина, превышение которой не приводит к дальнейшему увеличению интенсивности сердечных сокращений;  $T_{\text{sys}}$  – продолжительность систолической фазы сердечного сокращения;  $R_0$  – сопротивление периферийных сосудов в покое;  $C$  – эластичность аорты;  $\tau_e$  – эфферентная задержка в контуре регуляции тонуса периферийных сосудов;  $\varepsilon$  – инерционные свойства сосудов;  $\tau$  – суммарная задержка в контуре регуляции тонуса периферийных сосудов;  $f_r$  – частота дыхания;  $G$  – коэффициент усиления центральной нервной системы;  $p_0$  – минимальное давление, на которое реагируют барорецепторы;  $v_s^{(0)}$  – активность симпатической системы в покое;  $v_p^{(0)}$  – активность парасимпатической системы в покое; std  $\xi(t)$  – стандартное отклонение 1/f шума  $\xi(t)$ ;  $\theta_p$  – временная задержка, вызванная конечностью скорости изменения концентрации ацетилхолина;  $n_s, n_p$  – определяют концентрации норадреналина и ацетилхолина, превышение которых не приводит к дальнейшему усилению симпатического и парасимпатического факторов;  $\tau_c$  – характерное время релаксации концентрации норадреналина;  $\theta_c$  – временная задержка, вызванная временем развития реакции сердца на изменение концентрации норадреналина в мышечной стенке.

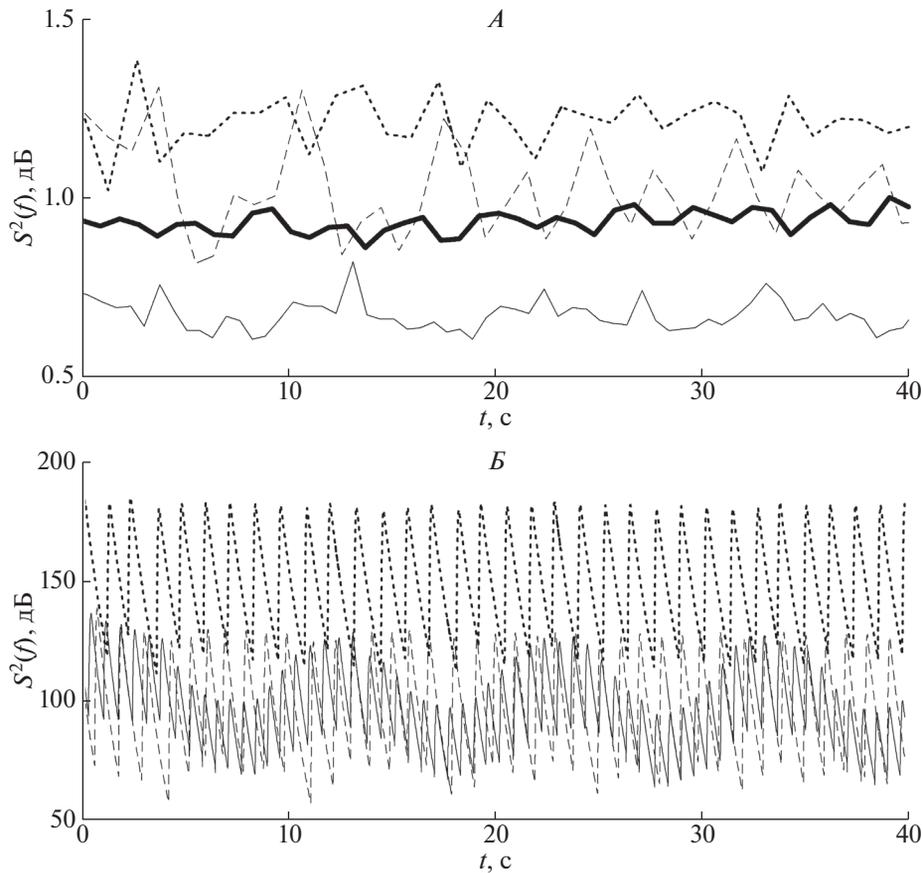
Таким образом, более характерные для здоровых людей значения АД позволяют воспроизвести модели *КМ* и *М*.

Была изучена ВСР у 10 здоровых мужчин в возрасте 20–25 лет в состоянии покоя. Сигналы электрокардиограмм (ЭКГ) регистрировались во

II стандартном отведении по Эйнтовену в положении лежа через 2 часа после приема пищи. Длительность каждой записи составляла 10 мин. Все полученные в работе экспериментальные сигналы регистрировались стандартным устройством с частотой дискретизации 250 Гц, разряд-



**Рис. 2.** Спектральные плотности мощности экспериментальной реализации ВСР здорового человека (жирная линия), предложенной нами модели (тонкая линия), модели *К*, предложенной в работе [4] (точки), и модификации модели *К* (штрихи).



**Рис. 3.** Участки реализаций (А) – ВСП (жирной линией изображен экспериментальный сигнал); (Б) – АД. Тонкие линии – модель *M*, точки – модель *K*, штрихи модель *KM*.

ностью квантования 14 бит, полоса пропускания аналогового тракта составляла 0.05–100 Гц. Для подавления сетевой наводки использовался узкополосный режекторный фильтр. Из ЭКГ выделялся для анализа сигнал ВСП.

Были рассчитаны индексы, широко применяющиеся в медицинской практике и физиологических исследованиях: *LF* – средняя спектральная мощность, рассчитанная в полосе 0.04–0.15 Гц, *HF* – средняя спектральная мощность, рассчитанная в полосе 0.15–0.4 Гц, *LF/HF* – отношение

этих индексов,  $LF_{norm}$  и  $HF_{norm}$  – отношение индексов *LF* и *HF*, соответственно, к мощности, усредненной в полосе 0.04–0.4 Гц, а также статистические характеристики ВСП, включая среднюю ЧСС (*HR*), *RMSSD* и *pNN50*. Индексы рассчитывались в соответствии с рекомендациями, приведенными в работе [22].

Рассчитанные по экспериментальным сигналам ВСП индексы сопоставлялись с результатами статистического анализа сигналов ВСП моделей. Для этого от каждой модели был получен ансамбль из 10 реализаций, длительность каждой была эквивалентна 10-минутной экспериментальной записи.

Рассчитанные индексы приведены в табл. 3. Сопоставление показывает, что индексы, рассчитанные по сигналам ВСП модели *M* оказываются значительно ближе к экспериментальным, чем для моделей *K* и *KM*.

*Диагностика фазовой синхронизации.* Индексы, рассчитываемые в ходе спектрального анализа ВСП, продемонстрировали свою информативность и важность в медицинской диагностике. Однако линейные спектральные оценки не поз-

**Таблица 2.** Параметры модели *K. Kotani et al.* [4], измененные по сравнению с оригинальной работой

$T_0$	1.1 с	$k_{c_{eNa}}^s$	3
$p_0$	20 мм рт. ст.	$k_{c_{vNa}}^s$	3
$k_s^r$	0.006	$k_p$	0.22
$k_p^r$	0.09		

*Примечание:*  $T_0$  – период сокращения денервированного сердца;  $p_0$  – минимальное АД, на которое реагируют барорецепторы.

Таблица 3. Усредненные по ансамблям индексы с оценкой ошибки среднего

Показатель	Модель <i>M</i>	Модель <i>K</i>	Модель <i>KM</i>	Эксперимент
<i>HR</i>	89.7 + 0.02	46.6 + 0.00	59.7 + 0.02	74.6 + 2.86
<i>Xmean</i>	671 + 0.22	1211 + 0.00	1010 + 0.175	824 + 32.0
<i>D</i>	2082 + 21.8	4157 + 77.2	8610 + 242	3546 + 424
<i>SDNN</i>	45.6 + 0.24	64.5 + 0.59	92.7 + 1.33	57.8 + 3.66
<i>CV</i>	6.79 + 0.04	5.32 + 0.05	9.17 + 0.13	6.95 + 0.25
<i>RMSSD</i>	52.4 + 1.19	122 + 1.56	140 + 1.09	46.8 + 5.85
<i>PNN50</i>	29.7 + 0.80	71.0 + 0.91	80.8 + 0.83	26.9 + 5.64
<i>Mo</i>	0.68 + 0.00	1.22 + 0.01	0.94 + 0.01	0.82 + 0.035
<i>Amo</i>	465 + 5.50	3285 + 3.63	2385 + 5.3	414 + 22.4
<i>Xmax</i>	0.82 + 0.01	1.38 + 0.01	1.28 + 0.01	0.99 + 0.04
<i>Xmin</i>	0.58 + 0.00	1.05 + 0.00	0.82 + 0.005	0.67 + 0.02
<i>CC1</i>	0.22 + 0.02	-0.17 + 0.04	0.04 + 0.06	0.39 + 0.05
<i>CC0</i>	2375 + 250	937 + 46.9	1062 + 46.9	1800 + 199
<i>HF</i>	249 + 11.2	1719 + 44.1	3594 + 73	543 + 110
<i>LF</i>	607 + 14.5	228 + 12.1	752 + 67	549 + 69.2
<i>LF/HF</i>	2.47 + 0.17	0.13 + 0.01	0.21 + 0.02	1.92 + 0.37
<i>HFpc</i>	29.2 + 2.16	66.8 + 0.80	84.7 + 1.85	30.4 + 4.08
<i>LFpc</i>	69.4 + 2.46	11.4 + 0.88	15.2 + 1.48	40.1 + 4.53

*Примечание:* *HR* – частота сердечных сокращений; *Xmean* – среднее значение в миллисекундах; *D* – дисперсия сигнала variability сердечного ритма; *SDNN* – суммарный показатель variability интервалов *RR*; *CV* – коэффициент вариации; *RMSSD* – показатель активности парасимпатического звена вегетативной регуляции; *NN50* – количество *RR* интервалов, разделенных временем большим чем 50 миллисекунд; *PNN50* – % *NN50* от общего количества *RR* интервалов; *Mo* – наиболее часто встречающийся *RR* интервал; *Amo* – количество *RR* интервалов с продолжительностью *Mo*; *Xmax* – наиболее длинный *RR* интервал; *Xmin* – наиболее короткий *RR* интервал; *CC1* – коэффициент автокорреляции со сдвигом в 1 *RR* интервал; *CC0* – число сдвигов, после которых значение *CC1* отрицательно; *HF* – абсолютная суммарная мощность сигнал в диапазоне 0.15–0.4 Гц; *LF* – абсолютная суммарная мощность сигнала в диапазоне 0.04–0.15 Гц; *LF/HF* – отношение *LF* к *HF*; *HFpc* – отношение *HF* к суммарной мощности сигнала в диапазоне 0.015–0.4 Гц; *LFpc* – отношение *LF* к суммарной мощности сигнала в диапазоне 0.015–0.4 Гц.

воляют получить информацию об особенностях сложной нелинейной коллективной динамики регуляторных систем и особенностях их взаимодействия. Это можно объяснить сложностью сигналов исследуемых систем, для анализа которых требуется разрабатывать специализированные нелинейные методы. В предыдущих работах в натурных экспериментах нами было показано, что регуляторные системы, имеющие характерную частоту около 0.1 Гц, демонстрируют сложные режимы коллективной динамики, синхронизуясь друг с другом по фазе и частоте [10, 11]. В наших работах была показана значимость этих результатов для медицинской диагностики [12, 13]. Также было показано, что эти системы регуляции син-

хронизируются сигналом вынужденного дыхания с линейно изменяющейся частотой, демонстрируя поведение, характерное, например, для радиофизических автогенераторов [14]. В данном исследовании изучалась работа моделей в ходе экспериментов с вынужденным дыханием.

При изучении синхронизованности сложных сигналов, в частности временных рядов биологической природы, необходимо использовать специализированные методы анализа, позволяющие диагностировать захват фаз колебаний при наличии измерительных и динамических шумов.

Важным вопросом является также различие нелинейного эффекта – захвата фаз колебаний от т.н. просачивания – линейного подмешивания

внешнего сигнала к динамике исследуемой системы. Для решения этой задачи использовался подход, предложенный нами ранее в работах [23, 24]. Метод основан на выделении мгновенных фаз колебаний с помощью непрерывного вейвлет-преобразования. Было показано, что в экспериментах с синхронизацией автогенераторов сигналом линейно изменяющейся частоты разность фаз внутри области захвата частот линейно изменяется на  $\pi$ . В противном случае диагностируется просачивание внешнего сигнала, либо комбинированный эффект: просачивание и фазовая синхронизация.

В наших экспериментальных исследованиях испытуемые, не имеющие патологий ССС, производили по звуковому сигналу линейно меняющейся частоты вдохи. Частота сигнала менялась от 0.05 до 0.25 Гц в течение 30 мин. В ходе эксперимента одновременно регистрировались сигнал дыхания (назальным термическим датчиком) и ЭКГ. Из ЭКГ выделялся для анализа сигнал ВСР. В ходе эксперимента испытуемый находился в сидячем положении с закрытыми глазами в тихой затемненной комнате.

При моделировании длина реализации и свойства воздействующего сигнала были эквивалентными.

На рис. 4 представлена типичная разность фаз одного из натуральных экспериментов и сигналов моделей, находящихся под воздействием дыхания с линейно нарастающей частотой.

Из рис. 4 видно, что линейный участок разности фаз изменяется на  $\pi$ , уверенно демонстрируя полосу фазового захвата, только для экспериментальной разности фаз и разности фаз модели *M*. Причем интервалы захвата фаз для модели *M* и экспериментального сигнала хорошо соответствуют друг другу. Разность фаз моделей *K* и *KM* не демонстрируют линейного изменения на  $\pi$ . Т.е. фазовая синхронизация в этой модели не наблюдается. Наблюдается лишь эффект просачивания.

## ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Создание математических моделей систем биологической природы, претендующих на их качественное и количественное описание, является важным шагом при изучении живых систем. Наличие таких моделей, может дать важную фундаментальную информацию об устройстве исследуемых систем и особенностях взаимодействия их элементов, дает возможность исследовать поведение систем во времени и при изменении управляющих параметров, предсказывать влияние на систему физиологических проб и медицинских препаратов.

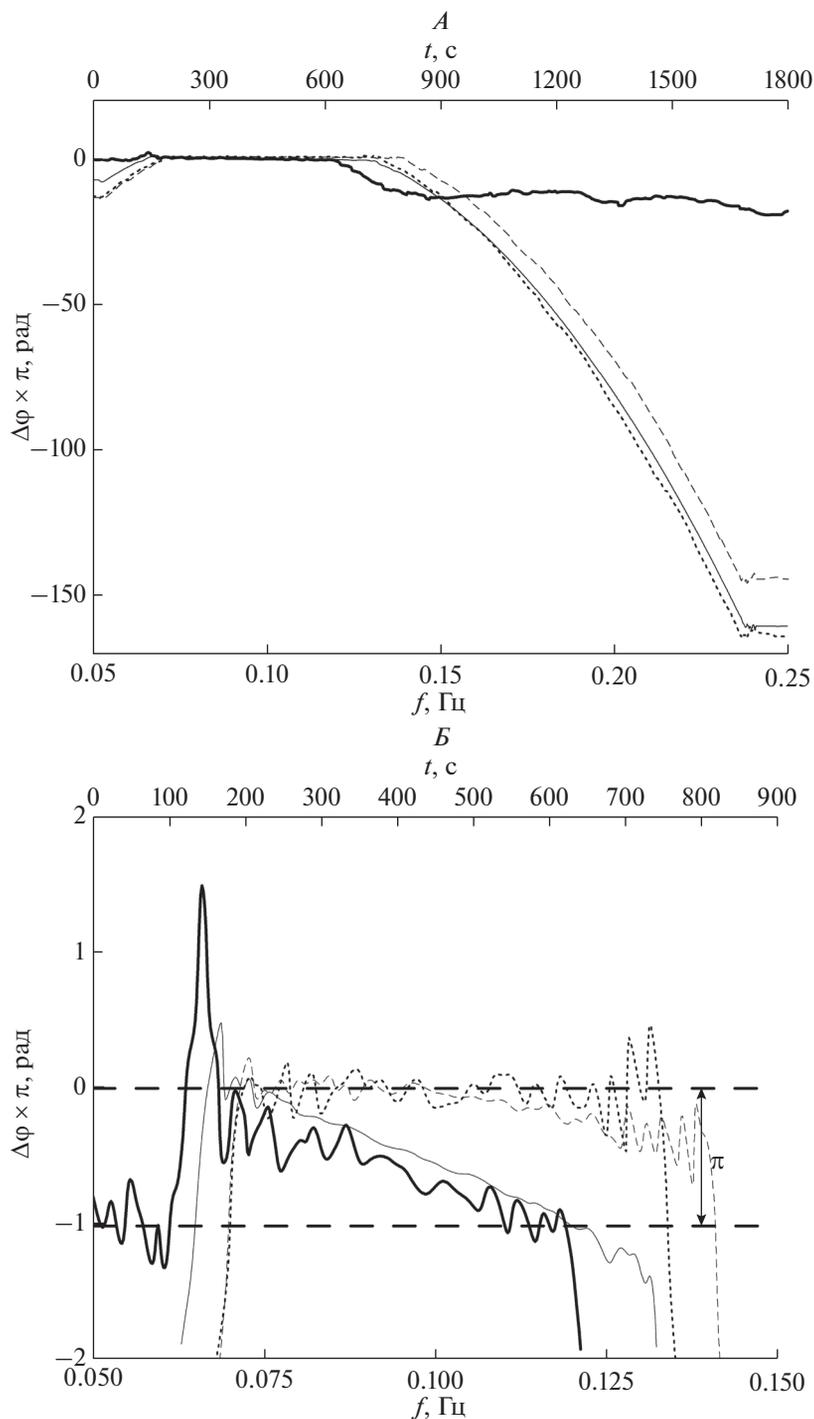
Моделирование сложных многокомпонентных систем биологической природы требует, как правило, использования громоздких уравнений высокой размерности. Поэтому для упрощения задачи часто прибегают к редукции. В частности, ограничиваются линейными представлениями об устройстве некоторых функциональных элементов исследуемых систем. Вместе с тем, учет нелинейных свойств моделируемых объектов в соответствии с актуальными физиологическими представлениями способен качественно изменить поведение модели, позволить воспроизвести и количественно описать эффекты, наблюдающиеся в экспериментах. Причем ряд таких эффектов не может быть воспроизведен в рамках линейных приближений.

В нашей работе мы исследовали математическую модель *K*, предложенную в работе *K. Kotani et al.* [4]. На сегодняшний день эта модель наиболее подробно описывает регуляцию деятельности ССС. Вместе с тем, линейные представления, об устройстве контуров симпатической регуляции, заложенные в этой модели, ограничивают ее возможности.

В частности, система барорефлекторной регуляции тонуса артериальных вазомоторов описывается в модели *K* уравнением, представляющим собой линейный релаксатор с запаздыванием. Поэтому воспроизведение в спектрах мощности сигнала ВСР этой модели характерного пика с частотой около 0.1 Гц, отражающего в экспериментальных данных активность систем симпатической регуляции, возможна только в случае возбуждения динамическим шумом и внешними сигналами. Появление в спектре мощности модели *MK* пика около 0.1 Гц может быть обусловлено только резонансными свойствами системы и амплитудо-частотными характеристиками релаксаторов.

Нами была предложена математическая модель, структура которой близка к структуре модели *K*. Качественное отличие включает моделирование системы БРАД в виде нелинейной автоколебательной системы с запаздывающей обратной связью, аналогично модели, предложенной в работе *J.V. Ringwood* и *S.C. Malpas* [15] на основе результатов экспериментов *in vitro* на животных.

Введение этого автоколебательного автономного элемента позволило значительно улучшить воспроизведение предложенной моделью спектральных свойств экспериментальных данных и статистических индексов, характеризующих свойства ВСР. Кроме того, предложенная модель качественно и количественно воспроизводит эффект фазовой синхронизации динамики контура БРАД внешним сигналом вынужденного дыхания линейно меняющейся частоты, что оказалось



**Рис. 4.** *A* – разности мгновенных фаз колебаний сигнала внешнего воздействия  $B(t)$  с линейно нарастающей частотой  $f$ ; *B* – увеличенный фрагмент разности фаз в области фазовой синхронизации внешним сигналом экспериментальной реализации.

невозможным в моделях *K* и *KM* в силу линейности их элементов.

Мы считаем, что полученные нами результаты свидетельствуют в пользу гипотезы о высокой степени автономности системы БРАД. Результа-

ты подчеркивают важность учета нелинейных свойств регуляторных систем при их математическом моделировании и указывают на принципиальную важность нелинейности в функционировании исследуемых систем биологической природы.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В работе была предложена модель сердечно-сосудистой системы человека. Ее возможности и границы применимости сопоставлялись с результатами анализа экспериментальных сигналов и временных реализаций модели, предложенной ранее в работе *К. Kotani* и соавт. [4]. При этом для их модели нами использовалось два набора параметров. Первый был предложен в оригинальной работе [4]. Второй набор был предложен нами для лучшего соответствия модели экспериментальным данным. В ходе сопоставления осуществлялся спектральный и статистический анализ сигналов ВСР, а также диагностировался захват мгновенных частот колебаний 0.1 Гц ритма кардиоинтервалограммы в экспериментах с линейно изменяющейся частотой вынужденного дыхания.

В ходе исследования было показано, что введение в предложенную нами модель контура барорефлекторной регуляции среднего артериального давления в виде автогенератора с запаздыванием (что соответствует современным физиологическим представлениям) позволило лучше, чем в оригинальной и модифицированной моделях из работы [4], воспроизвести спектры мощности, значения статистических индексов ВСР и соотношение систолического и диастолического АД, типичные для здоровых испытуемых в покое. Также предложенная нами модель продемонстрировала возможность воспроизведения эффекта фазовой синхронизации 0.1 Гц ритма системы БРСАД дыханием с линейно меняющейся частотой, который ранее был показан в наших экспериментальных исследованиях.

Работа выполнена при поддержке гранта РФФИ № 14-12-00291 (разработка математической модели и исследование синхронизации) и гранта Президента РФ МД-4368.2015.7 (статистический и спектральный анализ данных).

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Ottesen J.T.* Modelling the dynamical baroreflex-feedback control // *Mathematical and Computer Modelling*. 2000. V. 31. P. 167.
2. *Silvani A., Magosso E., Bastianini S. et al.* Mathematical modeling of cardiovascular coupling: Central autonomic commands and baroreflex control // *Autonomic neuroscience: basic&clinical*. 2011. V. 162. P. 66.
3. *Seidel H., Herzel H.* Bifurcations in a nonlinear model of the baroreceptor-cardiac reflex // *Physica D: Nonlinear Phenomena*. 1998. V. 115. P. 145.
4. *Kotani K., Struzik Z.R., Takamasu K. et al.* Model for complex heart rate dynamics in health and disease // *Physical Review E*. 2005. V. 72. P. 041904.
5. *Burgess D.E., Hundley J.C., Brown D.R. et al.* First-order differential-delay equation for the baroreflex predicts the 0.4-Hz blood pressure rhythm in rats // *Am. J. Physiology*. 1997. V. 273. P. R1878.
6. *Malliani A., Pagani M., Lombardi F., Cerutti S.* Cardiovascular neural regulation explored in the frequency domain // *Circulation*. 1991. V. 84. P. 482.
7. *Montano N., Gnecci-Ruscone T., Porta A. et al.* Presence of vasomotor and respiratory rhythms in the discharge of single medullary neurons involved in the regulation of cardiovascular system // *J. Autonomic Nervous System*. 1996. V. 57. P. 116.
8. *Cooley R.L., Montano N., Cogliati C. et al.* Evidence for a central origin of the low-frequency oscillation in RR-interval variability // *Circulation*. 1998. V. 98. P. 556.
9. *Taylor J.A., Eckberg D.L.* Fundamental relations between short-term RR interval and arterial pressure oscillations in humans // *Circulation*. 1996. V. 93. P. 1527.
10. *Karavaev A.S., Prokhorov M.D., Ponomarenko V.I. et al.* Synchronization of low-frequency oscillations in the human cardiovascular system // *Chaos*. 2009. V. 19. P. 033112.
11. *Kiselev A.R., Khorev V.S., Gridnev V.I. et al.* Interaction of 0.1 Hz oscillations in heart rate variability and distal blood flow variability // *Human Physiology*. 2012. V. 38. P. 303.
12. *Kiselev A.R., Gridnev V.I., Prokhorov M.D. et al.* Evaluation of five-year risk of cardiovascular events in patients after acute myocardial infarction using synchronization of 0.1-Hz rhythms in cardiovascular system // *Annals of Noninvasive Electrocardiology*. 2012. V. 17. P. 204.
13. *Kiselev A.R., Gridnev V.I., Karavaev A.S. et al.* The dynamics of 0.1 Hz oscillations synchronization in cardiovascular system during the treatment of acute myocardial infarction patients // *Applied Medical Informatics*. 2011. V. 28. № 1. P. 1.
14. *Karavaev A.S., Kiselev A.R., Gridnev V.I. et al.* Phase and frequency locking of 0.1 Hz oscillations in heart rate and baroreflex control of blood pressure by breathing of linearly varying frequency as determined in healthy subjects // *Human Physiology*. 2013. V. 39. P. 416.
15. *Ringwood J.V., Malpas S.C.* Slow oscillations in blood pressure via a nonlinear feedback model // *Am. J. Physiology – Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*. 2001. V. 280. P. 1105.
16. *Abbott L.F.* Lapicque's introduction of the integrate-and-fire model neuron (1907) // *Brain Research Bulletin*. 1999. V. 50. P. 303.
17. *Warner H.R.* The frequency-dependent nature of blood pressure regulation by the carotid sinus studied with an electric analog // *Circulation*. 1958. Res. 6. P. 35.
18. *Bunde A., Havlin S., Kantelhardt J.W. et al.* Correlated and uncorrelated regions in heart-rate fluctuations during sleep // *Physical Review Letters*. 2000. V. 85. P. 3736.
19. *Appel M.L., Berger R.D., Saul J.P. et al.* Beat to Beat Variability in Cardiovascular Variables: Noise or Music? // *J. American College of Cardiology*. 1989. V. 14. P. 1139.
20. *Berntson G.G., Bigger J.T., Eckberg D.L. et al.* Heart rate variability: origins, methods, and interpretive caveats // *Psychophysiology*. 1997. V. 34. P. 623.
21. Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. Task Force of

- the European Society of Cardiology the North American Society of Pacing Electrophysiology // *Circulation*. 1996. V. 93. P. 1043.
22. Баявский Р.М., Иванов Г.Г. Анализ вариабельности сердечного ритма при использовании различных электрокардиографических систем: методические рекомендации // *Вестник аритмологии*. 2001. № 24. С. 65.
23. Hramov A.E., Koronovskii A.A., Ponomarenko V.I., Prokhorov M.D. Detection of synchronization from univariate data using wavelet transform // *Physical Review E*. 2007. V. 75. P. 056207.
24. Hramov A.E., Koronovsky A.A., Ponomarenko V.I., Prokhorov M.D. Detecting synchronization of self-sustained oscillators by external driving with varying frequency // *Physical Review E*. 2006. V. 73. P. 026208.

## Model of Human Cardiovascular System Containing a Loop for the Autonomic Control of Mean Arterial Pressure

A. S. Karavaev, Yu. M. Ishbulatov, A. R. Kiselev<sup>#</sup>, V. I. Ponomarenko, M. D. Prokhorov, S. A. Mironov, V. A. Shvartz, V. I. Gridnev, B. P. Bezruchko

<sup>#</sup>*E-mail: antonkis@list.ru*

We proposed a model of human cardiovascular system that describes the cardiac cycle, the autonomic regulation of heart and vessels, the baroreflex, and the formation of arterial pressure. The model also makes allowance for the influence of respiration on these processes. It was found that an allowance for nonlinearity and insertion of a loop for the autonomic control of mean arterial pressure (having the form of self-oscillating time-delay system) enables to obtain model signals with statistical and spectral characteristics that are qualitatively and quantitatively similar to those for experimental signals. The model reproduces the phenomenon of synchronization of the loop for mean arterial pressure regulation with a basic frequency of approximately 10 s by the signal of respiration.

*Keywords:* cardiovascular system, baroreflex, mathematical model, arterial pressure.