

КЛИНИЧЕСКАЯ ФИЗИОЛОГИЯ СЕРДЦА

© Коллектив авторов, 2017

Оригинальная статья

УДК 612.171:612.143]-07:616.12-008.331.1

МОДЕЛИРОВАНИЕ ВЕГЕТАТИВНОЙ РЕГУЛЯЦИИ ЧАСТОТЫ СЕРДЕЧНЫХ СОКРАЩЕНИЙ И СРЕДНЕГО АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ ПРИ ВЕГЕТАТИВНОЙ БЛОКАДЕ И АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

Ю.М. Ишбулатов¹, А.С. Караваев^{1,2}, А.Р. Киселев^{3,4}, С.А. Миронов⁵, В.А. Шварц³, В.И. Пономаренко^{1,2}, М.Д. Прохоров², В.И. Гриднев^{1,4}, Б.П. Безручко^{1,2}, О.Л. Бокерия³¹ ФГБОУ ВО «Саратовский национальный исследовательский государственный университет имени Н.Г. Чернышевского», ул. Астраханская, 83, Саратов, 410012, Российская Федерация² Саратовский филиал ФГБУН «Институт радиотехники и электроники им. В.А. Котельникова» РАН, ул. Зеленая, 38, Саратов, 410019, Российская Федерация³ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева» (директор – академик РАН и РАМН Л.А. Бокерия) Минздрава России, Рублевское ш., 135, Москва, 121552, Российская Федерация⁴ ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России, ул. Большая Казачья, 112, Саратов, 410012, Российская Федерация⁵ ФГКУ «Центральный клинический военный госпиталь» ФСБ России, ул. Щукинская, 20, Москва, 123182, Российская Федерация

Ишбулатов Юрий Михайлович, студент; orcid.org/0000-0003-2871-5465

Караваев Анатолий Сергеевич, канд. физ.-мат. наук, доцент Саратовского НИГУ им. Н.Г. Чернышевского, ст. науч. сотр. Саратовского филиала ИРЭ им. В.А. Котельникова; orcid.org/0000-0003-4678-3648

Киселев Антон Робертович, доктор мед. наук, науч. сотр. НМИЦССХ им. А.Н. Бакулева, вед. науч. сотр. НИИ кардиологии Саратовского ГМУ им. В.И. Разумовского; orcid.org/0000-0003-3967-3950

Миронов Сергей Алексеевич, канд. мед. наук, врач-кардиолог; orcid.org/0000-0001-8571-3285

Шварц Владимир Александрович, канд. мед. наук, мл. науч. сотр.; orcid.org/0000-0002-8931-0376

Пономаренко Владимир Иванович, доктор физ.-мат. наук, профессор Саратовского НИГУ

им. Н.Г. Чернышевского, вед. науч. сотр. Саратовского филиала ИРЭ им. В.А. Котельникова; orcid.org/0000-0002-1579-6465

Прохоров Михаил Дмитриевич, доктор физ.-мат. наук, заведующий лабораторией; orcid.org/0000-0003-4069-9410

Гриднев Владимир Иванович, доктор мед. наук, профессор Саратовского НИГУ им. Н.Г. Чернышевского, руководитель отдела НИИ кардиологии Саратовского ГМУ им. В.И. Разумовского; orcid.org/0000-0001-6807-7934

Безручко Борис Петрович, доктор физ.-мат. наук, профессор; orcid.org/0000-0002-6691-8653

Бокерия Ольга Леонидовна, доктор мед. наук, профессор, чл.-корр. РАН, гл. науч. сотр.; orcid.org/0000-0002-7711-8520

Цель исследования – моделирование параметров variability ритма сердца (ВРС) и артериального давления (АД), наблюдаемых при вегетативных блокадах и артериальной гипертонии (АГ).**Материал и методы.** Основой представленной работы является созданная авторами ранее математическая модель вегетативной регуляции среднего АД у человека. Для имитационного моделирования использовались экспериментальные данные о параметрах регуляции кровотока при вегетативной блокаде арфонадом у 26 здоровых молодых мужчин (литературные данные) и в покое у 10 нелеченых пациентов с АГ (собственные клинические данные: 10-минутные записи электрокардиограммы в состоянии покоя при АД более 140/90 мм рт. ст.). Анализировались следующие показатели: систолическое и диастолическое АД, частота сердечных сокращений, спектральные оценки ВРС (LF, HF).**Результаты.** В модели удалось воспроизвести исчезновение ВРС и резкое снижение АД на фоне действия арфонада, причем различия между модельными и экспериментальными показателями вегетативной регуляции в среднем качественно и количественно соответствуют друг другу. Также получено хорошее соответствие модельных статистических и спектральных показателей ВРС и уровня АД экспериментальным данным у пациентов с АГ.**Заключение.** Представлены результаты математического моделирования параметров вегетативной регуляции частоты сердечных сокращений и среднего АД, характерных для вегетативной блокады у здоровых лиц и состояния покоя у нелеченых пациентов с АГ.**Ключевые слова:** variability ритма сердца; артериальное давление; математическая модель; вегетативная регуляция; барорефлекс.

Для цитирования: Ишбулатов Ю.М., Караваев А.С., Киселев А.Р., Миронов С.А., Шварц В.А., Пономаренко В.И., Прохоров М.Д., Гриднев В.И., Безручко Б.П., Бокерия О.Л. Моделирование вегетативной регуляции частоты сердечных сокращений и среднего артериального давления при вегетативной блокаде и артериальной гипертензии. *Клиническая физиология кровообращения*. 2017; 14 (4): 202–10. DOI: 10.24022/1814-6910-2017-14-4-202-210

Для корреспонденции: Киселев Антон Робертович; E-mail: kiselev@cardio-it.ru

MATHEMATICAL MODELING AUTONOMIC CONTROL OF HEART RATE AND MEAN BLOOD PRESSURE IN AUTONOMIC BLOCKADE AND HYPERTENSION

Yu.M. Ishbulatov¹, A.S. Karavaev^{1,2}, A.R. Kiselev^{3,4}, S.A. Mironov⁵, V.A. Shvarts³, V.I. Ponomarenko^{1,2}, M.D. Prokhorov², V.I. Gridnev^{1,4}, B.P. Bezruchko^{1,2}, O.L. Bockeria³

¹ Saratov State University, ul. Astrakhanskaya, 83, Saratov, 410012, Russian Federation

² Saratov Branch of the V.A. Kotelnikov Institute of Radio Engineering and Electronics, Russian Academy of Sciences, ul. Zelenaya, 38, Saratov, 410019, Russian Federation

³ Bakoulev National Medical Research Center for Cardiovascular Surgery, Ministry of Health of the Russian Federation, Rublevskoe shosse, 135, Moscow, 121552, Russian Federation

⁴ Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky, ul. Bol'shaya Kazach'ya, 112, Saratov, 410012, Russian Federation

⁵ Central Clinical Military Hospital, Federal Security Service, ul. Shchukinskaya, 20, Moscow, 123182, Russian Federation

Ishbulatov Yuriy Mikhaylovich, Student; orcid.org/0000-0003-2871-5465

Karavaev Anatoliy Sergeevich, Cand. Phys.-Math. Sc., Associate Professor of SSU, Senior Researcher of Saratov Branch of the V.A. Kotelnikov IREE; orcid.org/0000-0003-4678-3648

Kiselev Anton Robertovich, Dr. Med. Sc., Researcher of Bakoulev NMRCCS, Leading Researcher of Research Institute of Cardiology of SSMU n.a. V.I. Razumovsky; orcid.org/0000-0003-3967-3950

Mironov Sergey Alekseevich, Cand. Med. Sc., Cardiologist; orcid.org/0000-0001-8571-3285

Shvarts Vladimir Aleksandrovich, Cand. Med. Sc., Junior Researcher; orcid.org/0000-0002-8931-0376

Ponomarenko Vladimir Ivanovich, Dr. Phys.-Math. Sc., Professor of SSU, Leading Researcher of Saratov Branch of the V.A. Kotelnikov IREE; orcid.org/0000-0002-1579-6465

Prokhorov Mikhail Dmitrievich, Dr. Phys.-Math. Sc., Head of Laboratory; orcid.org/0000-0003-4069-9410

Gridnev Vladimir Ivanovich, Dr. Med. Sc., Professor of SSU, Head of Department of Research Institute of Cardiology of SSMU n.a. V.I. Razumovsky; orcid.org/0000-0001-6807-7934

Bezruchko Boris Petrovich, Dr. Phys.-Math. Sc., Professor; orcid.org/0000-0002-6691-8653

Bockeria Ol'ga Leonidovna, Dr. Med. Sc., Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Chief Researcher; orcid.org/0000-0002-7711-8520

Objective – to assess the quality of modeling heart rhythm variability (HRV) and blood pressure (BP) in subjects with autonomic blockade and hypertensive patients.

Material and methods. The basis of this study is created earlier mathematical model of human autonomic control of mean BP. To simulation modeling, we used experimental data on parameters of cardiovascular control in 26 healthy men under autonomic blockade by Arfonade (literature data) and 10 untreated hypertensive patients (own data: 10-minute electrocardiogram records at rest with BP more than 140/90 mmHg). The following parameters were analyzed: systolic and diastolic BP, heart rate, spectral indices of HRV (LF, HF).

Results. In model, we managed to reproduce the disappearance of HRV and a sharp decrease of BP on the background of the action of Arfonad. The differences between the model and experimental indices (on an average) of autonomic control qualitatively and quantitatively correspond to each other. Also, a good correspondence of model statistical and spectral indices of HRV and BP level to experimental data in hypertensive patients was obtained.

Conclusion. We present the results of mathematical modeling autonomic control of heart rate and mean BP in subjects with autonomic blockade and hypertensive patients.

Keywords: heart rate variability; blood pressure; mathematical model; autonomic control; baroreflex.

For citation: Ishbulatov Yu.M., Karavaev A.S., Kiselev A.R., Mironov S.A., Shvarts V.A., Ponomarenko V.I., Prokhorov M.D., Gridnev V.I., Bezruchko B.P., Bockeria O.L. Mathematical modeling autonomic control of heart rate and mean blood pressure in autonomic blockade and hypertension. *Klinicheskaya Fiziologiya Krovoobrashcheniya (Clinical Physiology of Circulation, Russian journal)*. 2017; 14 (4): 202–10 (in Russ.). DOI: 10.24022/1814-6910-2017-14-4-202-210

For correspondence: Anton R. Kiselev; E-mail: kiselev@cardio-it.ru

Acknowledgements. The work is executed with support of grant of President RF MD-3318.2017.7 (physiological experiment, statistical and spectral analysis of data, interpretation of results) and RSF No. 14-12-00291 (the mathematical model).

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Received April 17, 2017

Accepted May 3, 2017

Введение

В одной из наших предшествующих публикаций была описана математическая модель вегетативной регуляции среднего артериального давления (АД) [1]. В модели учи-

тывается взаимодействие следующих процессов: основной ритм сердца, колебания АД, барорефлекторная регуляция сердца и сосудов, дыхательные влияния. Особенностью данной модели относительно предложенных

ранее другими авторами [2–5] является ее способность воспроизводить устойчивые низкочастотные автоколебания с периодом 10 с, характерные, согласно результатам клинико-физиологических исследований [6, 7], для механизмов регуляции АД. Другая известная модель, устойчиво воспроизводящая подобные низкочастотные автоколебания в АД, была предложена J.V. Ringwood и S.C. Malpas в 2001 г. [8], однако в ней не учитываются регуляция сердца и взаимоотношения между отделами системы кровообращения, а акцент сделан исключительно на сосудистой барорефлекторной регуляции системного АД.

Основой для создания модели, описанной нами ранее [1], стала работа K. Kotani et al. [4], в которой наиболее подробно были изложены динамические особенности систем регуляции кровообращения. Модель K. Kotani была модифицирована нами, в том числе с использованием компонентов модели J.V. Ringwood и S.C. Malpas [8], для приближения генерируемых показателей variability ритма сердца (BPC) к значениям, характерным для экспериментальных данных, полученных у здоровых лиц. Также был предложен промежуточный вариант модели, эффективно воспроизводящий только спектральные оценки BPC у здоровых лиц [9].

Создание подобных математических моделей представляет интерес с точки зрения изучения внутренних свойств и взаимодействия механизмов регуляции кровообращения при различных функциональных состояниях, что зачастую невозможно сделать в ходе классических клинико-физиологических экспериментов. Тем не менее применимость созданной нами модели для решения подобных задач требует уточнения.

Целью настоящей работы явилась оценка качества воспроизведения особенностей параметров BPC и АД, наблюдаемых при вегетативных блокадах у здоровых лиц и в покое у пациентов с артериальной гипертензией (АГ), созданной нами ранее с помощью математической модели вегетативной регуляции частоты сердечных сокращений (ЧСС) и среднего АД.

Материал и методы

Исходная математическая модель вегетативной регуляции среднего артериального давления. Основой для представленной работы являлась математическая модель вегетативной регуляции среднего АД, предложенная нами ранее [1].

Источники экспериментальных данных.

Для сопоставления результатов имитационного моделирования на основе вышеуказанной модели вегетативной блокады использовались доступные в литературе результаты анализа экспериментальных данных [10]. В указанной работе P.P. Jones et al. проводили экспериментальные исследования системы кровообращения на фоне фармакологической вегетативной блокады, вызванной внутривенным введением арфонада (триметафана камсилат), на выборке из 26 здоровых молодых мужчин. Внутривенное введение арфонада вызывает кратковременную ганглионарную блокаду с периферической вазодилатацией и расширением просвета сосудов. Такое состояние несет потенциальную опасность для испытуемого. Поэтому в данной работе нами проводилось численное моделирование действия на сердечно-сосудистую систему здоровых молодых субъектов фармакологической вегетативной блокады с сопоставлением результатов моделирования и результатов анализа экспериментальных данных, представленных в работе P.P. Jones et al. [10].

Также в амбулаторных условиях мы обследовали 10 пациентов с АГ. У всех в состоянии покоя (лежа) были выполнены 10-минутные записи электрокардиограммы (ЭКГ) во II стандартном отведении по Эйнтховену (с последующим построением кардиоинтервалограммы). Исследование проводилось в амбулаторных условиях, до назначения пациентам соответствующей медикаментозной терапии. На момент исследования уровень АД у всех пациентов был выше целевого уровня 140/90 мм рт. ст. Регистрация ЭКГ выполнялась с частотой дискретизации 250 Гц, разрядностью квантования 14 бит, полоса пропускания аналогового тракта составляла 0,05–100 Гц. Для подавления сетевой наводки использовался узкополосный режекторный фильтр. Сопоставление экспериментальных данных с модельными выполнялось по следующим показателям: LF – средняя спектральная мощность, рассчитанная в полосе 0,04–0,15 Гц, HF – средняя спектральная мощность, рассчитанная в полосе 0,15–0,4 Гц, а также средняя ЧСС. Спектральные показатели BPC вычислялись в соответствии с рекомендациями [11].

Методика моделирования вегетативной блокады. Для имитационного моделирования вегетативной блокады коэффициенты предложенной нами модели, регулирующие

активность отделов вегетативной нервной системы (k_2 , k_3 , k_4 , k_6 , k_{12} и k_{13}), обнулялись (полный перечень используемых в модели параметров и их значения для имитации регуляции кровообращения у здорового человека указаны нами в ранее опубликованном исследовании [1]). После чего были сгенерированы два набора по 26 десятиминутных реализаций модели, что соответствует экспериментальной выборке в работе P.P. Jones et al. [10]. Первый набор соответствовал здоровому молодому человеку, а второй – здоровому человеку после развития вегетативной блокады, вызванной введением арфонада. По полученным ансамблям реализаций были рассчитаны и усреднены соответствующие разности показателей сердечно-сосудистой системы, обусловленные развитием блокады: систолического и диастолического АД, ЧСС и ударного объема (Δ САД, Δ ДАД, Δ ЧСС, Δ V). Ударный объем вычислялся в соответствии с моделью, предложенной в работе H.R. Warner и R.M. Gardner [12].

Методика моделирования артериальной гипертонии. Одним из механизмов формирования АГ является возрастная деградация артериальных барорецепторов, которая ведет к снижению их чувствительности [13]. При этом для поддержания нормального уровня активности барорецепторов центры вегетативной нервной системы, обеспечивающие регуляцию АД, повышают его. Для воспроизведения этого эффекта были скорректированы соответствующие коэффициенты модельных уравнений [1]. Мы немного изменили параметры симпатической регуляции, так что система настроилась на более высокое давление. Мы увеличили минимальное давление, на которое они реагируют (p_0), увеличили среднюю активность симпатического отдела вегетативной нервной системы v_{s0} , снизили активность парасимпатического отдела k_{14} . Кроме того, с возрастом снижается эластичность артериальных сосудов и аорты [14], что также приводит к увеличению АД и было учтено в модели как снижение времени инерционности (R_0C).

Затем из скорректированной модели был получен ансамбль из 10 реализаций, длительность каждой была эквивалентна 10-минутной экспериментальной записи кардиоинтервалографии.

Результаты

Показатели ВРС, рассчитанные по экспериментальным данным (для моделирования АГ) или полученные из данных литературы (для

моделирования вегетативной блокады), сопоставлялись с результатами статистического анализа ВРС нашей математической модели.

Моделирование вегетативной блокады. Наблюдаемые в численном эксперименте изменения систолического и диастолического АД, ЧСС и ударного объема (Δ САД, Δ ДАД, Δ ЧСС и Δ УО), вызванные вегетативной блокадой, были сопоставлены с экспериментальными результатами, полученными P.P. Jones et al. [10]. Сравнительный анализ показал, что значения Δ САД, Δ ДАД, Δ ЧСС и Δ УО, полученные в ходе моделирования, соответствуют эффектам, наблюдаемым в эксперименте (рис. 1). В частности, в модели удалось воспроизвести эффект исчезновения ВРС и резкого снижения АД. Причем средние значения между модельными и экспериментальными показателями Δ САД и Δ ДАД с точностью до разброса значений экспериментальной выборки воспроизводятся количественно, а Δ ЧСС и Δ УО – качественно. Отметим, что дисперсия указанных показателей при моделировании блокады очень мала, так как задачи моделирования измерительных шумов не ставилось. Участки модельных сигналов ВРС и АД в состоянии вегетативной блокады показаны на рисунке 2 пунктирной линией.

Моделирование артериальной гипертонии. Сопоставление участков временных реализаций ВРС и АД, зарегистрированных у пациентов с АГ, с соответствующими реализациями, полученными в ходе моделирования вегетативной регуляции ЧСС и среднего АД, представлены на рисунке 2. Спектральные плотности мощности данных временных реализаций представлены на рисунке 3.

Количественное сопоставление качества численного воспроизведения параметров вегетативной регуляции при АГ, наблюдаемых в исследованной группе пациентов с данным заболеванием, с использованием предложенной модели вегетативной регуляции ЧСС и среднего АД выполнялось на основе расчета ряда спектральных показателей ВРС (LF и HF), в соответствии с современными рекомендациями [11], а также с учетом средних значений АД и ЧСС. Полученные значения показали хорошее соответствие созданной математической модели экспериментальным данным (рис. 4).

Обсуждение

В настоящем исследовании рассматриваются развиваемые авторским коллективом

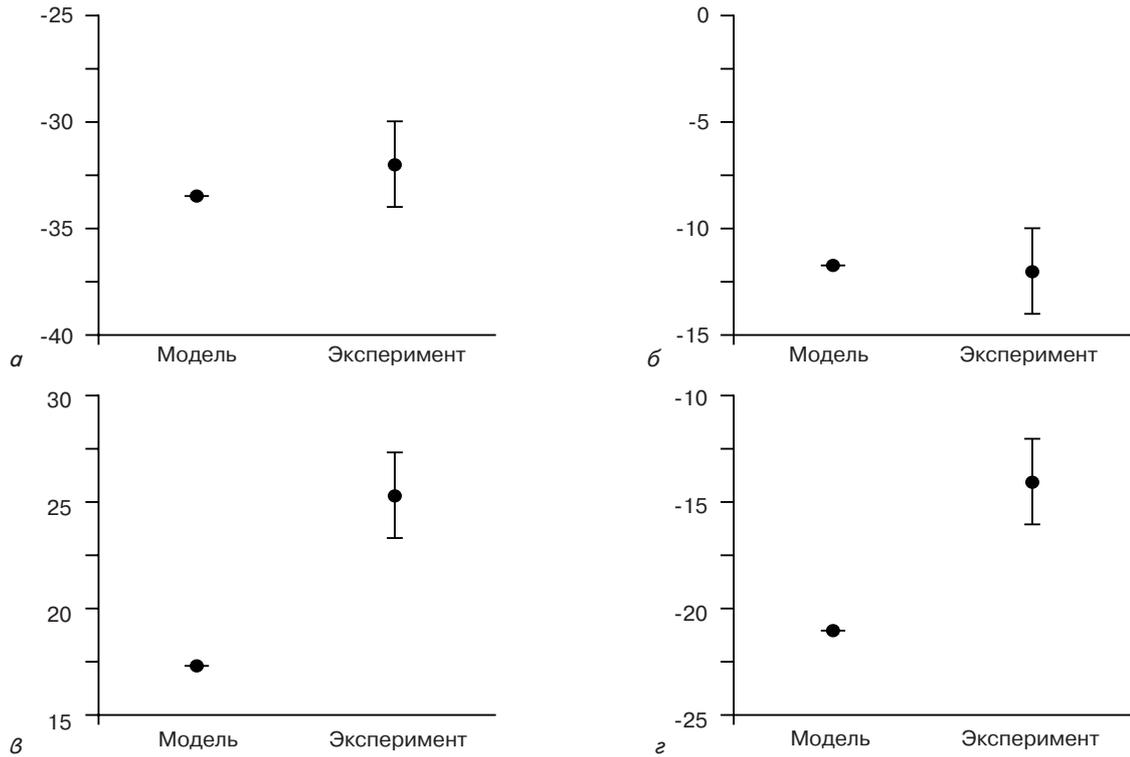


Рис. 1. Сопоставление экспериментальных результатов, отражающих реакцию параметров сердечно-сосудистой системы на фармакологическую вегетативную блокаду, по данным Р.Р. Jones et al. [10], с результатами моделирования блокады. Представлены результаты усреднения по 26 реализациям:

a – изменение систолического АД (мм рт. ст.); $б$ – диастолического АД (мм рт. ст.); $в$ – частоты сердечных сокращений (мин⁻¹); $г$ – ударного объема (мл)

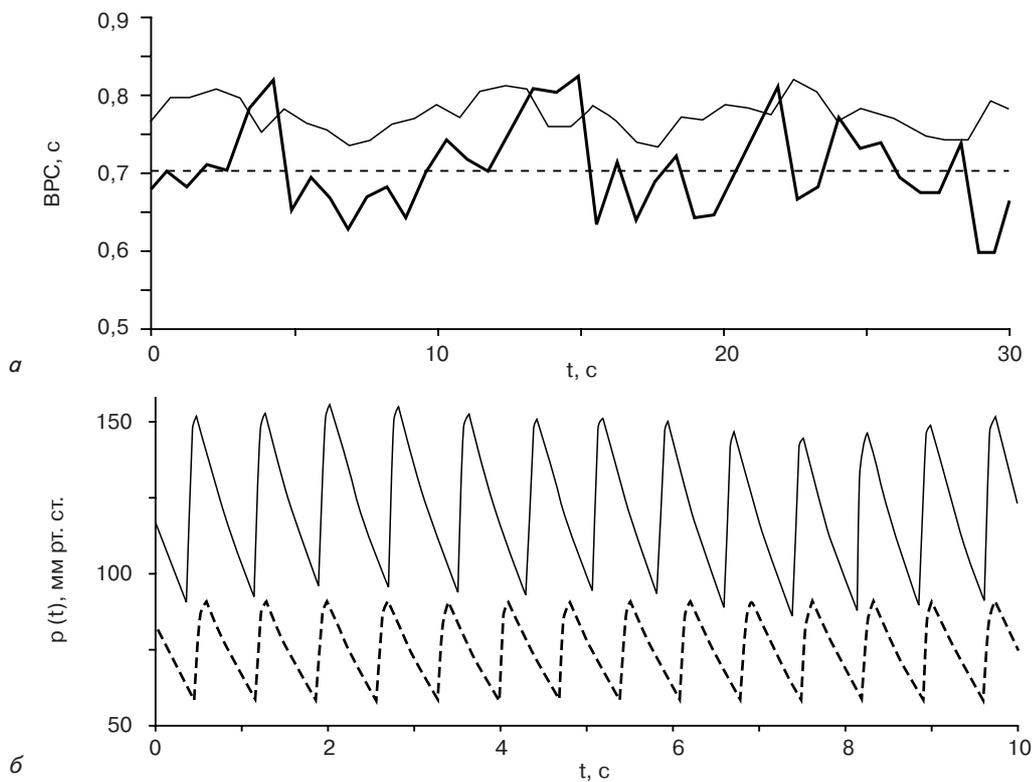


Рис. 2. Участки реализаций сигналов:

a – вариальности ритма сердца (полужирная линия – ВРС реального пациента с АГ, тонкая линия – модель ВРС пациента с АГ, пунктирная линия – модель ВРС пациента с вегетативной блокадой); $б$ – артериального давления (тонкая линия – модель АД пациента с АГ, пунктирная линия – модель АД пациента с вегетативной блокадой)

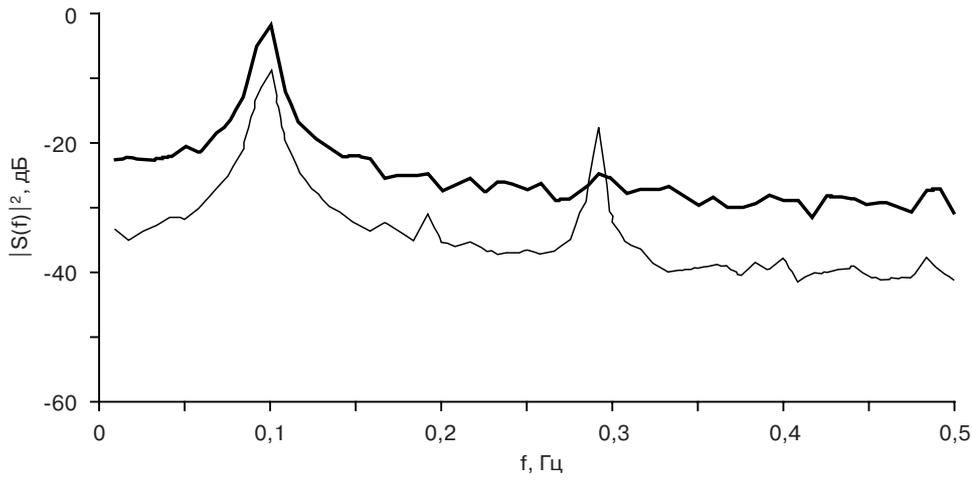


Рис. 3. Спектральные плотности мощности экспериментальной реализации ВРС больного с АГ (полужирная линия) и реализации предложенной нами модели с коэффициентами АГ (тонкая линия). По абсциссе отложена частота – f , по ординате – соответствующая мощность в спектре S в логарифмическом масштабе

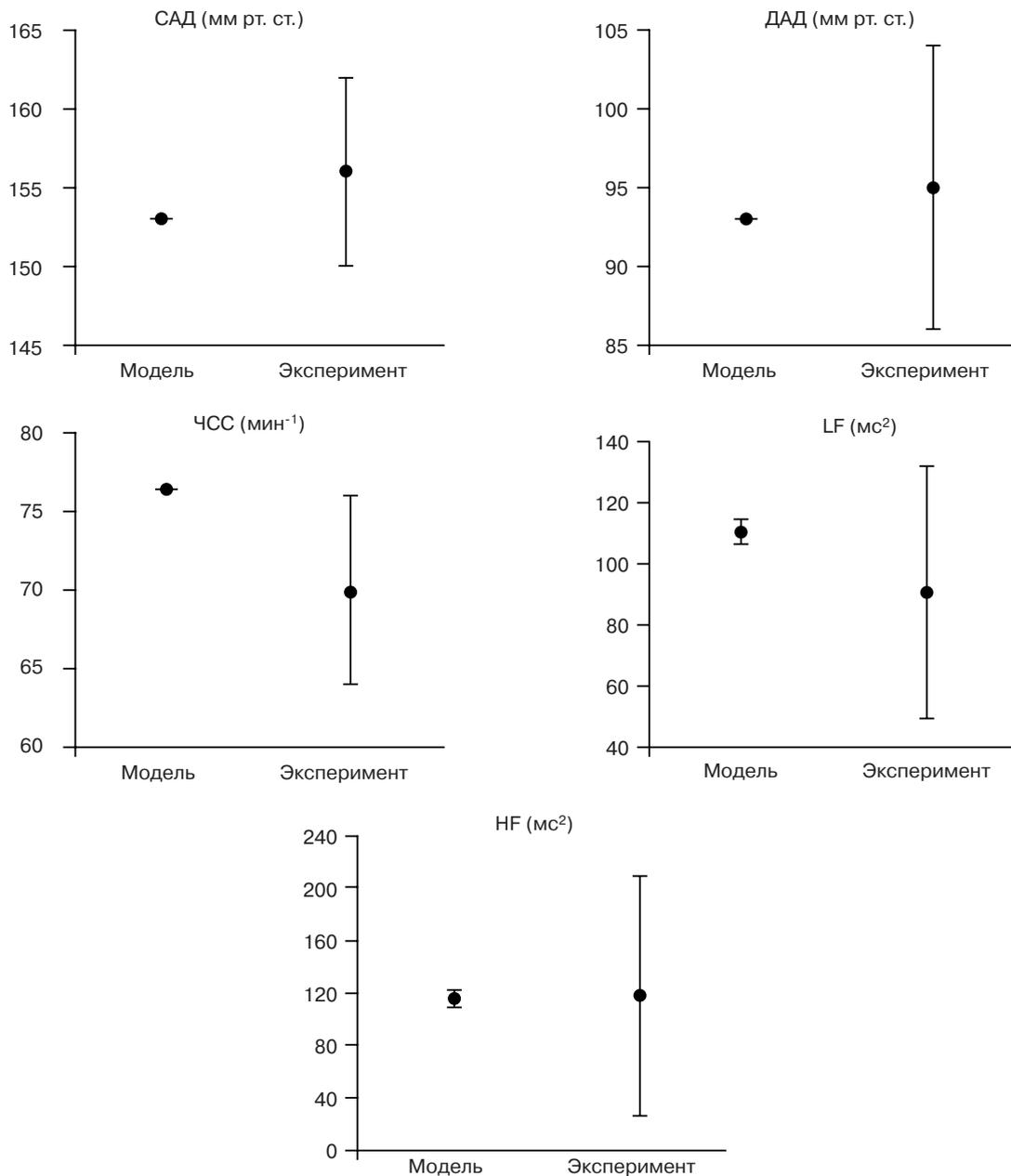


Рис. 4. Индексы с оценкой ошибки среднего, усредненные по ансамблям сигналов ВРС пациентов с АГ и модели АГ

модельные представления о внутреннем устройстве и динамике контуров вегетативной регуляции кровообращения. При этом авторы опирались на имеющийся в коллективе опыт моделирования по временным рядам [15] и исходили из идеи о продуктивности специализированных технологий создания моделей, описывающих и воспроизводящих конкретные патологии и физиологические пробы [1].

За основу взята концепция, развиваемая еще в классических работах А. Guyton [16] и подразумевающая выбор структуры и параметров уравнений, описывающих моделируемое явление, преимущественно на основе известных результатов физиологических экспериментов, проводимых, как правило, на животных *in vivo* и *in vitro*. Успешные примеры такого подхода представлены, например, в работах Н. Seidel, Н. Herzel [2], К. Kotani et al. [4], J.V. Ringwood [8], где стала возможна физиологическая интерпретация ряда параметров модели и оценка их значений в физиологических экспериментах, что может быть полезно для имитации конкретных эффектов, патологических состояний и физиологических проб. Однако подобный подход может ограничивать дальнейшее расширение модели, так как многие элементы сердечно-сосудистой системы в настоящее время не исследованы на уровне, допускающем их описание уравнениями, сформулированными «из первых принципов». Существенно расширить набор моделируемых элементов сердечно-сосудистой системы и воспроизводимых физиологических эффектов и патологий планируется нами в дальнейшем с использованием другой парадигмы, предусматривающей создание математических моделей сердечно-сосудистой системы с опорой на базовые принципы бионики, кибернетики и теории управления. Примеры успешного построения математических моделей сердечно-сосудистой системы на основе фундаментальных подходов теории автоматического управления с верификацией моделей по экспериментальным данным широко известны. В нашей стране они представлены преимущественно в многочисленных исследованиях известного авторского коллектива, работающего под руководством академика Л.А. Бокерия и профессора В.А. Лищука [17–24]. В данных работах учитываются гидродинамические особенности системного кровообращения, что является их существенным преимуществом относительно описываемой нами нели-

нейной динамической модели регуляции ЧСС и среднего АД. Предложенная нами система уравнений сфокусирована на детализации процессов вегетативной регуляции.

Есть также ряд зарубежных исследований, посвященных имитации работы элементов регуляции сердечно-сосудистой системы [3, 25, 26].

В серии работ М.С. Гавриловой и др. [27–29] представлена система дифференциальных уравнений для стохастического и имитационного моделирования регуляции систолического АД в моменты стрессовых ситуаций, а также на фоне медикаментозной терапии, в том числе у пациентов с АГ. Данные разработки основаны на анализе циркадной динамики параметров вегетативной регуляции в ходе суточного мониторинга.

Основной особенностью предложенной нами ранее математической модели регуляции среднего АД является наличие в ней контура барорефлекторной регуляции, описываемого нелинейным уравнением с запаздывающей обратной связью, предложенным J.V. Ringwood и S.C. Malpas [8] по результатам специализированных физиологических экспериментов на кроликах с экстраполяцией результатов на человека. Как показано в этой работе, данный контур может демонстрировать устойчивые незатухающие колебания за счет принципиально нелинейной структуры и наличия запаздывающих обратных связей, а не в связи с осцилляциями некоего пейсмекера в бульбарных структурах, о чем высказывались предположения некоторыми авторами [30]. Ряд других динамических компонентов, используемых нами при моделировании вегетативной регуляции ЧСС и АД, были описаны К. Kotani et al. [4]. Сопряжение вышеуказанных компонентов с барорефлекторным регуляторным контуром являлось основой выполненного нами моделирования [1].

Роль барорефлекса в регуляции гемодинамики большого круга системы кровообращения человека изучалась в ходе численного моделирования, выполненного Т.В. Матюшевым и др. [31], что дополнило известные представления о механизмах местной регуляции сосудистого тонуса, особенности которых в значительной мере не учитывались при моделировании регуляторных процессов, выполненном нами.

В представленном исследовании мы показали возможность имитации вегетативной

блокады и артериальной гипертонии с помощью предложенной для решения данных частных задач системы нелинейных уравнений, построенных «из первых принципов» [1]. Полученные результаты можно рассматривать как дополнение более крупных математических моделей, предложенных в известных работах [17–24, 27–29, 31].

Заключение

Представленная нами ранее модель вегетативной регуляции среднего АД в виде нелинейного уравнения с запаздыванием, способного демонстрировать устойчивые автоколебательные режимы за счет наличия обратных связей, продемонстрировала свою применимость для решения задач имитационного моделирования различных функциональных состояний. В частности, были на качественном уровне воспроизведены характерные показатели сердечно-сосудистой системы (статистические и спектральные характеристики ВРС, а также соотношение систолического и диастолического АД) для фармакологической вегетативной блокады у здоровых испытуемых, вызванной введением арфонада (триметафана камсилат), и состояния повышенного АД у пациентов с АГ (с учетом возрастной деградации барорецепторов и снижения эластичности артерий).

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Работа выполнена при поддержке гранта Президента РФ МД-3318.2017.7 (физиологический эксперимент, статистический и спектральный анализ данных, интерпретация результатов) и РНФ №14-12-00291 (разработка математической модели).

Литература [References]

1. Караваев А.С., Ишбулатов Ю.М., Киселев А.Р. и др. Модель сердечно-сосудистой системы человека с автономным контуром регуляции среднего артериального давления. *Физиология человека*. 2017; 43 (1): 70–80. [Karavaev A.S., Ishbulatov Yu.M., Kiselev A.R. et al. A model of human cardiovascular system containing a loop for the autonomic control of mean blood pressure. *Fiziologiya Cheloveka (Human Physiology, Russian journal)*. 2017; 43 (1): 70–80 (in Russ.).]
2. Seidel H., Herzl H. Bifurcations in a nonlinear model of the baroreceptor-cardiac reflex. *Physica. D*. 1998; 115: 145–60.
3. Ottesen J.T. Modelling the dynamical baroreflex feedback control. *Math. Comput. Model.* 2000; 31: 167–73.
4. Kotani K., Struzik Z.R., Takamasu K. et al. Model for complex heart rate dynamics in health and disease. *Phys. Rev. E. Stat. Nonlin. Soft. Matter. Phys.* 2005; 72: 041904.
5. Silvani A., Magosso E., Bastianini S. et al. Mathematical modeling of cardiovascular coupling: central autonomic commands and baroreflex control. *Auton. Neurosci.* 2011; 162: 66–71.
6. Malliani A., Pagani M., Lombardi F., Cerutti S. Cardiovascular neural regulation explored in the frequency domain. *Circulation*. 1991; 84: 482–92.
7. 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; 98: 556–61.
8. Ringwood J.V., Malpas S.C. Slow oscillations in blood pressure via a nonlinear feedback model. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Compar. Physiol.* 2001; 280: 1105–15.
9. Ишбулатов Ю.М., Караваев А.С., Пономаренко В.И. и др. Модель системы автономной регуляции сердечно-сосудистой системы с контуром барорефлекторного контроля среднего артериального давления в виде автогенератора с запаздыванием. *Известия Саратовского университета. Новая серия. Серия физика*. 2015; 15 (2): 32–8. [Ishbulatov Yu.M., Karavaev A.S., Ponomarenko V.I. et al. Model of cardiovascular system autonomic regulation with a circuit of baroreflexory control of mean arterial pressure in the form of delayed-feedback oscillator. *Izvestiya Saratovskogo Universiteta. Novaya Seriya. Seriya Fizika (Izvestiya of Saratov University. New Series. Series: Physics. Russian journal)*. 2015; 15 (2): 32–8 (in Russ.).]
10. Jones P.P., Shapiro L.F., Keisling G.A. et al. Altered autonomic support of arterial blood pressure with age in healthy men. *Circulation*. 2001; 104: 2424–9.
11. 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; 93: 1043–65.
12. Warner H.R., Gardner R.M. Computer-based monitoring of cardiovascular functions in postoperative patients. *Circulation*. 1968; 37 (Suppl 4): II68–II74.
13. Peckerman A., Hurwitz B.E., Nagel J.H. et al. Effects of gender and age on the cardiac baroreceptor reflex in hypertension. *Clin. Exp. Hypertens.* 2001; 23 (8): 645–56.
14. Van der Heijden-Spek J.J., Staessen J.A., Fagard R.H. et al. Effect of age on brachial artery wall properties differs from the aorta and is gender dependent: a population study. *Hypertension*. 2000; 35 (2): 637–42.
15. Bezruchko B.P., Smirnov D.A. Extracting knowledge from time series: an introduction to nonlinear empirical modeling. Springer; 2010.
16. Guyton A., Hall J. Textbook of medical physiology. 12th ed. Saunders Elsevier; 2006.
17. Лищук В.А. Математическая теория кровообращения. М.: Медицина; 1991. [Lishchuk V.A. Mathematical theory of circulation. Moscow: Meditsina; 1991 (in Russ.).]
18. Бокерия Л.А., Лищук В.А. Концепция регуляции сердечно-сосудистой системы — от управления функциями к согласованию возможностей. Часть I. Физиологические предпосылки. *Клиническая физио-*

- логия кровообращения. 2008; 2: 5–18. [Bockeria L.A., Lischuk V.A. Cardiovascular system regulation concept – from functions control to coordination of opportunities. Part 1. Physiological prerequisites. *Klinicheskaya Fiziologiya Krovoobrashcheniya (Clinical Physiology of Circulation, Russian journal)*. 2008; 2: 5–18 (in Russ.).]
19. Бокерия Л.А., Лищук В.А. Концепция регуляции сердечно-сосудистой системы – от управления функциями к согласованию возможностей. Часть 2. Математическое описание и анализ. *Клиническая физиология кровообращения*. 2008; 3: 5–16. [Bockeria L.A., Lischuk V.A. Cardiovascular system regulation concept – from functions control to coordination of opportunities. Part 2. Mathematical description and analysis. *Klinicheskaya Fiziologiya Krovoobrashcheniya (Clinical Physiology of Circulation, Russian journal)*. 2008; 3: 5–16 (in Russ.).]
 20. Бокерия Л.А., Лищук В.А. Концепция регуляции сердечно-сосудистой системы – от управления функциями к согласованию возможностей. Часть 3. Имитация. *Клиническая физиология кровообращения*. 2008; 4: 5–19. [Bockeria L.A., Lischuk V.A. Cardiovascular system regulation concept – from functions control to coordination of opportunities. Part 3. Imitation. *Klinicheskaya Fiziologiya Krovoobrashcheniya (Clinical Physiology of Circulation, Russian journal)*. 2008; 4: 5–19 (in Russ.).]
 21. Фролов С.В., Маковеев С.Н., Газизова Д.Ш., Лищук В.А. Модель сердечно-сосудистой системы, ориентированная на современную интенсивную терапию. *Вестник Тамбовского государственного технического университета*. 2008; 14 (4): 892–902. [Frolov S.V., Makoveev S.N., Gazizova D.Sh., Lischuk V.A. Model of cardiovascular system oriented at present-day intensive therapy. *Vestnik Tambovskogo Gosudarstvennogo Tekhnicheskogo Universiteta (Transactions of the Tambov State Technical University, Russian journal)*. 2008; 14 (4): 892–902 (in Russ.).]
 22. Бокерия Л.А., Лищук В.А., Газизова Д.Ш. и др. Концепция регуляции сердечно-сосудистой системы – от управления функциями к согласованию возможностей. Часть 4. Анализ клинического материала. *Клиническая физиология кровообращения*. 2013; 1: 19–24. [Bockeria L.A., Lischuk V.A., Gazizova D.Sh. et al. Cardiovascular system regulation concept – from functions control to coordination of opportunities. Part 4. Clinical material role. *Klinicheskaya Fiziologiya Krovoobrashcheniya (Clinical Physiology of Circulation, Russian journal)*. 2013; 1: 19–24 (in Russ.).]
 23. Бокерия Л.А., Лищук В.А., Газизова Д.Ш. и др. Концепция регуляции сердечно-сосудистой системы – от управления функциями к согласованию возможностей. Часть 5. Роль регуляции. *Клиническая физиология кровообращения*. 2013; 1: 24–34. [Bockeria L.A., Lischuk V.A., Gazizova D.Sh. et al. Cardiovascular system regulation concept – from functions control to coordination of opportunities. Part 5. Regulation role. *Klinicheskaya Fiziologiya Krovoobrashcheniya (Clinical Physiology of Circulation, Russian journal)*. 2013; 1: 24–34 (in Russ.).]
 24. Бокерия Л.А., Лищук В.А., Газизова Д.Ш. и др. Концепция регуляции сердечно-сосудистой системы – от управления функциями к согласованию возможностей. Часть 6. Роль нагрузки на левый и правый желудочки сердца. *Клиническая физиология кровообращения*. 2015; 1: 19–29. [Bockeria L.A., Lischuk V.A., Gazizova D.Sh. et al. Cardiovascular system regulation concept – from functions control to coordination of opportunities. Part 6. Role of load of the left and right ventricles of heart. *Klinicheskaya Fiziologiya Krovoobrashcheniya (Clinical Physiology of Circulation, Russian journal)*. 2015; 1: 19–29 (in Russ.).]
 25. Ursino M. Interaction between carotid baroregulation and the pulsating heart: a mathematical model. *Am. J. Physiol.* 1998; 275: H1733–H1747.
 26. Vielle B. Mathematical analysis of Mayer waves. *J. Math. Biol.* 2005; 50 (5): 595–606.
 27. Гаврилова М.С., Бутов А.А., Рузов В.И., Разин В.А. Стохастическая модель системы стабилизации систолического артериального давления в моменты стрессовых ситуаций. *Вестник Саратовского государственного технического университета*. 2011; 3 (1): 150–9. [Gavrilova M.S., Butov A.A., Ruzov V.I., Razin V.A. Stochastic model of stabilizing system of systolic blood pressure at the time of stress. *Vestnik Saratovskogo Gosudarstvennogo Tekhnicheskogo Universiteta (Vestnik Saratov State Technical University, Russian journal)*. 2011; 3 (1): 150–9 (in Russ.).]
 28. Гаврилова М.С., Разин В.А., Гимаев Р.Х., Бутов А.А. Стохастическая модель системы стабилизации систолического артериального давления в диагностике артериальной гипертензии и оценке эффективности терапии. *Вестник новых медицинских технологий*. 2012; 19 (3): 6–9. [Gavrilova M.S., Razin V.A., Gimaev R.Kh., Butov A.A. Stochastic model of systolic blood pressure stabilization in the diagnostics of arterial hypertension and assessment of therapy effectiveness. *Vestnik Novykh Meditsinskikh Tekhnologiy (Journal of New Medical Technologies, Russian journal)*. 2012; 19 (3): 6–9 (in Russ.).]
 29. Гаврилова М.С. Математическая модель системы двухфазного гомеостаза на примере систолического артериального давления. *Вестник Донского государственного технического университета*. 2012; 12 (1-1): 25–30. [Gavrilova M.S. Mathematical model of double-phase homeostasis system by the example of systolic blood pressure. *Vestnik Donskogo Gosudarstvennogo Tekhnicheskogo Universiteta (Vestnik of Don State Technical University, Russian journal)*. 2012; 12 (1-1): 25–30 (in Russ.).]
 30. Julien C. The enigma of Mayer waves: facts and models. *Cardiovasc. Research*. 2006; 70: 12–21.
 31. Матюшев Т.В., Вартбаронов Р.А., Рыженков С.П. Имитационная модель барорецепторных механизмов регуляции сосудов большого круга системы кровообращения организма человека при постуральных воздействиях. *Авиакосмическая и экологическая медицина*. 2007; 41 (5): 17–24. [Matyushev T.V., Vartbaronov R.A., Ryzhenkov S.P. The baroreflex model of regulation of systemic circulation vessels in humans influenced by postural effects. *Aviakosmicheskaya i Ekologicheskaya Meditsina (Aerospace and Environmental Medicine, Russian journal)*. 2007; 41 (5): 17–24 (in Russ.).]

Поступила 17.04.2017

Принята к печати 03.05.2017