

Министерство образования и науки Российской Федерации

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ  
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ «САРАТОВСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ  
ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ  
Н.Г.ЧЕРНЫШЕВСКОГО»

Кафедра динамического моделирования и биомедицинской инженерии  
наименование кафедры

**Математическое моделирование и реконструкция элементов сердечно-  
сосудистой системы человека**

**АВТОРЕФЕРАТ МАГИСТЕРСКОЙ РАБОТЫ**

студента 2 курса 206 группы

направления 12.04.04 «Биотехнические системы и технологии»  
код и наименование направления

факультета nano- и биомедицинских технологий

наименование факультета

Ишбулатова Юрия Михайловича

фамилия, имя, отчество

Научный руководитель

доцент, к.ф.-м.н  
должность, уч. степень, уч. звание

подпись, дата

А.С. Карavaев  
инициалы, фамилия

Зав. кафедрой:

д.ф.-м.н., доцент  
должность, уч. степень, уч. звание

подпись, дата

Е.П. Селезнев  
инициалы, фамилия

Саратов 2017 г.

**Введение.** Численное моделирование является важным инструментом исследования сложных многокомпонентных систем реального мира. Последовательно совершенствуясь, модели усложняются и математизируются, позволяя добиться не только качественного, но и количественного описания исследуемого объекта. Полученные количественные результаты позволяют верифицировать предложенную модель и часто служат основанием для пересмотра и совершенствования стартовых качественных представлений.

Численное моделирование позволяет изучать процессы и системы из области биофизики и медицины, в том числе особенности регуляции различных подсистем организма человека. Значительное внимание исследователей привлекает численное моделирование сердечно-сосудистой системы (ССС), которое имеет важное фундаментальное значение и большую значимость для прикладной медицины. Наличие адекватной модели ССС позволит развивать подходы индивидуализированной медицины, предсказывать развитие патологий и реакцию пациентов на медицинские препараты. Наконец, решение задачи реконструкции параметров таких моделей по экспериментальным данным потенциально позволит оценивать параметры, прямое измерение которых технически невозможно или сопряжено с риском для жизни пациента.

В данной работе рассматриваются две предложенные автором математические модели, в виде систем дифференциальных уравнений с запаздыванием, учитывающие современные представления об устройстве систем автономной регуляции деятельности ССС. Верификация данных моделей осуществлялась с помощью воспроизведения распространенных статистических и спектральных индексов, широко применяемых в клинической диагностике, а также в ходе симуляции ряда активных тестов и патологий ССС. В работе воспроизводились артериальная гипертония, причиной которой служило снижение эластичности сосудистого русла, пассивная ортостатическая проба, медикаментозная блокада вегетативной

регуляции ССС, а также особенности взаимодействия вегетативной регуляции ССС и дыхательных процессов.

**Основное содержание работы.** Структура первой предложенной модели представлена на рис. 1. Модель включает четыре дифференциальных уравнения первого порядка с запаздываниями:

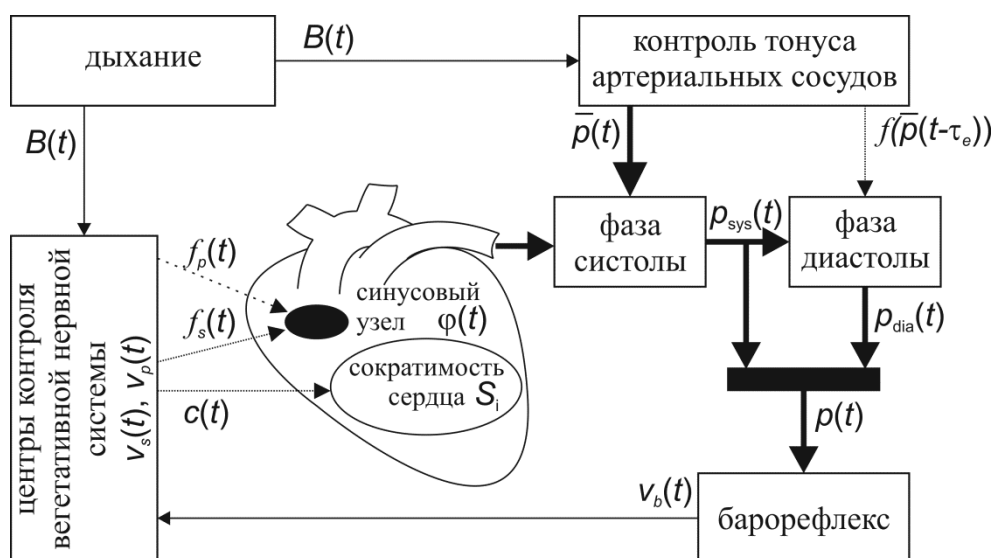


Рис. 1. Структура предложенной модели ССС человека. Редкий пунктир – влияние парасимпатического отдела, частый пунктир – влияния симпатического отдела, жирные линии – артериальное давление, тонкие сплошные линии – прочие влияния.

Наиболее значимым отличием предложенной модели ССС от известных модельных представлений является введение ССС контура вегетативной регуляции тонуса артериальных сосудов в виде автогенератора с запаздыванием, введенный согласно работам [Ringwood J.V. Am. J. Physiol. (2001) 280: 1105.]. Сигнал данного контура непосредственно модулирует АД в фазе систолы и влияет на скорость релаксации АД в фазе диастолы, модулируя сопротивление периферийных артериальных сосудов  $R(t)$ .

Предложенная модель сопоставлялась с моделью Kotani [Kotani K. PRE (2005) 72: 041904.], имеющей аналогичную структуру, и экспериментальными данными, зарегистрированными у здоровых

испытуемых. Для этого осуществлялся анализ распространенных спектральный и статистических характеристик сигнала variability сердечного ритма (BCP) 10 здоровых мужчин в возрасте 20-25 лет в состоянии покоя. Сигналы регистрировались в положении лежа через 2 часа после приема пищи. Длительность каждой записи составляла 10 минут

Соотношение систолического АД (САД) и диастолического АД (ДАД) в модели Kotani составляет 200/110, что не соответствует типичным значениям для здоровых лиц в покое. Модифицированная модель демонстрирует лучшее качественное соответствие с соотношением - 145/70. Также учет в предложенной модели автоколебательной природы контура регуляции тонуса артериальных сосудов позволил привести характерные спектральные составляющие (0.1 и 0.3 Гц) в хорошее соответствие с экспериментальными результатами. В спектре модели Kotani 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. По полученным спектрам были рассчитаны индексы, широко применяющиеся в медицинской практике и физиологических исследованиях. Их анализ показывает, лучшее количественное соответствие предложенной модели экспериментальным результатам, чем у модели Kotani.

Также предложенная модель использовалась для моделирования распространенной патологии ССС – артериальной гипертензии (АГ). В качестве экспериментальных данных использовались 10-ти минутные записи электрокардиограммы (ЭКГ) во II стандартном отведении по Эйнтховену (с последующим построением кардиоинтерваллограммы), полученные нами у 10 пациентов с гипертонией и в состоянии покоя. Одним из механизмов формирования АГ является возрастная деградация артериальных барорецепторов, чувствительность которых снижается. При этом для поддержания прежнего уровня на выходе центров ВНС, обеспечивающих регуляцию давления, системы регуляции повышают АД. Для

воспроизведения этого эффекта были скорректированы соответствующие коэффициенты модельных уравнений. Кроме того, с возрастом жесткость артериальных сосудов увеличивается, что моделируется уменьшением времени инерционности артериальных сосудов –  $R_0C$ . Этот фактор также приводит к увеличению АД. Проведенный для количественного сопоставления экспериментальных данных и реализаций модели расчет статистических и спектральных индексов показывает хорошее соответствие модели АГ экспериментальным данным.

В работе проводилось численное моделирование действия на ССС здоровых молодых субъектов фармакологической автономной блокады при внутривенном введении испытуемым арфонада (триметафана камсилат). Результаты моделирования сопоставлялись с экспериментальными результатами, полученными в работе [Jones P.P. et al // Circulation (2001) 104: 2424].

Для моделирования ганглионарной блокады, вызываемой введением препарата, коэффициенты предложенной модели, регулирующие активность отделов ВНС, обнулялись. Для сопоставления экспериментальных результатов и результатов моделирования, с помощью предложенной нами модели были сгенерированы 26 ансамблей реализаций длительностью по 10 минут до и после изменения коэффициентов модели, соответствующего введению арфонада. По полученным реализациям были усреднены изменения систолического артериального давления, диастолического артериального давления, ударного объема и ЧСС. Ударный объем вычислялся в соответствии с моделью, предложенной в работе. Сопоставление результатов моделирования и экспериментальных результатов, полученных Jones P.P. с соавторами в работе, показало, что предложенная модель качественно воспроизводит динамику целевых индексов, наблюдаемые в эксперименте. Причем разница средних значений изменений индексов между экспериментальными данными и результатами моделирования не превышает 5% от величины среднего изменения каждого

из индексов. Также наблюдалось исчезновение variability ритма сердца и резкое снижение АД, что соответствует экспериментальным наблюдениям.

Предложенная модель использовалась для численного моделирования захвата сигналом дыхания с линейно изменяющейся частотой 0.1 Гц ритмов в сигналах ФПГ, которые отражают активность вегетативной регуляции. Для диагностики фазовой и частотной синхронизации подход, предложенный ранее в работе [Hramov A.E. PRE (2007) 75: 056207]. Метод основан на выделении мгновенных фаз колебаний с помощью непрерывного вейвлет-преобразования. В работе 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.

Линейный участок разности фаз изменяется на  $\pi$ , демонстрируя полосу фазового захвата, для экспериментальной разности фаз и разности фаз, выделенной из сигнала АД предложенной модели. Интервалы захвата фаз хорошо соответствуют друг другу. Разность фаз модели Kotani не демонстрируют линейного изменения на  $\pi$ , а лишь линейное подмешивание, которому соответствует постоянное значение разности фаз. Введение в предложенную модель контура барорефлекторной регуляции АД в виде автогенератора с запаздывающей обратной связью в соответствии с [Ringwood J.V. Am. J. Physiol. (2001) 280: 1105.] позволило воспроизвести эффект фазовой синхронизации контура вегетативной регуляции тонуса артериальных сосудов внешним сигналом дыхания линейно меняющейся частоты.

В работе представлена модификация оригинальной модели, описанной ранее, ее структура представлена на рисунке 2. Основной особенностью модифицированной модели является введение второго барорецептора, расположенного в подвздошной артерии.

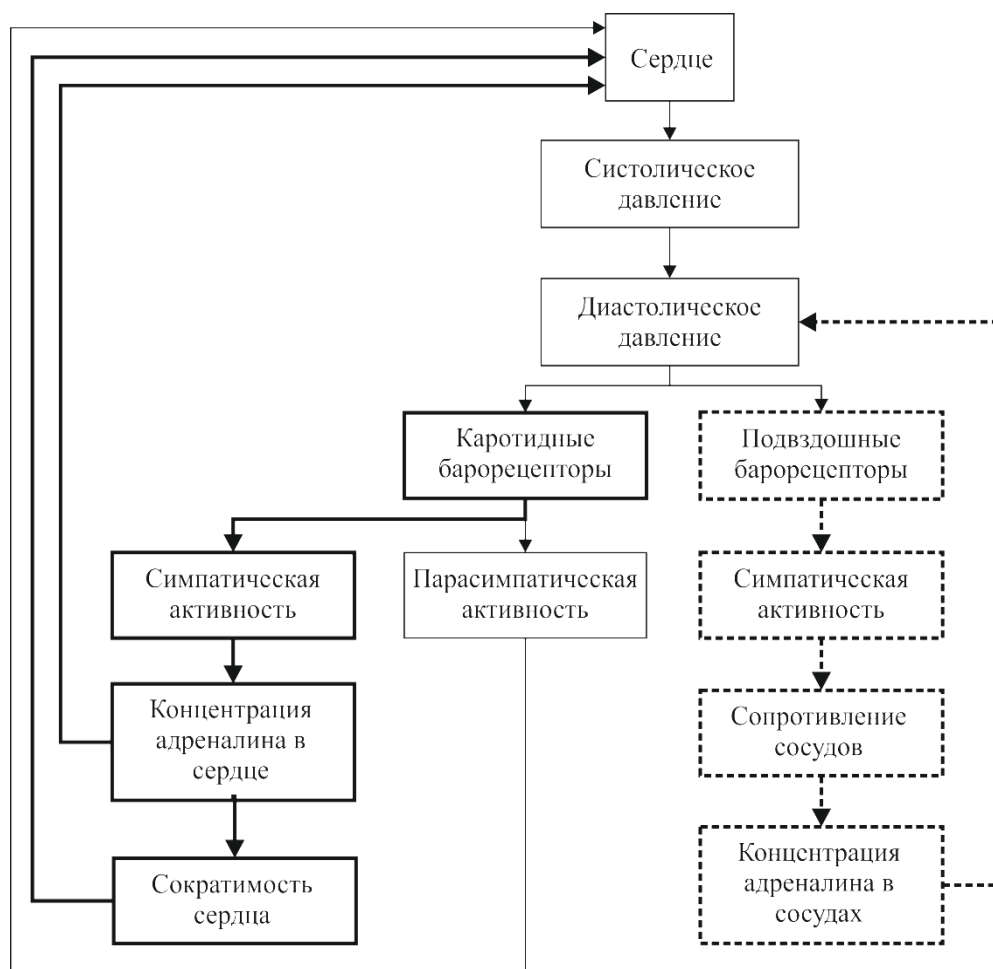


Рис 2. Схема модифицированной модели. Элементы контура симпатической регуляции частоты сердечных сокращений отмечены сплошной жирной линией. Элементы контура вегетативной регуляции тонуса артериальных сосудов отмечены пунктирной жирной линией.

Для изучения возможностей предложенной модели по воспроизведению свойств сигналов сердечно-сосудистой системы здоровых лиц в покое при спонтанном дыхании рассчитывались широко были снова оценены спектры мощность ВСР, а также распространенные спектральные и статистические индексы. Для экспериментов со спонтанным дыханием проводилась количественная оценка степени синхронизации составляющих LF диапазонов сигналов ВРС и ФПГ - расчет индекса  $S$  - суммарного процента фазовой синхронизации [Боровкова Е.И. СМЖ. (2014) 10(3):390.]. Расчет сопровождался контролем статистической значимости с помощью генерации ансамбля суррогатных данных. Использовалась процедура приготовления

суррогатных данных с сохранением периодограмм исходных сигналов – т.н. AAFT (Amplitude Adjusted Fourier Transform).

Для экспериментальных данных среднее  $S$  составило  $45.9 \pm 12.5$  (среднее со стандартным отклонением). Рассчитанное по реализациям модели среднее значение  $S$  составило  $45.8 \pm 11.8$  (среднее со стандартным отклонением). Выбранные значения параметров использовались далее во всех исследованиях в данной работе.

Модифицированная модель использовалась для симуляции пассивной ортостатической пробы, которая является распространенным способом функциональной диагностики вегетативной системы регуляции ССС. Количественное воспроизведение наблюдаемых в ходе пробы эффектов в модифицированной модели является значимым аргументом в пользу адекватности выбранной структуры модели. Результаты численного эксперимента сопоставлялись с экспериментальными данными от 30 пациентов (26 мужчины, 4 женщины) в возрасте 20-25 лет в состоянии покоя. 10 минутные сигналы регистрировались в положении лежа и через пять минут после пассивного переворота в положение стоя через 2 часа после приема пищи. Длительность каждой записи составляла 10 минут.

Модифицированная модель включает два пространственно разнесенных контура барорефлекторной регуляции, что позволяет учесть перераспределение объема крови во время пробы и воспроизвести изменение статистических индексов ССС, таких как систолическое давление, диастолическое давление и пульс. Модифицированная модель демонстрирует высокое соответствие динамике ССС во время пассивной ортостатической пробы. Данный результат позволяет надеяться на адекватность выбранной структуры модели.

Как показали проведенные ранее исследования, для исследуемых контуров вегетативной регуляции кровообращения характерна нестационарная динамика с нерегулярным чередованием интервалов несинхронного поведения и фазовой синхронизации длительностью в сотни



секунд (десятки характерных периодов колебаний). Модифицированная модель, построенная на основе имеющейся априорной информации об особенностях организации контуров вегетативной регуляции кровообращения с использованием значений, оцененных ранее в физиологических экспериментах параметров, качественно воспроизводит такой характер динамики разностей мгновенных фаз. Интересен вопрос о возможных механизмах формирования такой нерегулярной динамики. Анализ структуры модели указывает на несколько возможных вариантов объяснения: влияние динамического шума, сложную периодическую динамику с большим периодом, квазипериодическую динамику или колебания модели в режиме динамического хаоса. Для исследования характера динамики модели были проведены специальные исследования.

Динамика изучалась при отключенном динамическом шуме. Оказалось, что реализации модели, по-прежнему, имеют нерегулярный вид, и характер динамики разности мгновенных фаз качественно не изменяется. Для различения режимов хаотической, квазипериодической или сложной периодической динамики осуществлялся визуальный анализ проекций фазового портрета динамической системы, оценка автокорреляционных функций динамических переменных модели по временным реализациям, оценка старшего показателя Ляпунова.

Вид проекций фазового портрета модели и затухание АКФ свидетельствуют в пользу гипотезы о хаотическом характере динамики предложенной модели. На наличие в динамике слабо развитого динамического хаоса указывает также сделанная оценка величины старшего Ляпуновского показателя. Предложенная модель представляет собой динамическую систему 5 порядка, причем часть уравнений имеет временные запаздывания. Расчет для такой системы даже старшего показателя Ляпунова представляет определенную техническую сложность. Поэтому здесь осуществлялась оценка старшего показателя Ляпунова в трехмерном пространстве. При оценке методом Вольфа по временной реализации

длинной 10000 с, с выбором интервала времени для расчета приращения при разбегании фазовых траекторий равным 0.5 с оцененное значение показателя составляет 0.045. Вариация значений длины реализаций и интервала времени для расчета приращений в 2 раза дает оценки старшего показателя Ляпунова в пределах  $\pm 0.02$ .

**Заключение.** В работе описана оригинальная модель сердечнососудистой системы человека, которая учитывает автоколебательный характер динамики контура барорефлекторной регуляции тонуса артериальных сосудов и контура симпатической регуляции ЧСС. Структура модели предложена из первых принципов по результатам физиологических экспериментов, а параметры имеют физический смысл. Их значения оценены в физиологических экспериментах и при численной симуляции здорового человека. Адекватность модели подтверждена качественным и количественным соответствием ее спектральных и статистических характеристик свойствам реальных физиологических данных здоровых испытуемых.

С помощью предложенной модели была впервые воспроизведена артериальная гипертония, медикаментозная блокада вегетативной регуляции и синхронизация вынужденным дыханием 0.1 Гц ритмов, отражающих активность исследуемых контуров вегетативной регуляции. Введение второго контура барорефлекторной регуляции, отвечающего за контроль тонуса артериальных сосудов, позволил воспроизвести наблюдающийся в экспериментах и имеющий значение для медицинской диагностики эффект фазовой синхронизации 0.1 Гц ритмов. В ходе исследований были воспроизведены характерные для здоровых испытуемых значения интегральной меры – суммарного процента фазовой синхронизации. Демонстрация моделью сложной нерегулярной динамики с модуляцией параметров связи между исследуемыми регуляторными контурами позволила качественно воспроизвести типичный для экспериментальных данных характер поведения разности мгновенных фаз с нерегулярным чередованием

участков фазовой синхронизации и несинхронного поведения длительностью десятки секунд. Также предложенная модель позволила смоделировать динамику артериального давления в ходе пассивной ортостатической пробы, которая является распространенным методом диагностики состояния ССС.

По результатам работы были опубликованы опубликовано 9 статей в научных журналах (2 WoS, 4 SCOPUS, 3 ВАК), получено несколько свидетельств об официальной регистрации программного обеспечения, результаты исследований неоднократно представлялись на Всероссийских и международных конференциях.

1. Karavaev A.S., Ishbulatov J.M., Ponomarenko V.I., Prokhorov M.D., Gridnev V.I., Bezruchko B.P., Kiselev A.R. Model of human cardiovascular system with a loop of autonomic regulation of the mean arterial pressure // Journal of the American Society of Hypertension. -2016. –V. 10. –Iss. 3. –P. 235-243.
2. Ishbulatov Y.M., Karavaev A.S., Kiselev A.R., Ponomarenko V.I., Prokhorov M.D. Phase and frequency locking in the model of cardiovascular system baroreflexory regulation // progress in biomedical optics and imaging - proceedings of SPIE "saratov fall meeting 2015" 2016. P. 99173n.
3. Karavaev A.S., Ishbulatov Yu.M., Ponomarenko V.I., Prokhorov M.D., Kiselev A.R., Mironov S.A., Shvartz V.A., Gridnev V.I., Bezruchko B.P. A model of human cardiovascular system containing a loop for the autonomic control of mean blood pressure// Human Physiology. 2017. V. 43. Iss 1. P. 61-70.
4. Ishbulatov J.M., Karavaev A.S., Ponomarenko V.I., Prokhorov M.D., Bezruchko B.P. Comparing methods for estimating parameters in a system of baroreflex control over mean arterial pressure // Bulletin of the Russian Academy of Sciences: Physics. 2016. –V. 80. №. 2. –P. 180-185.
5. Borovkova E.I., Ishbulatov Yu.M., Mironov S. A. Method of synchronization assessment of rhythms in regulatory systems for signal analysis in real time // Saratov Journal of Medical Scientific Research –2014. –Т. 10. –No 3. –P. 390–395.

6. Kiselev A.R., Karavaev A.S., Gridnev V.I., Prokhorov M.D., Ponomarenko V.I., Borovkova E.I., Shvartz V.A., Ishbulatov Y.M., Posnenkova O.M., Bezruchko B.P. Method of estimation of synchronization strength between low-frequency oscillations in heart rate variability and photoplethysmographic waveform variability // Russian Open Medical Journal. 2016. -V. 5. -Iss. 1. – P. 1-13.
7. Shvartz V.A., Karavaev A.S., Borovkova E.I., Mironov S.A., Ishbulatov Y.M., Ponomarenko V.I., Prokhorov M.D., Butenko A.A., Gridnev V.I., Kiselev A.R. Investigation of statistical characteristics of interaction between the low-frequency oscillations in heart rate variability and peripheral microcirculation in healthy subjects and myocardial infarction patients // Russian Open Medical Journal. 2016. -V. 5. – Iss. 2. –P. 1-5.
8. Ишбулатов Ю.М., Караваев А.С., Пономаренко В.И., Прохоров М.Д., Безручко Б.П. 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. –Т. 15. -В. 2. –С. 32-38.
9. Караваев А.С., Ишбулатов Ю.М., Боровкова Е.И., Кульминский Д.Д., Хорев В.С., Киселев А.Р., Пономаренко В.И., Прохоров М.Д. Реконструкции модельных уравнений систем с запаздыванием по коротким экспериментальным реализациям // Известия Саратовского Университета. Новая серия. Серия Физика. -2016. - Т. 16. – В. 1. –С. 35-40.