

Краткое сообщение

Симуляция вегетативной блокады в математической модели регуляции сердечно-сосудистой системы

Ишбулатов Ю.М.¹, Караваев А.С.^{1,2}¹ ФГБОУ ВО Саратовский национальный исследовательский государственный университет им. Н.Г. Чернышевского, Саратов Россия² Саратовский филиал Института радиотехники и электроники им. В.А. Котельникова РАН, Саратов, Россия

Резюме

В статье представлена многокомпонентная модель вегетативной регуляции кровообращения, которая учитывает автоколебательные свойства систем регуляции. Адекватность модели проверялась путем воспроизведения динамики параметров кровообращения после развития фармакологической блокады систем регуляции.

Ключевые слова: математическая модель, вегетативная регуляция, кровообращение, вегетативная блокада.

Библиографическая ссылка: Ишбулатов Ю.М., Караваев А.С. Симуляция вегетативной блокады в математической модели регуляции сердечно-сосудистой системы. *Кардио-ИТ* 2018; 5(2): e0201.

Поступила в редакцию 20 июня 2018. Принята в печать 18 сентября 2018.

© 2018, Ишбулатов Ю.М., Караваев А.С.

Ответственный автор: Ишбулатов Юрий Михайлович. Адрес для переписки: Кафедра динамического моделирования и биомедицинской инженерии, ФГБОУ ВО Саратовский государственный университет им. Н.Г. Чернышевского, 83, ул. Астраханская, Саратов, 410012, Россия.

E-mail: ishbulatov95@mail.ru.

Short report

Simulation of autonomic blockade in mathematical model of cardiovascular regulation

Ishbulatov Yu.M.¹, Karavaev A.S.^{1,2}¹ Saratov State University, Saratov, Russia² Saratov Branch of the Institute of Radio Engineering and Electronics of Russian Academy of Sciences, Saratov, Russia

Abstract

The article presents a multicomponent model of the autonomic regulation of blood circulation, which takes into account the self-oscillatory properties of the regulation systems. The adequacy of the model was tested by reproducing the dynamics of the parameters of blood circulation after the pharmacological blockade of the regulatory systems.

Keywords: mathematical model, autonomic regulation, blood circulation, autonomic blockade.

Cite as Ishbulatov YuM, Karavaev AS. Simulation of autonomic blockade in mathematical model of cardiovascular regulation. *Cardio-IT* 2018; 5(2): e0201.

Received 20 June 2018. Accepted 18 September 2018.

© 2018, Ishbulatov Yu.M., Karavaev A.S.

Corresponding author: Yurii M. Ishbulatov. Address: Department of Nano- and Biomedical Technologies, Saratov State University, 83, Astrakhanskaya str., Saratov, 410012, Russia. E-mail: ishbulatov95@mail.ru.

Введение

Математическое моделирование является незаменимым инструментом при изучении живых систем [1-2], поскольку исследование данных объектов исключительно экспериментальными методами на данном этапе технического развития невозможно. Многие важные физиологические величины возможно зарегистрировать только инвазивными методами в условиях наркоза, что вносит изменения в динамику системы. Еще одной принципиально нерешаемой проблемой является высокая нестационарность реальных сигналов, что приводит к необходимости использовать для анализа короткие сигналы. В таких условиях многие методы анализа, включая расчет спектров и статистических индексов, дают значительную погрешность.

Задача дополнительно усложняется если исследуемым объектом является многокомпонентная регуляторная система, в частности вегетативная регуляция кровообращения. Вегетативная регуляция включает в себя симпатический и парасимпатический контуры [3-5]. Данные контуры иннервируют одни и те же органы,

входящие в сердечно-сосудистую систему (ССС), их динамика имеет схожие временные масштабы. Методами спектрального анализа принципиально невозможно разделить динамику данных контуров и, как следствие, невозможно оценить их индивидуальный вклад в процесс регуляции кровообращения [6].

Обозначенную проблему исследователи стараются решить введением селективных блокаторов регуляции, таких как пронолол, арфонад и атропин. Однако системы регуляции обладают механизмами компенсации и обратными связями, в результате чего при блокаде одной ветви вегетативной регуляции меняется динамика второй системы.

Математическая модель вегетативной регуляции кровообращения, предложенная из первых принципов, обладает параметрами, которые несут физиологический смысл. Сигналы, которые производит модель, также являются отражением реальных процессов и могут быть измерены в любой момент времени. Таким образом, количественные соотношения между вкладом различных регуляторных систем становится возможно оценить. Возможно оценить и все

изменения, которые происходят в организме после развития блокады. Однако для проведения измерений требуется модель, которая достоверно, качественно и количественно отражает динамику регуляторных систем.

В настоящее время представлен ряд математических моделей ССС, которые уделяют значительное внимание вегетативной регуляции [7-9], но исследуемый объект обладает высокой сложностью и модели неизбежно разрабатываются линеаризованным. В существующих моделях не учитывается автоколебательная природа контуров вегетативной регуляции, которую подтверждают наши ранние исследования [3]. В указанных исследованиях было также установлено, что 0,1 Гц ритмы в сигналах вариабельности ритма сердца (которые ассоциируют совместно с симпатикой и парасимпатикой [10]), а также 0,1 Гц ритмы (которые ассоциируют исключительно с симпатикой) около половины времени находятся в состоянии синхронизации. Это важная характеристика взаимодействия систем, которую было невозможно реализовать в существующих моделях.

В настоящей работе предлагается многокомпонентная модель вегетативной регуляции ССС, которая учитывает автоколебательные свойства систем регуляции. Адекватность модели проверялась путем воспроизведения динамики ССС после развития фармакологической блокады систем регуляции.

Материал и методы

Описание модели

Структура модели изображена на *Рисунке 1*. Сердце представлено синусным узлом, частоту работы которого модулируют симпатические и парасимпатические отделы автономной регуляции. Активация синусного узла инициирует систолическую фазу сердечного цикла, в течение которой артериальное давление в аорте резко нарастает. Давление в эту фазу зависит от диастолического давления в конце предыдущего сердечного цикла, длительности цикла, фазы дыхания и сократимости сердца. Сократимость сердца определяется продолжительностью предыдущего кардиоцикла, а также концентрацией норадреналина в сердечной мышце и сосудистых стенках. Дыхание моделируется гармоническим сигналом, период которого модулирует случайный процесс. Характерная частота дыхания представляет собой некоррелированный случайный процесс с Гауссовским распределением, нулевым средним и дисперсией. Параметры дыхания оценивались экспериментально.

Систолическую фазу резкого роста сменяет диастолическая фаза, в которую давление плавно релаксирует. Скорость снижения определяется эластичностью аорты и сопротивлением периферийных сосудов, которое зависит от их механических свойств и тонуса. Тонус сосудов модулирует концентрация норадреналина в сосудистой стенке.

Важной особенностью предложенной модели является два обособленных пучка барорецепторов в дуге аорты и артериях нижней части тела человека. Сигналы барорецепторов обрабатываются центрами автономного контроля независимо. Барорецепторы реагируют на абсолютную величину артериального давления и скорость его изменения, в соответствии с экспериментальными результатами, полученными ранее Г. Варнером [11]. Сигналы на выходе барорецепторов активируют симпатические отделы нервной

системы, связанные с каротидными синусами и артериями нижней части тела человека, а также отдел парасимпатической регуляции, связанный с каротидными барорецепторами [7, 8]. На активность вегетативной нервной системы влияет дыхание. При моделировании системы вегетативной регуляции тонуса артериальных сосудов мы отказались от упрощенных линейных уравнений из работ [7, 8] и в соответствии с работой [9] использовали более точные нелинейные уравнения, способные демонстрировать устойчивые автоколебания с частотой 0,1 Гц, которые наблюдаются в спектрах артериального давления и кардиоинтервалограмм (КИГ).

Активность симпатических контуров вегетативной регуляции частоты и силы сердечных сокращений, а также тонуса артериальных сосудов приводит к изменению концентрации норадреналина, соответственно, в сердце и сосудах. При этом концентрация норадреналина реагирует на изменение активности симпатических контуров с задержкой, которая обусловлена конечным временем нервной проводимости и временем протекания химических реакций [7, 8]. Концентрация ацетилхолина не представлена отдельным уравнением, так как выработка и разложение этого гормона проходит быстрее других моделируемых процессов.

Изменение концентрации норадреналина в сердечной стенке и изменение активности парасимпатического отдела определяют влияние симпатической и парасимпатической регуляции на частоту сердечных сокращений.

Часть параметров предложенной модели были оценены экспериментально: p_0 – нижний предел чувствительности барорецепторов (40 мм. рт. ст.) [8], T_0 – период сокращения денервированного сердца, f_r – средняя частота дыхания (измерена в ходе спектрального анализа КИГ здоровых пациентов). Для оценки большинства параметров мы опирались на известные модели [4, 5] и результаты наших предыдущих исследований [12]. Нами были сгенерированы два набора по 26 десятиминутных реализаций модели (что соответствует экспериментальной выборке в работе P.P. Jones [13]).

Моделирование вегетативной блокады

В работах [10] проводились экспериментальные исследования ССС на фоне фармакологической вегетативной блокады, вызванной внутривенным введением арфонада (триметафана камсилат). Внутривенное введение арфонада вызывает кратковременную ганглионарную блокаду с периферической вазодилатацией. Экспериментальная выборка составляла 26 здоровых молодых мужчин.

Для моделирования блокады формировались два статистических ансамбля по 26 десятиминутных реализаций модели, что соответствует продолжительности экспериментальных сигналов из работы [10]. Первый ансамбль генерировался при параметрах, соответствующих здоровому молодому человеку, а второй здоровому человеку после развития вегетативной блокады, вызванной введением арфонада. Для этого коэффициенты модели, регулирующие активность автономной регуляции, обнулялись. По полученным ансамблям реализаций были рассчитаны и усреднены изменения систолического и диастолического артериального давления, частоты сердечных сокращений и ударного объема ($\Delta\text{САД}$, $\Delta\text{ДАД}$, $\Delta\text{ЧСС}$, $\Delta\text{УО}$), вызванные развитием блокады. Для каждого показателя рассчитывалось стандартное отклонение.

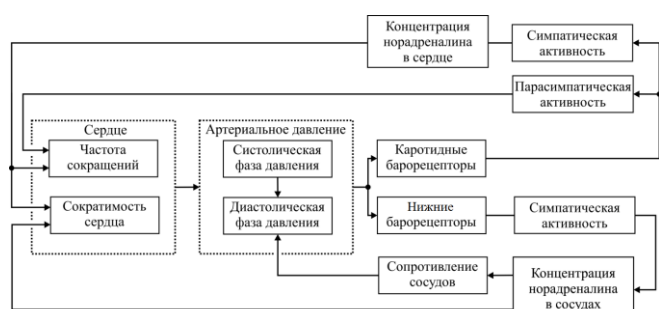


Рисунок 1. Структурная схема предложенной модели регуляции сердечно-сосудистой системы.

Таблица 1. Разница между модельными индексами ССС до и после развития вегетативной блокады, усредненная по 26 реализациям

Индекс	Модель	Эксперимент
ΔСАД	-34 ±0.03	-32 ±2
ΔДАД	-12 ±0.04	-12 ±1
ΔЧСС	17 ±0.04	25 ±2
ΔУО	-21 ±0.01	-14 ±2

ΔСАД – изменение систолического АД; ΔДАД – изменение диастолического АД; ΔЧСС – изменение частоты сердечных сокращений; ΔУО – изменение ударного объема.

Результаты

Сопоставление результатов моделирования (Таблица 1) и экспериментальных данных показало, что значения ΔСАД, ΔДАД, ΔЧСС и ΔУО, полученные в ходе моделирования, соответствуют эффектам, наблюдаемым в эксперименте. В случае динамики САД и ДАД наблюдается высокое количественное соответствие, а в случае ΔЧСС и ΔУО количественное.

Низкий разброс модельных данных обусловлен одинаковыми значениями параметров для всех реализаций модели, отсутствием нестационарности и измерительных шумов.

Заключение

В работе представлена математическая модель вегетативной регуляции ССС, предложенная из первых принципов. Основной особенностью модели являются два автоколебательных контура вегетативной регуляции, зависящие от барорецепторов в аорте и артериях нижней части тела человека.

Адекватность модели проверялась в ходе сопоставления модельных реализаций с динамикой реальных данных из ССС у здоровых испытуемых во время фармакологической вегетативной блокады. Модель продемонстрировала качественное соответствие экспериментальным данным. Полученные результаты оправдывают дальнейшее использование модели для исследования индивидуальной динамики систем автономной регуляции в ходе активных экспериментов с селективными блокаторами.

Конфликт интересов: отсутствует.

Литература

- Bezruchko V.P., Smirnov D.A. Extracting knowledge from time series: an introduction to nonlinear empirical modeling. Springer, 2010; 410 p. <http://dx.doi.org/10.1007/978-3-642-12601-7>.
- Dobson A. Mathematical models for emerging disease. *Science* 2014; 346: 1294-1295. <https://doi.org/10.1126/science.aaa3441>.
- Сказкина В.В., Боровкова Е.И., Кульминский Д.Д., Шварц В.А. Оценка периода медленных колебаний суммарного процента фазовой синхронизации контуров вегетативной регуляции кровообращения здоровых испытуемых в покое. *Кардио-ИТ* 2017; 4: e0103. <http://dx.doi.org/10.15275/cardioit.2017.0103>.
- Чепцова А.К. Модификация метода учета ближайших векторов состояния для оценки задержки на моделях сердечно-сосудистой системы. *Кардио-ИТ* 2017; 4: e0104. <http://dx.doi.org/10.15275/cardioit.2017.0104>.
- Манафова Э.А., Вульф К.А. Захват фаз колебаний хронотропной симпатической регуляции сердца и тонуса артерий в активном эксперименте на здоровых субъектах. *Кардио-ИТ* 2017; 4: e0202. <http://dx.doi.org/10.15275/cardioit.2017.0202>.
- Reyes Del Paso G.A., Langewitz W., Mulder L.J.M., et al. The utility of low frequency heart rate variability as an index of sympathetic cardiac tone: A review with emphasis on a reanalysis of previous studies. *Psychophysiology* 2013; 50: 477-487. <https://doi.org/10.1111/psyp.12027>.
- 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. <https://doi.org/10.1103/PhysRevE.72.041904>.
- Seidel H., Herzog H. Bifurcations in a nonlinear model of the baroreceptor-cardiac reflex. *Physica D* 1998; 115: 145-160. [https://doi.org/10.1016/S0167-2789\(97\)00229-7](https://doi.org/10.1016/S0167-2789(97)00229-7).
- Ringwood J.V., Malpas S.C. Slow oscillations in blood pressure via a nonlinear feedback model. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2001; 280(4): R1105-R1115. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.2001.280.4.R1105>.
- Heart rate variability: Standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing Electrophysiology. *Circulation* 1996; 93(5): 1043-1065. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8598068>.
- Warner H.R., Gardner R.M. Computer-based monitoring of cardiovascular functions in postoperative patients. *Circulation* 1968; 37(4 Suppl): I168-I174. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/5646590>.
- Karavaev A.S., Ishbulatov J.M., Ponomarenko V.I., et al. Model of human cardiovascular system with a loop of autonomic regulation of the mean arterial pressure. *J Am Soc Hypertens* 2016; 10(3): 235-243. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jash.2015.12.014>.
- 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: 2424-2429. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11705819>.

References

- Bezruchko BP, Smirnov DA. Extracting knowledge from time series: an introduction to nonlinear empirical modeling. Springer, 2010; 410 p. <http://dx.doi.org/10.1007/978-3-642-12601-7>.
- Dobson A. Mathematical models for emerging disease. *Science* 2014; 346: 1294-1295. <https://doi.org/10.1126/science.aaa3441>.
- Skazkina VV, Borovkova EI, Kulminsky DD, Shvartz VA. Estimation of the period of slow oscillations of the total percentage of phase synchronization of contours of vegetative regulation of blood circulation in healthy subjects at rest. *Cardio-IT* 2017; 4: e0103. Russian. <http://dx.doi.org/10.15275/cardioit.2017.0103>.
- Cheptsova AK. Modification of the nearest neighbor method for estimation of the delay time from models of cardiovascular system. *Cardio-IT* 2017; 4: e0104. Russian. <http://dx.doi.org/10.15275/cardioit.2017.0104>.

5. Manafova EA, Wulf KA. Capturing phases of oscillations of chronotropic sympathetic regulations of the heart and arterial tone in an active experiment on healthy subjects. *Cardio-IT* 2017; 4: e0202. Russian. <http://dx.doi.org/10.15275/cardioit.2017.0202>.
6. Reyes Del Paso GA, Langewitz W, Mulder LJM, et al. The utility of low frequency heart rate variability as an index of sympathetic cardiac tone: A review with emphasis on a reanalysis of previous studies. *Psychophysiology* 2013; 50: 477–487. <https://doi.org/10.1111/psyp.12027>.
7. Kotani K, Struzik ZR, 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. <https://doi.org/10.1103/PhysRevE.72.041904>.
8. Seidel H, Herzog H. Bifurcations in a nonlinear model of the baroreceptor-cardiac reflex. *Physica D* 1998; 115: 145–160. [https://doi.org/10.1016/S0167-2789\(97\)00229-7](https://doi.org/10.1016/S0167-2789(97)00229-7).
9. Ringwood JV, Malpas SC. Slow oscillations in blood pressure via a nonlinear feedback model. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2001; 280(4): R1105–R1115. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.2001.280.4.R1105>.
10. Heart rate variability: Standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing Electrophysiology. *Circulation* 1996; 93(5): 1043–1065. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8598068>.
11. Warner HR, Gardner RM. Computer-based monitoring of cardiovascular functions in postoperative patients. *Circulation* 1968; 37(4 Suppl): II68–II74. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/5646590>.
12. Karavaev AS, Ishbulatov YM, Ponomarenko VI, et al. Model of human cardiovascular system with a loop of autonomic regulation of the mean arterial pressure. *J Am Soc Hypertens* 2016; 10(3): 235–243. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jash.2015.12.014>.
13. Jones PP, Shapiro LF, Keisling GA, et al. Altered autonomic support of arterial blood pressure with age in healthy men. *Circulation* 2001; 104: 2424–2429. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11705819>.

Информация об авторах:

Ишбулатов Юрий Михайлович – инженер, кафедра динамического моделирования и биомедицинской инженерии, ФГБОУ ВО Саратовский национальный исследовательский государственный университет имени Н.Г. Чернышевского, Саратов, Россия. <http://orcid.org/0000-0003-2871-5465>.

Караваяев Анатолий Сергеевич – канд. физ.-мат. наук, доцент, кафедра динамического моделирования и биомедицинской инженерии, ФГБОУ ВО Саратовский государственный университет им. Н.Г. Чернышевского, Саратов, Россия; старший научный сотрудник, Саратовский филиал Института радиотехники и электроники им. В.А. Котельникова РАН, Саратов, Россия. <http://orcid.org/0000-0003-4678-3648>.

Authors:

Yurii M. Ishbulatov – Engineer, Department of Dynamic Modeling and Biomedical Engineering, Saratov State University, Saratov, Russia. <http://orcid.org/0000-0003-2871-5465>.

Anatoly S. Karavaev – PhD, Associate Professor, Department of Nano- and Biomedical Technologies, Saratov State University, Saratov, Russia; Senior Researcher, Saratov Branch of the Institute of Radio Engineering and Electronics of Russian Academy of Sciences, Saratov, Russia. <http://orcid.org/0000-0003-4678-3648>.