

Реконструкция модели контура барорефлекторной регуляции тонуса артериальных сосудов

Ишбулатов Ю.М.¹, Хорев В.С.¹, Галушко Т.А.¹, Киселев А.Р.^{2,3}

¹ ФГБОУ ВО «Саратовский национальный исследовательский государственный университет имени Н.Г. Чернышевского», Саратов, Россия

² ФГБУ «ННПЦССХ им. А.Н. Бакулева» Минздрава России, Москва, Россия

³ ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России, Саратов, Россия

Резюме

В работе проводится реконструкция параметров модельного уравнения системы барорефлекторной регуляции тонуса артериальных сосудов, имеющего вид автогенератора с запаздыванием. Реконструкция производилась с помощью известных методик, а также с помощью оригинального метода. Границы применимости исследуемых подходов изучались в присутствии динамических и измерительных шумов, а также в условиях ограниченной длины исследуемых реализаций, достижимой в рамках натуральных экспериментов.

Ключевые слова: сердечно-сосудистая система, вегетативная регуляция, динамическая реконструкция

Библиографическая ссылка: Ишбулатов Ю.М., Хорев В.С., Галушко Т.А., Киселев А.Р. Реконструкция модели контура барорефлекторной регуляции тонуса артериальных сосудов. *Кардио-ИТ* 2017; 4(1): e0102.

Поступила в редакцию 18 января 2017. Принята в печать 21 февраля 2017.

© 2017, Ишбулатов Ю.М., Хорев В.С., Галушко Т.А., Киселев А.Р.

Ответственный автор: Киселев Антон Робертович. Адрес для переписки: НИИ кардиологии, 141, ул. Чернышевского, г. Саратов, 410028, Россия.

E-mail: kiselev@cardio-it.ru

Short report

Reconstruction of model of vegetative regulation of vessel tone

Ishbulatov Y.M.¹, Khorev V.S.¹, Galushko T.A.¹, Kiselev A.R.^{2,3}

¹ Saratov State University n.a. N.G. Chernyshevsky, Saratov, Russia

² Bakulev Scientific Center for Cardiovascular Surgery, Moscow, Russia

³ Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky, Saratov, Russia

Abstract

Present study is dedicated to the reconstruction of the parameters of model delay-time equation for the system of baroreflexory regulation of vessel tone. Established methods and original approach were used to conduct reconstruction. Methods were tested in presence of dynamical and measurement noises and were applied to the time series of limited length that can be achieved in real experiments.

Keywords: cardiovascular system, vegetative regulation, dynamical reconstruction

Cite as Ishbulatov YM, Khorev VS, Galushko TA, Kiselev AR. Reconstruction of model of vegetative regulation of vessel tone. *Cardio-IT* 2017; 4(1): e0102.

Received 18 January 2017. Accepted 21 February 2017.

© 2017, Ishbulatov Y.M., Khorev V.S., Galushko T.A., Kiselev A.R.

Corresponding author: Anton R. Kiselev. Address: Research Institute of Cardiology, 141, Chernyshevsky str., Saratov, 410028, Russia.

E-mail: kiselev@cardio-it.ru

Введение

Автогенераторы с запаздывающими обратными связями широко распространены в природе и технике [1-3]. Особую роль такие системы играют при моделировании объектов биологической природы [3-9]. Построение численных моделей живых систем позволяет прогнозировать поведение системы во времени и при изменении управляющих параметров [10]. Также наличие информации о структуре модельного уравнения позволяет решить задачу реконструкции параметров исследуемой системы по ее временным реализациям, что зачастую помогает избежать прямых инвазивных измерений. Задача реконструкции параметров автогенераторов с запаздыванием имеет важное фундаментальное и прикладное значение для биомедицины [11, 12]. Однако при работе с реальными данными, выполнение задачи реконструкции осложняется конечным

временем наблюдения, а также динамическими и измерительными шумами различной природы. Также многие практически важные системы, в частности контур барорефлекторной регуляции [13, 14], демонстрируют периодическую динамику, которая несет меньше информации о системе и дополнительно затрудняет реконструкцию.

Все вышеперечисленные проблемы приводят к значительному сужению границ применимости известных методов реконструкции, а требуют разработки новых специализированных подходов, ориентированных на системы с конкретной структурой. Поэтому настоящая работа посвящена изучению границ применимости известных ранее методов, а также предложенного нами оригинального метода реконструкции параметров систем с запаздыванием. Данное исследование проводилось нами на численной модели контура вегетативной регуляции в присутствии измерительных

и динамических шумов, характерных для натурального эксперимента. Также длины модельных сигналов не превышали одного часа.

Материал и методы

Методы

В работе рассматривались методы, ориентированные на восстановление параметров генератора с запаздывающей обратной связью (ГЗОС), описываемых модельным уравнением:

$$\varepsilon_0 \dot{x}(t) = -x(t) + f(x(t - \tau_0)), \quad (1)$$

где τ_0 — время запаздывания, ε_0 — инерционность, f — нелинейная функция. Важнейшим этапом реконструкции систем с запаздыванием является восстановление времени задержки τ_0 . Точная оценка времени запаздывания сильно облегчает реконструкцию остальных параметров.

В рамках исследования сопоставлялись следующие пять методов: оригинальная методика, основанная на использовании дополнительной системы с синхронным откликом [12, 15], оценка автокорреляционной функции (АКФ), построение статистики распределения экстремумов [16-18], подсчет информационной энтропии [19], расчет филл-фактора траектории системы в трехмерном пространстве [20], оценка меры гладкости проекции траектории системы в двумерное пространство [21].

Исследуемая система

В качестве объекта исследования нами была выбрана система барорефлекторной регуляции среднего артериального давления, предложенная в работе [3]. Модельное уравнение этой системы, построенное по результатам физиологических экспериментов, имеет вид (1) с нелинейной функцией f вида:

$$F(x) = k \left[\frac{r^*}{1 + \alpha e^{-\beta x}} \right] - \left[\frac{r^*}{1 + \alpha e^{\beta x}} \right], \quad (2)$$

Предложенные в работе [3] параметры $\alpha=1$, $\beta=2$, $r^*=1$, $k=-1,65$ были выбраны авторами в ходе аппроксимации зависимости, полученной в ходе экспериментальных исследований *in vitro*. При таком наборе параметров нелинейная функция имеет сигмоидальный вид. При $\tau=3,6$ секунд и $\varepsilon=2,0$ секунд (значения, типичные для здоровых людей [3]) система демонстрирует периодические колебания с периодом около 10 секунд, что соответствует физиологическим наблюдениям. Для получения временной реализации уравнение (3) численно интегрировалось методом Эйлера с шагом интегрирования 0,1 секунды.

В ходе численного моделирования реализации системы искажались измерительными и динамическими шумами различной интенсивности. Причем для каждой интенсивности шума генерировались по 100 реализаций. Интенсивность добавленного шума рассчитывалась как отношение среднеквадратичных отклонений шума и автономной системы, выраженное в процентах. Шум $y(t)$ вводился в динамику системы следующим образом:

$$\varepsilon_0 \dot{x}(t) = -x(t) + f(x(t - \tau_0)) + y(t), \quad (3)$$

Шум $y(t)$ был выбран в виде последовательности биполярных прямоугольных импульсов длительностью в 2 секунды, и с расстоянием между передними фронтами импульсов меняющимся случайным образом в интервале от 3 до 5 секунд. Такие параметры воздействующего сигнала были

выбраны в связи с тем, что они могут быть качественно воспроизведены в физиологических тестах с механической или электрической стимуляцией групп каротидных барорецепторов с частотой от 3 до 5 секунд.

Результаты и обсуждение

Работоспособность методов, сопоставлялась в ходе применения для реконструкции параметров автономной системы барорегуляции, системы, возбуждаемой случайной последовательностью импульсов, а также в присутствии измерительных шумов. Тесты показали, что методы, основанные на оценке АКФ, расчете информационной энтропии и построении статистики распределения экстремумов не позволяют оценить время запаздывания исследуемой периодической системы даже в отсутствие измерительных шумов. Однако метод построения статистики распределения экстремумов начинает демонстрировать локальный минимум на верном времени запаздывания при уровне динамических шумов от 75%.

Метод, основанный на использовании вспомогательной системы с синхронным откликом, показал лучшую среди всех сопоставляемых подходов устойчивость к измерительным шумам, оставаясь работоспособным (время запаздывания точно определяется с вероятностью 0,99) при уровнях измерительных шумов до 4% в присутствии динамического шума интенсивностью 10%.

Полученные результаты могут иметь важное значение для развития диагностических подходов, основанных на исследовании синхронизации контуров вегетативной регуляции кровообращения [22].

Заключение

Показано, что методы, основанные на оценке автокорреляционной функции, информационной энтропии и статистики распределения экстремумов оказались неприменимы для оценки времени запаздывания периодического ГЗОС. Предложенный нами метод, использующий вспомогательную систему с синхронным откликом, демонстрирует наилучшую устойчивость к измерительным шумам и позволяет восстанавливать в параметризованном виде нелинейную функцию, время запаздывания τ и параметр инерционности ε .

Конфликт интересов

Работа выполнена при поддержке гранта У.М.Н.И.К. (договор № 9002ГУ/2015, код 0018682), гранта РФФИ 15-02-03061 и гранта Президента РФ МД-3318.2017.7.

Литература

- Ikeda K. Multiple-valued stationary state and its instability of the transmitted light by a ring cavity system. *Optics Communications* 1979; 30: 257-261. [https://doi.org/10.1016/0030-4018\(79\)90090-7](https://doi.org/10.1016/0030-4018(79)90090-7).
- Lang R., Kobayashi K. External optical feedback effects on semiconductor injection laser properties. *IEEE Journal of Quantum Electronics* 1980; 16: 347-355. <https://doi.org/10.1109/JQE.1980.1070479>.
- Guild S.J., Austin P.C., Navakatikyan M., et al. Dynamic relationship between sympathetic nerve activity and renal blood flow: a frequency domain approach. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2001; 281(1): R206-R212. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11404295>.
- 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(4 Pt 1): 041904. <https://doi.org/10.1103/PhysRevE.72.041904>.

5. Warner H.R. The frequency-dependent nature of blood pressure regulation by the carotid sinus studied with an electric analog. *Circ Res* 1958; 6(1): 35-40. <https://doi.org/10.1161/01.RES.6.1.35>.
6. 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 Physiol* 1997; 273(6 Pt 2): R1878- R1884. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9435640>.
7. Ursino M., Magosso E. Short-term autonomic control of cardiovascular function: a mini review with the help of mathematical models. *J Integr Neurosci* 2003; 2(2): 219-247. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15011272>.
8. Ottensen J.T. Modelling the dynamical baroreflex-feedback control. *Mathematical and Computer Modelling* 2000; 31: 167-173. [https://doi.org/10.1016/S0895-7177\(00\)00035-2](https://doi.org/10.1016/S0895-7177(00)00035-2).
9. Seidel H., Herzl H. Bifurcations in a nonlinear model of the baroreceptor-cardiac reflex. *Physica D: Nonlinear Phenomena* 1998; 115: 145-160. [https://doi.org/10.1016/S0167-2789\(97\)00229-7](https://doi.org/10.1016/S0167-2789(97)00229-7).
10. 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. <https://doi.org/10.1016/j.jash.2015.12.014>.
11. Караваев А.С., Пономаренко В.И., Прохоров М.Д. и др. Методика реконструкции модели системы симпатической барорефлекторной регуляции артериального давления по экспериментальным временным рядам. *Технологии живых систем* 2007; 4(4): 34-41. <https://elibrary.ru/item.asp?id=9566349>.
12. Ишбулатов Ю.М., Караваев А.С., Пономаренко В.И. и др. Сравнение методов оценки параметров системы барорефлекторного контроля среднего артериального давления. *Известия РАН. Серия физическая* 2016; 80(2): 201-207. <https://dx.doi.org/10.7868/S0367676516020113>.
13. Ponomarenko V.I., Prokhorov M.D., Bespyatov A.B., et al. Deriving main rhythms of the human cardiovascular system from the heartbeat time series and detecting their synchronization. *Chaos, Solitons & Fractals* 200; 23(4): 1429-1438. <https://doi.org/10.1016/j.chaos.2004.06.041>.
14. Киселев А.Р., Гриднев В.И. Колебательные процессы в вегетативной регуляции сердечно-сосудистой системы. *Саратовский научно-медицинский журнал* 2011; 7(1): 34-39. <https://elibrary.ru/item.asp?id=16909949>.
15. Prokhorov M.D., Ponomarenko V.I., Karavaev A.S., Bezruchko B.P. Reconstruction of time-delayed feedback systems from time series. *Physica D* 2005; 203: 209-223. <https://doi.org/10.1016/j.physd.2005.03.013>.
16. Караваев А.С., Ишбулатов Ю.М., Боровкова Е.И. и др. Реконструкции модельных уравнений систем с запаздыванием по коротким экспериментальным реализациям. *Известия Саратовского Университета. Новая серия. Серия Физика* 2016; 16(1): 17-24. <http://dx.doi.org/10.18500/1817-3020-2016-16-1-17-24>.
17. Караваев А.С., Пономаренко В.И., Прохоров М.Д. Восстановление моделей скалярных систем с запаздыванием по временным рядам. *Письма в журнал технической физики* 2001; 27(10): 43-51. <https://elibrary.ru/item.asp?id=21323288>.
18. Безручко Б.П., Смирнов Д.А. Математическое моделирование и хаотические временные ряды. Саратов: ГосУНЦ "Колледж", 2005.
19. Tian Y.-C., Gao F. Extraction of delay information from chaotic time series based on information entropy. *Physica D* 1997; 108: 113-118. [https://doi.org/10.1016/S0167-2789\(97\)82008-8](https://doi.org/10.1016/S0167-2789(97)82008-8).
20. Bunner M.J., Meyer Th., Kittel A., Parisi J. Recovery of the time-evolution equation of time-delay systems from time series. *Physical Review E* 1997; 56: 5083. <https://doi.org/10.1103/PhysRevE.56.5083>.
21. Bunner M.J., Popp M., Meyer Th., et al. Tool to recover scalar time-delay systems from experimental time series. *Physical Review E* 1996; 54: R3082. <https://doi.org/10.1103/PhysRevE.54.R3082>.
22. Kiselev A.R., Karavaev A.S., Gridnev V.I., et al. Method of estimation of synchronization strength between low-frequency oscillations in heart rate variability and photoplethysmographic waveform variability. *Russ Open Med J* 2016; 5: e0101. <https://doi.org/10.15275/rusomj.2016.0101>.
- ### References
1. Ikeda K. Multiple-valued stationary state and its instability of the transmitted light by a ring cavity system. *Optics Communications* 1979; 30: 257-261. [https://doi.org/10.1016/0030-4018\(79\)90090-7](https://doi.org/10.1016/0030-4018(79)90090-7).
2. Lang R, Kobayashi K. External optical feedback effects on semiconductor injection laser properties. *IEEE Journal of Quantum Electronics* 1980; 16: 347-355. <https://doi.org/10.1109/JQE.1980.1070479>.
3. Guild SJ, Austin PC, Navakatikyan M, et al. Dynamic relationship between sympathetic nerve activity and renal blood flow: a frequency domain approach. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2001; 281(1): R206-R212. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11404295>.
4. 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(4 Pt 1): 041904. <https://doi.org/10.1103/PhysRevE.72.041904>.
5. Warner HR. The frequency-dependent nature of blood pressure regulation by the carotid sinus studied with an electric analog. *Circ Res* 1958; 6(1): 35-40. <https://doi.org/10.1161/01.RES.6.1.35>.
6. Burgess DE, Hundley JC, Brown DR, et al. First-order differential-delay equation for the baroreflex predicts the 0.4-Hz blood pressure rhythm in rats. *Am J Physiol* 1997; 273(6 Pt 2): R1878-R1884. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9435640>.
7. Ursino M, Magosso E. Short-term autonomic control of cardiovascular function: a mini review with the help of mathematical models. *J Integr Neurosci* 2003; 2(2): 219-247. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15011272>.
8. Ottensen JT. Modelling the dynamical baroreflex-feedback control. *Mathematical and Computer Modelling* 2000; 31: 167-173. [https://doi.org/10.1016/S0895-7177\(00\)00035-2](https://doi.org/10.1016/S0895-7177(00)00035-2).
9. Seidel H, Herzl H. Bifurcations in a nonlinear model of the baroreceptor-cardiac reflex. *Physica D: Nonlinear Phenomena* 1998; 115: 145-160. [https://doi.org/10.1016/S0167-2789\(97\)00229-7](https://doi.org/10.1016/S0167-2789(97)00229-7).
10. Karavaev AS, Ishbulatov JM, 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. <https://doi.org/10.1016/j.jash.2015.12.014>.
11. Karavaev AS, Ponomarenko VI, Prokhorov MD, et al. Reconstruction of the system of baroreflex arterial pressure regulation from experimental data. *Tekhnologii Zhivyykh Sistem* 2007; 4(4): 34-41. Russian. <https://elibrary.ru/item.asp?id=9566349>.
12. Ishbulatov YM, Karavaev AS, Ponomarenko VI, et al. Comparing methods for estimating parameters in a system of baroreflex control over mean arterial pressure. *Bulletin of the Russian Academy of Sciences: Physics* 2016; 80(2): 180-185. <https://dx.doi.org/10.3103/S106287381602009X>.
13. Ponomarenko VI, Prokhorov MD, Bespyatov AB, et al. Deriving main rhythms of the human cardiovascular system from the heartbeat time series and detecting their synchronization. *Chaos, Solitons & Fractals* 200; 23(4): 1429-1438. <https://doi.org/10.1016/j.chaos.2004.06.041>.
14. Kiselev AR, Gridnev VI. Oscillatory processes in vegetative regulation of cardiovascular system. *Saratov J Med Sci Res* 2011; 7(1): 34-39. Russian. <https://elibrary.ru/item.asp?id=16909949>.
15. Prokhorov MD, Ponomarenko VI, Karavaev AS, Bezruchko BP. Reconstruction of time-delayed feedback systems from time series. *Physica D* 2005; 203: 209-223. <https://doi.org/10.1016/j.physd.2005.03.013>.
16. Karavaev AS, Ishbulatov YM, Borovkova EI, et al. Recovery of models of time-delay systems from short experimental time series. *Izvestiya of Saratov University. New Series: Series Physics* 2016; 16(1): 17-24. Russian. <http://dx.doi.org/10.18500/1817-3020-2016-16-1-17-24>.
17. Karavaev AS, Ponomarenko VI, Prokhorov MD. Recovery of models of scalar systems with time lag in time series. *Pisma v Zhurnal Tekhnicheskoy Fiziki* 2001; 27(10): 43-51. <https://elibrary.ru/item.asp?id=21323288>.
18. Bezruchko BP, Smirnov DA. Mathematical modeling and chaotic time series. Saratov: GosUNTs "Kolledzh", 2005. Russian.

19. Tian Y-C, Gao F. Extraction of delay information from chaotic time series based on information entropy. *Physica D* 1997; 108: 113-118. [https://doi.org/10.1016/S0167-2789\(97\)82008-8](https://doi.org/10.1016/S0167-2789(97)82008-8).
20. Bunner MJ, Meyer Th, Kittel A, Parisi J. Recovery of the time-evolution equation of time-delay systems from time series. *Physical Review E* 1997; 56: 5083. <https://doi.org/10.1103/PhysRevE.56.5083>.
21. Bunner MJ, Popp M, Meyer Th, et al. Tool to recover scalar time-delay systems from experimental time series. *Physical Review E* 1996; 54: R3082. <https://doi.org/10.1103/PhysRevE.54.R3082>.
22. Kiselev AR, Karavaev AS, Gridnev VI, et al. Method of estimation of synchronization strength between low-frequency oscillations in heart rate variability and photoplethysmographic waveform variability. *Russ Open Med J* 2016; 5: e0101. <https://doi.org/10.15275/rusomj.2016.0101>.

Информация об авторах:

Ишбулатов Юрий Михайлович – студент магистратуры, 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>.

Хорев Владимир Сергеевич – канд. физ.-мат. наук, ассистент, кафедра динамического моделирования и биомедицинской инженерии, ФГБОУ ВО «Саратовский национальный исследовательский государственный университет имени Н.Г. Чернышевского», Саратов, Россия. <http://orcid.org/0000-0001-6613-8940>.

Галушко Татьяна Александровна – студент бакалавриата, 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>.

Киселев Антон Робертович – докт. мед. наук; научный сотрудник, Отделение хирургического лечения интерактивной патологии, ФГБУ «ННПЦССХ им. А.Н. Бакулева» Минздрава России, Москва, Россия; ведущий научный сотрудник, Отдел продвижения новых кардиологических информационных технологий, Научно-исследовательский институт кардиологии, ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России, Саратов, Россия. <http://orcid.org/0000-0003-3967-3950>.

Authors:

Yurii M. Ishbulatov – MS student, Department of Dynamic Modeling and Biomedical Engineering, Saratov State University n.a. N.G. Chernyshevsky, Saratov, Russia. <http://orcid.org/0000-0003-2871-5465>.

Vladimir S. Khorev – PhD, Assistant, Department of Dynamic Modeling and Biomedical Engineering, Saratov State University n.a. N.G. Chernyshevsky, Saratov, Russia. <http://orcid.org/0000-0001-6613-8940>.

Tatyana A. Galushko – MS student, Department of Dynamic Modeling and Biomedical Engineering, Saratov State University n.a. N.G. Chernyshevsky, Saratov, Russia. <http://orcid.org/0000-0003-2871-5465>.

Anton R. Kiselev – MD, DSc; Researcher, Department of Surgical Treatment for Interactive Pathology, Bakulev Scientific Center for Cardiovascular Surgery, Moscow, Russia; Leading Researcher, Department of New Cardiological Informational Technologies, Research Institute of Cardiology, Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky, Saratov, Russia. <http://orcid.org/0000-0003-3967-3950>.