ID: 2015-11-3930-A-5479 Оригинальная статья

Ишбулатов Ю.М.

Динамические модели вегетативной регуляции сердечно-сосудистой системы

Саратовский государственный университет им. Н.Г. Чернышевского

Научные руководители: к.ф.-м.н. Караваев А.С., д.м.н. Киселев А.Р.

Ishbulatov Y.M.

Dynamical models of cardiovascular system vegetative regulation

Saratov State University n.a. N.G. Chernyshevsky

Резюме

Изучение сложной динамики взаимодействия подсистем вегетативной регуляции сердечно-сосудистой системы (ССС) имеет важное диагностическое значение при выявлении и прогнозировании развития патологий. Математическое моделирование успешно применяется для изучения различных биологических объектов, в том числе и нервной регуляции ССС, однако вопросу детального моделирования взаимодействия компонентов данной системы не было уделено внимания. Поэтому, в данной работе исследуется принципиальная возможность воспроизведения сложной динамики взаимодействия компонентов системы вегетативной регуляции в рамках существующих модельных представлений.

Ключевые слова: сердечно-сосудистая система, динамическое моделирование, вегетативная регуляция, медицинская диагностика

Abstract

Valuable diagnostic and forecasting methods for CVS conditions could be obtained from studying of complex interrelationships in cardiovascular system (CVS) vegetative regulation. Studying of various biological objects, including CVS nervous regulation, often carried out by means of mathematical modeling. But detailed modeling of nervous system components interrelationships is not yet covered. Therefore in present study we investigated the abilities of existing models for CVS nervous regulation to reproduce complex interrelationships between components of this system.

Key words: cardiovascular system, dynamical modeling, vegetative regulation, medical diagnostics

Введение

Изучение подсистем вегетативной регуляции сердечно-сосудистой системы (ССС) привлекает большое внимание исследователей. В классических работах [1] была показана большая важность показателей, основанных на оценке активности симпатической и парасимпатической систем. В наших экспериментальных исследованиях [2-11] также было показано, что диагностическую ценность имеют не только классические интегральные характеристики, но и особенности динамики взаимодействия симпатических и парасимпатических отделов вегетативной регуляции.

Построения математических моделей является важным этапом исследования сложных многокомпонентных систем реального мира. Финальным этапом и целью такой работы является формализация полученных знаний в виде математических моделей, которые претендуют не только на качественное, но и на количественное описание исследуемых явлений и систем. Особую роль математическое моделирование имеет в физиологии и медицине. Создание математических моделей, структура которых соответствует исследуемым биологическим объектам, позволяет получать важные прикладные и фундаментальные знания. Анализ поведения таких моделей открывает возможности прогнозирования реакции организма на лекарственные препараты, предсказывать риск развития патологий и т.д. Наличие представлений о структуре биологического объекта, выраженных в виде математических моделей позволяет получить уникальную информацию о состоянии систем организма. В частности, становится возможной динамическая реконструкция по временным рядам параметров, прямое измерение которых затруднено или невозможно. Значения привносимых возможностей для решения задач медицинской диагностики трудно переоценить [12, 13], поэтому математическое моделирование широко применяется при изучении различных систем организма, в том числе ССС.

Как и многие объекты биологической природы ССС является сложнейшей многокомпонентной системой. Значительные сложности математического описания такой системы, приводят к необходимости создания моделей описывающих конкретное состояние, в частности, конкретные патологии. Попытки создания “универсальных” моделей, чаще всего, оказываются безуспешными. Похожая ситуация наблюдается и при моделировании вегетативной системы регуляции ССС. Поэтому существующие модели нервной регуляции, успешно применяемые в той конкретной области, для которой создавались, могут оказаться неспособными воспроизводить интересующие нас аспекты сложной динамики взаимодействия различных контуров системы вегетативной регуляции.

Методы

В настоящее время предложен ряд моделей регуляции ССС, включающих исследуемые нами подсистемы нервной регуляции. На основе прямых физиологических экспериментов на собаках была предложена математическая модель [14] для барорецепторов, замыкающих цепь обратной связи в контурах нервной регуляции. По результатам экспериментов на анестезированных крысах была предложена линейная модель [15], описывающая медленную 0,1 Гц модуляцию среднего

 © Bulletin of Medical Internet Conferences, 2015

артериального давления контуром барорефлекторного контроля тонуса периферийных сосудов. Однако, модель данного контура, предложенная в работе [15], учитывающая воздействие процесса дыхания, является линейной и демонстрирует неустойчивое поведение. Поэтому по результатам более поздних экспериментов над кроликами была предложена нелинейная модель в виде автогенератора с запаздыванием [16], которая демонстрирует устойчивый предельный цикл и лучше соответствует экспериментальным данным. Однако, в работах [14-16] исследователи рассматривают автономные системы, не учитывая воздействие на них никаких внешних факторов и их взаимодействие с другими регуляторными процессами. При этом, как показано в наших работах, такое взаимодействие сильно и его степень несет ценную диагностическую информацию о состоянии ССС [2-11].

Наиболее подробно процессы взаимодействия контуров автономной регуляции обсуждаются в рамках моделей, предложенных в работах [17-20]. Однако необходимость моделирования большого числа взаимодействующих функциональных элементов в перечисленных работах привела к упрощению модельного описания каждого из таких элементов. В частности, такая редукция привела к тому, что система барорефлекторной регуляции тонуса артериальных вазомоторов во всех перечисленных работах моделируется линейным дифференциальным уравнением первого порядка с запаздыванием. Такие модели не способны демонстрировать устойчивые автоколебания [15]. В них возможны только режимы вынужденных автоколебаний под действием шумов и в связи с влиянием других элементов системы, воздействующих на них.

Вместе с тем, на основании результатов натурных экспериментов целый ряд исследователей указывает на автономный и автоколебательный характер этой системы [21, 22]. В наших экспериментальных исследованиях с синхронизацией ритмов систем регуляции вынужденным дыханием ранее были получены такие же выводы [2-11].

Численный эксперимент

В ходе численного эксперимента нами были оценены возможности и границы применимости моделей [16, 20]. В ряде работ [23-25] отмечается информативность спектрального и статистического анализа для оценки функционального состояния систем регуляции ССС. Поэтому, при исследовании возможностей и границ применимости моделей мы рассматривали их временные реализации и рассчитанные по ним спектры мощности.

Как видно из Рис. 1, в сигнале среднего артериального давления, присутствует 0.1 Гц ритм, связанный с нелинейными свойствами контура регуляции тонуса артериальных сосудов. Однако этот контур в данной модели является автономным, а остальные подсистемы вегетативной регуляции ССС отсутствуют. Поэтому, не смотря на учет нелинейных свойств подсистемы регуляции тонуса артериальных сосудов, в рамках таких модельных представлений невозможно воспроизвести эффекты, связанные со сложной динамикой взаимодействия подсистем вегетативной регуляции.

Из Рис. 2. (b и d) видно, что в спектрах артериального давления и вариабельности сердечного ритма, полученных из модели [20], имеются только гармоники на частоте 0.3 Гц, соответствующие процессу дыхания. В тоже время в спектрах отсутствуют 0.1 Гц ритмы, которые можно наблюдать на экспериментальных записях или в спектрах модели [16]. Отсутствие 10 секундных ритмов вызвано линеаризацией контура барорефлекторного контроля тонуса артериальных сосудов и, как следствие, его неспособностью к автоколебаниям.

По сигналу вариабельности сердечного ритма (ВСР) модели [20] также были рассчитаны индексы, широко применяющиеся в медицинской практике и физиологических исследованиях: LF – средняя спектральная мощность, рассчитанная в полосе 0.04-0.15 Гц, HF – средняя спектральная мощность, рассчитанная в полосе 0.15-0.4 Гц, LF/HF – отношение этих индексов. Индексы рассчитывались в соответствии с рекомендациями, приведенными в работах [1, 25]. Сопоставление этих диагностических величин рассчитанных по модельным реализациям и для 10 здоровых человек, выявили низкую степень количественного соответствия модели [20] экспериментальным данным. Так для экспериментального сигнала LF = 1185 ± 343; HF = 594 ± 70; LF/HF = 1.76 ± 0.35; Для модельного сигнала LF = 4554 ± 169; HF = 2172 ± 288; LF/HF = 2.13 ± 0.24; Таким образом, линеаризация элементов системы вегетативной регуляции снижает способности данной модели воспроизводить качественные и количественные особенности реальных сигналов артериального давления и ВСР. Отсутствие автоколебаний в контуре барорефлекторного контроля принципиально не позволяет моделирование эффектов, связанных со сложным взаимодействием различных подсистем регуляции, в частности фазовую синхронизацию.

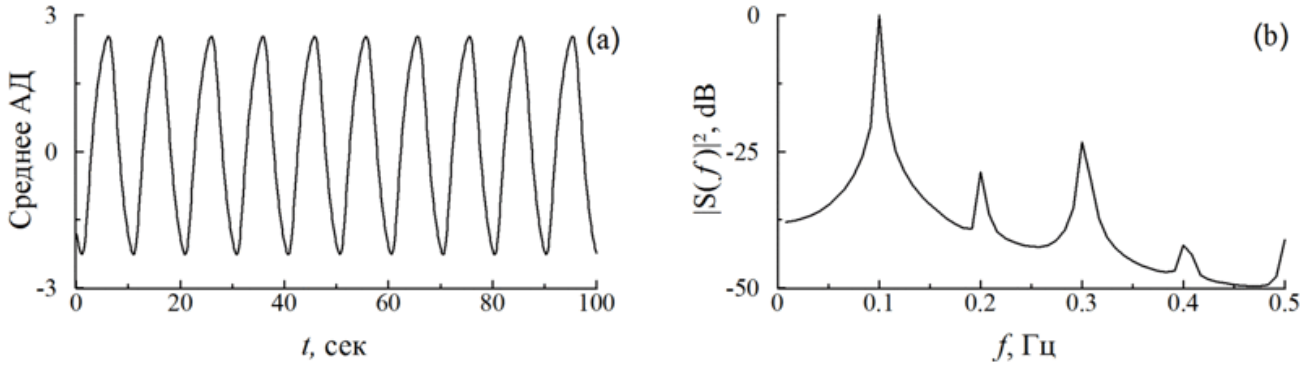

Рисунок 1. a) временная реализация; b) спектр мощности среднего артериального давления из автономной модели регуляции тонуса артериальных сосудов

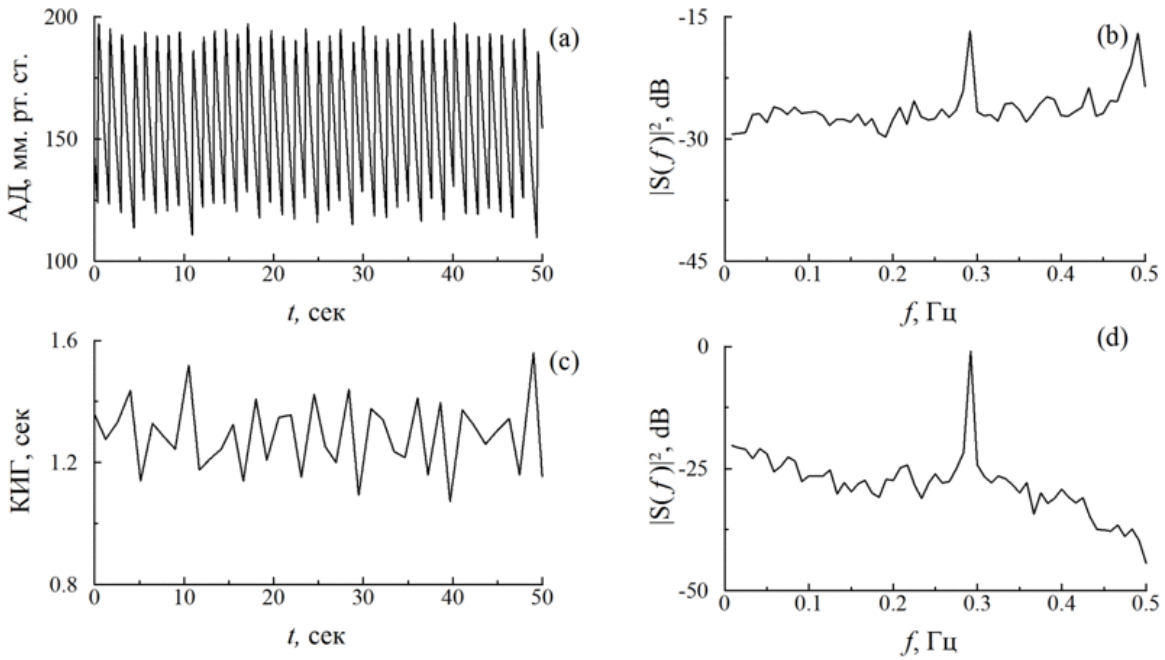

Рисунок 2. a, c) временные реализации; b, d) спектры мощности, соответственно, артериального давления и вариабельности сердечного ритма из многокомпонентной модели вегетативной регуляции сердечнососудистой системы

Вывод

В работе представлен обзор известных моделей вегетативной регуляции сердечнососудистой системы (ССС). Наши исследования показали, что важные нелинейные свойства контура барорефлекторной регуляции тонуса артериальных сосудов учитываются только в автономных моделях. В то время как во всех сложных моделях отдельные элементы линеаризованы. Это приводит к снижению качественного и количественного соответствия моделей особенностям реальных сигналов. А также к тому, что изучение сложной динамики взаимодействия подсистем вегетативной регуляции ССС принципиально невозможно в рамках существующих модельных представлений и требует разработки новых подходов.

Работа выполнена при поддержке гранта РФФИ 14-08-31145 и грантов Президента РФ МК-2267.2014.8 и МД-4368.2015.7.

Литература

1. Баевский Р.М., Иванов Г.Г. Анализ вариабельности сердечного ритма при использовании различных электрокар-диографических систем: методические рекомендации // Вестник аритмологии. -2001. - No. 24. -С. 65-87.
2. Киселев А.Р., Хорев В.С., Гриднев В.И., Прохоров М.Д., Караваев А.С., Посненкова О.М., Пономаренко В.И., Безручко Б.П., Шварц В.А. Взаимодействие 0.1 гц-колебаний в вариабельности ритма сердца и вариабельности кровенаполнения дистального сосудистого русла // Физиология человека. -2012. -Т. 38. -No 3. -С. 92-99.
3. Киселев А.Р., Гриднев В.И., Караваев А.С., Посненкова О.М., Прохоров М.Д., Пономаренко В.И., Безручко Б.П. Персонализация подхода к назначению гипотензивной терапии у больных артериальной гипертензией на основе индивидуальных особенностей вегетативной дисфункции сердечно-сосудистой системы // Артериальная гипертензия. -2011.-Т. 17. -No 4. -С. 354-360.
4. Киселев А.Р., Гриднев В.И., Посненкова О.М., Беспятов А.Б., Довгалевский П.Я., Пономаренко В.И., Прохоров М.Д., Котельникова Е.В. Оценка на основе определения синхронизации низкочастотных ритмов динамики вегетативной регуляции сердечно-сосудистой системы при приме нении метопролола у больных ибс, перенесших инфаркт миокарда // Терапевтический архив. -2007. -Т. 79. –No. 4. -С. 23-30.
5. Киселев А.Р., Гриднев В.И., Караваев А.С., Посненкова О.М., Пономаренко В.И., Прохоров М.Д., Безручко Б.П. Сравнительная оценка влияния фозиноприла и атенолола на синхронизацию колебаний с частотой около 0,1 гц в ритме сердца и микроциркуляции крови у больных артериальной гипертонией // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. -2010. -Т. 6. –No. 6. -С. 803-811.
6. Киселев А.Р., Караваев А.С., Гриднев В.И., Посненкова О.М., Шварц В.А., Пономаренко В.И., Прохоров М.Д., Безручко Б.П. Сравнение динамики показателей вегетативной регуляции сердечно-сосудистой системы на фоне лечения эналаприлом и метопрололом у больных артериальной гипертонией Саратовский научно-медицинский журнал. -2010. -Т. 6. –No. 1. -С. 061-072.
7. Киселев А.Р., Гриднев В.И., Караваев А.С., Посненкова О.М., Пономаренко В.И., Прохоров М.Д., Безручко Б.П., Шварц В.А. Оценка пятилетнего риска летального исхода и развития сердечно-сосудистых событий у пациентов с острым инфарктом миокарда на основе синхронизации 0,1 Гц-ритмов в сердечно-сосудистой системе // Саратовский научно-медицинский журнал. -2010, -Т. 6, -No. 2, -С. 328–338.
8. Караваев А.С., Киселев А.Р., Гриднев В.И., Боровкова Е.И., Прохоров М.Д., Посненкова О.М., Пономаренко В.И., Безручко Б.П., Шварц В.А. Фазовый и частотный захват 0.1 гц-колебаний в ритме сердца и барорефлекторной регуляции артериального давления дыханием с линейно меняющейся частотой у здоровых лиц // Физиология человека. -2013. -Т. 39. –No. 4. -С. 93-104.
9. Ponomarenko V.I., Prokhorov M.D., Bespyatov A.B., Bodrov M.B., Gridnev V.I. Deriving main rhythms of the human cardiovascular system from the heartbeat time series and detecting their synchronization // Chaos, Solitons & Fractals. -2005. -V. 23. -No. 4. -P. 1429–1438.
10. Сысоев И.В., Караваев А.С., Наконечный П.И. Роль нелинейности модели в диагностике связей при патологическом треморе методом грейнджеровской причинности // Известия высших учебных заведений. Прикладная нелинейная динамика. -2010. -Т. 18. No 4. -С. 81-90.
11. Киселев А.Р., Гриднев В.И., Посненкова О.М., Струнина А.Н., Шварц В.А., Довгалевский Я.П. Динамика мощности низко- и высокочастотного диапазонов спектра вариабельности сердечного ритма у больных ишемической болезнью сердца с различной тяжестью коронарного атеросклероза в ходе нагрузочных проб // Физиология человека. -2008. -Т. 34. –No. 3. -С. 57-64.

© Bulletin of Medical Internet Conferences, 2015

12. Караваев А.С., Пономаренко В.И., Прохоров М.Д., Гриднев В.И., Киселёв А.Р., Безручко Б.П., Посненкова О.М., Струнина А.Н., Шварц В.А. Методика реконструкции модели системы симпатической барорефлекторной регуляции артериального давления по экспериментальным временным рядам // Технологии живых систем. -2007. -Т. 4. -No 4. -С. 34-41.
13. Караваев А.С., Пономаренко В.И., Прохоров М.Д. Восстановление моделей скалярных систем с запаздыванием по временным рядам // Письма в Журнал технической физики. 2001. -Т. 27. -No 10. -С. 43-51.
14. Warner H.R. The frequency-dependent nature of blood pressure regulation by the carotid sinus studied with an electric analog // Circulation. -1958. -R. 6. -P. 35-40.
15. Burgess D.E., Hundley J.C., Brown D.R., Li S.-G., Randal D.C. First-order differential-delay equation for the baroreflex predicts the 0.4-Hz blood pressure rhythm in rats // American Journal of Physiology. -1997. -V. 273. -R1878–R1884.
16. Ringwood J., Malpas S. Dynamic relationship between sympathetic nerve activity and renal blood flow: a frequency domain approach// American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology. -2001. -V. 280. -No. 4. -P. R1105-R1115.
17. Ursino M., Magosso E. Short-term autonomic control of cardiovascular function: a mini review with the help of mathematical models // J. Integrative Neuroscience. -2003. -V. 2. -No. 2. -P. 219.
18. Ottensen J.T. Modelling the dynamical baroreflex-feedback control// Mathematical and Computer Modelling. -2000. -V. 31. -P. 167.
19. Seidel H., Herzel H. Bifurcations in a nonlinear model of the baroreceptor-cardiac reflex // Physica D: Nonlinear Phenomena. -1998. –V 115. -P. 145-160.
20. Kotani K., Struzik Z.R. Takamasu K. Stanley H.E., Yamamoto Y. Model for Complex Heart Rate Dynamics in Health and Disease// PRE. –2005. –V. 72. –041904.
21. Malliani A., Pagani M., Lombardi F., Cerutti S. Cardiovascular neural regulation explored in the frequency domain // Circulation. -1991. -V. 84. -P. 482-492.
22. Cooley R.L., Montano N., Cogliati C., van de Borne P., Richenbacher W., Oren R., Somers V.K. Evidence for a central origin of the low-frequency oscillation in RR-interval variability // Circulation. 1998. V. 98. P. 556.
23. Appel M.L., Berger R.D., Saul J.P., Smith J.M., Cohen R.J. Beat to Beat Variability in Cardiovascular Variables: Noise or Music? // Journal of the American College of Cardiology. -1989. -V. 14. -P. 1139-1148.
24. Berntson G.G., Bigger J.T., Eckberg D.L., Grossman P., Kaufmann P.G., Malik M., Nagaraja H.N., Porges S.W., Saul J.P., Stone P.H., van der Molen M.W. Heart rate variability: origins, methods, and interpretive caveats // Pyschophysiology. -1997. -V. 34. -P. 623-648.
25. Task Force of the European Society of Cardiology the North American Society of Pacing Electrophysiology Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. // Circulation. -1996. -V. 93. -P. 1043-1065.