

**МАТЕМАТИЧЕСКИЕ МОДЕЛИ
ФИЗИОЛОГИЧЕСКИХ СТРУКТУР. БИОУПРАВЛЕНИЕ**

УДК 577.3 : 616.1

Л. В. Недорезов, Б. Н. Недорезова

(Новосибирск)

**МАТЕМАТИЧЕСКИЕ МОДЕЛИ СИСТЕМЫ БЫСТРЫХ МЕХАНИЗМОВ
РЕГУЛЯЦИИ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ**

Рассматриваются различные математические модели, описывающие функционирование трех наиболее быстрых механизмов (барорецепторный, хеморецепторный и «релаксация напряжения») регуляции артериального давления в организме. Обсуждаются основные свойства моделей, динамические режимы, которые реализуются при различных значениях параметров, а также возможности использования моделей при проведении мониторинга биосистемы в процессе БОС-тренинга.

Введение. К настоящему моменту времени разработано довольно много математических моделей функционирования сердечно-сосудистой системы и процесса регуляции уровня артериального давления (АД) в организме [1—14]. Можно условно выделить несколько направлений в моделировании данной системы:

- разработка больших имитационных моделей [1—4], в которых учитывается максимально возможное число различных механизмов, оказывающих влияние на функционирование системы;
- разработка элементарных моделей (системы дифференциальных или алгебраических уравнений с небольшим числом переменных [5—7]), в которых учитываются только наиболее важные регуляторы;
- подходы, связанные с учетом структуры моделируемой системы [8—10];
- «гидродинамический» подход [11, 12], при котором течение крови по сосудам рассматривается с позиций уравнения Навье — Стокса (или его модификаций).

Решение проблем биологической обратной связи (БОС) тренинга, требующих использования математических моделей (оценка эффективности проводимых сеансов БОС-тренинга, краткосрочный и долгосрочный прогнозы изменения уровня артериального давления, поиск оптимальных путей коррекции механизмов регуляции с помощью методов БОС-тренинга), может быть найдено в рамках каждого из подходов. Однако более приемлемой представляется разработка элементарной модели без учета пространственной структуры физиологической системы, особенностей ламинарного или турбулентного течений по сосудам и т. д. При этом модель должна быть ориентирована на возможно более детальное описание функционирования механизмов регуляции АД и включать параметры, изменяющиеся под воздействием сеансов БОС-тренинга.

Модель 1. Гайтон [13] выделяет восемь наиболее важных механизмов регуляции АД в организме, из которых четыре (барорецепторный, хеморецепторный, механизм «релаксации напряжений» и ишемический ответ централь-

ной нервной системы) составляют наиболее быстрый контур регуляции АД [1]. Будем предполагать, что скорость изменения уровня АД в организме определяется аддитивным воздействием первых трех механизмов регуляции; относительно влияния четвертого механизма регуляции на уровень АД будем предполагать, что существует фиксированный уровень, ниже которого АД не опускается. Таким образом, в общем виде модель можно представить в следующей форме:

$$\frac{dp}{dt} = (F_1 + F_2 + F_3)\theta(P - K_4), \quad (1)$$

где $P(t)$ — величина АД в организме в момент времени t ; F_i — функции, описывающие влияние различных механизмов на уровень АД; K_4 — уровень, ниже которого АД не опускается; $\theta(x)$ — тета-функция Хевисайда: $\theta(y) = 0$ при $y \leq 0$, $\theta(y) = 1$ при $y > 0$.

Пусть $F_1(P)$ в (1) описывает влияние механизма «релаксации напряжения» на АД. Будем предполагать, что существует уровень K_1 , превышение которого приводит к расширению кровеносных сосудов и как результат к снижению уровня АД. Пусть λ_1 — интенсивность воздействия этого механизма на скорость изменения АД (это определяется как эластичностью сосудов, так и диапазоном расширения). В наиболее простом варианте, когда величина воздействия прямо пропорциональна величине отклонения $P(t)$ от уровня K_1 , можно принять:

$$F_1(P) = \lambda_1(K_1 - P), \quad \lambda_1, K_1 = \text{const} \geq 0. \quad (2)$$

Включение барорецепторного механизма в процесс регуляции АД происходит при превышении АД уровня K_2 [1, 13, 14], при этом ослабляется частота сердечных сокращений и уменьшается гидравлическое сопротивление сосудистой системы, что влечет за собой снижение величины $P(t)$. Будем считать, что существует временной интервал достаточно малой величины T_1 и что включение барорецепторного механизма происходит при превышении среднего значения (по этому временному интервалу) величиной $P(t)$ порога K_2 , т. е. включение механизма зависит от значения функции

$$\alpha = K_2 - \frac{1}{T_1} \int_{t-T_1}^t P(s) ds, \quad T_1, K_2 \equiv \text{const} \geq 0.$$

Пусть λ_2 — интенсивность воздействия этого механизма на величину $P(t)$ (величина параметра λ_2 зависит от многих характеристик организма, и в частности, от характеристик функционирования сердца, характеристик кровеносных сосудов и т. д.). Пусть также F_2 — функция, отражающая действие барорецепторного механизма; в наиболее простом варианте она может быть представлена в виде

$$F_2 = \lambda_2 \min(0, \alpha). \quad (3)$$

Включение хеморецепторного контура в процесс регуляции связано с падением величины АД ниже определенного уровня K_3 . Как и в предыдущем случае, будем предполагать, что существует временной интервал величины T_2 и превышение средним (по этому интервалу) значением $P(t)$ уровня K_3 приводит к включению хеморецепторного контура, к увеличению сопротивления сосудистой системы и, как следствие, к росту уровня АД. Обозначим через β следующую величину:

$$\beta = K_3 - \frac{1}{T_2} \int_{t-T_2}^t P(s) ds, \quad T_2, K_3 = \text{const} > 0.$$

Пусть λ_3 — интенсивность воздействия данного механизма, и функция F_3 отражает его влияние на $P(t)$. Тогда в наиболее простом варианте можно записать:

$$F_3 = \lambda_3 \max(0, \beta). \quad (4)$$

Объединяя все выражения (1) — (4), получим интегродифференциальную модель регуляции АД системой наиболее быстрых механизмов. Для работы модели необходимо дополнительно задать начальное значение АД на интервале $[-T, 0]$, где $T = \max(T_1, T_2)$.

Свойства модели (1) — (4). Из самого построения модели видно, что $K_3 < K_1 < K_2$ — нормальное соотношение параметров K_i . При этом K_1 является стационарным уровнем, когда все механизмы «не работают».

1. При нормальном соотношении параметров K_i и любом начальном возмущении на $[-T, 0] \forall t \in [-T, 0] K_3 \leq P(t) \leq K_2$ величина $P(t)$ экспоненциально монотонно стремится к K_1 .

2. Если выполнены неравенства $K_1 < K_3 < K_2$, то в любой момент времени, по крайней мере, два механизма (хеморецепторный и «релаксации напряжения») работают, причем новый средний уровень АД (не обязательно стационарный) лежит в диапазоне $[K_1, K_3]$, т. е. устанавливается гипертензивный режим (в результате нарушения в функционировании хеморецепторного механизма).

3. При выполнении соотношений $K_3 < K_2 < K_1$ в системе устанавливается гипотензивный режим (в результате нарушения в функционировании барорецепторного механизма).

4. Численное интегрирование модели (1) — (4) показывает, что, кроме режима монотонной стабилизации, наблюдаются:

а) режимы стабилизации, прерываемые «биениями» уровня АД, характер и амплитуда которых зависят от параметров модели и начального возмущения;

б) расходящиеся колебания (в частности, этот режим наблюдался, когда значение параметра λ_1 близко к нулю, т. е. сосуды обладают крайне низкой эластичностью);

в) циклические колебания (гипертензивный режим).

При численном интегрировании модели также отмечено, что с ростом величины λ_1 снижается амплитуда флуктуаций АД и быстрее наступает его стабилизация.

Обсуждение. Модель (1) — (4) является достаточно простой и грубой в описании процесса регуляции АД. И именно поэтому следует ожидать, что она отражает основные свойства системы регуляторных механизмов. Полученные динамические режимы показывают, что «рассогласование» в функционировании данной системы механизмов может явиться причиной неустойчивого поведения АД. Эта неустойчивость усиливается с ростом запаздывания в действии механизмов (T_1 и T_2) и с усилением влияния барорецепторного и хеморецепторного механизмов (λ_2 и λ_3). Неустойчивость поведения АД снижается с усилением влияния механизма «релаксации напряжения» (λ_1).

Учитывая смысл параметров модели, следует ожидать, что сеансы БОС-тренинга направлены, прежде всего, на уменьшение времен запаздывания T_1 и T_2 . Подобная направленность сеансов БОС-тренинга имеет под собой основание в силу того, что при уменьшении T_i (при фиксированных значениях остальных параметров) снижается неустойчивость поведения АД, а также в силу справедливости следующего утверждения: при $T_1 = 0$ и любом начальном возмущении $P(t) \geq K_3 \forall t \in [-T, 0]$ величина $P(t)$ монотонно стремится к K_1 , если $t \rightarrow \infty$ (в результате определенной симметрии модели аналогичное утверждение справедливо для случая, когда $T_2 = 0$).

Не исключено, что проведение сеансов БОС-тренинга способствует усилению действия механизмов (λ_2 и λ_3). Если усиление действия механизмов происходит при незначительном уменьшении времени запаздывания, то подобное воздействие сеансов БОС-тренинга следует признать негативным,

так как в этой ситуации возрастает нестабильность поведения АД. Также не исключено, что под воздействием сеансов изменяются уровни реакции (K_2 и K_3) механизмов; дать однозначную оценку подобному воздействию не представляется возможным. Наконец, представляется маловероятным, что с помощью сеансов БОС-тренинга можно скорректировать значения параметров λ_1 и K_1 ; но, как показывает анализ модели, корректировка значений именно этих параметров приводит к повышению стабильности функционирования системы и снижению среднего уровня АД.

Модель 2. Модель (1) — (4) включает только одну (измеряемую в прямом эксперименте) переменную $P(t)$, и это обстоятельство является как достоинством модели (простота и наблюдаемость), так и ее недостатком, поскольку возникают трудности в описании работы регуляторных механизмов. Это видно из того, что некоторые параметры модели не допускают однозначного объяснения их биологического смысла, а описание работы механизмов лишено необходимой детализации, в частности, в (1) — (4) учитывается только то, что включение барорецепторного контура регулирования приводит к снижению АД, но это может осуществляться за счет снижения как частоты сердечных сокращений, так и сопротивления сердечно-сосудистой системы. Из-за отсутствия возможностей подобной детализации в описании функционирования регуляторных механизмов выражения (3), (4) оказались весьма похожими.

Пусть $V(t)$ — суммарный объем крови, находящийся в артериальной сети большого круга кровообращения в момент времени t . Пусть также $E(t)$ — объем крови, который (если бы он находился в момент времени t в этой же артериальной сети) соответствует нормальному уровню АД. По сути, отношение V/E прямо пропорционально АД: $V/E < 1$ — давление ниже нормы, $V/E > 1$ — выше нормы. Вследствие действия механизма «релаксации напряжения» величина $E(t)$ меняется в определенных границах $[E_*, E^*]$, $E_*, E^* = \text{const} > 0$, $\forall t E_* \leq E(t) \leq E^*$. Скорость изменения $E(t)$ в этих пределах определяется эластичностью сосудов, а границы — прочностью сосудистых стенок.

Будем считать, что скорость изменения $E(t)$ прямо пропорциональна величине отклонения V/E от единицы:

$$\frac{dE}{dt} = \mu \chi(E) \left(\frac{V}{E} - 1 \right), \quad (5)$$

где $\mu = \text{const} > 0$ — характеристика эластичности сосудов, а функция $\chi(E) = 1$ при $E \in [E_*, E^*]$ и нулю во всех остальных точках.

Изменение объема крови в артериальной сети $V(t)$ определяется двумя процессами: притоком крови со скоростью D и ее оттоком со скоростью δV :

$$\frac{dV}{dt} = D - \delta V \quad (6)$$

(D и δ зависят от действия барорецепторного и хеморецепторного механизмов). В случае когда $D, \delta = \text{const} > 0$ (т. е. работает только один механизм «релаксации напряжения»), в модели (5), (6) реализуются следующие режимы (см. рисунок).

1. Стабилизация в точке $(D/\delta, D/\delta)$, что реализуется при выполнении условия

$$E_* < \frac{D}{\delta} < E^*$$

На фазовой плоскости (E, V) (см. рисунок, *a*) можно выделить две критические кривые L_1 и L_2 , ограничивающие области ω_1 и ω_2 . Переход системы в область ω_2 (под действием какого-либо внешнего фактора) характеризуется тем, что через некоторое время возврат в исходное стационарное состояние происходит по траектории L_2 . Аналогичным свойством обладает область ω_1 . «Выброс» системы в любую другую точку фазовой плоскости также приводит

Режимы модели (5), (6):

a — стабилизация на уровне \bar{E} : $E_* < \bar{E} < E$; *b* — стабилизация в области $V/E > 1$ (гипертензия); *c* — стабилизация в области $V/E < 1$ (гипотония); L_1, L_2 — критические кривые (границы областей ω_1 и ω_2)

к стабилизации на прежнем уровне, но каждый раз по своей собственной траектории.

2. Стабилизация в точке $(E^*, D/\delta)$. Области ω_1 нет (см. рисунок, *b*). Расширение сосудов достигает своего экстремального значения. Гипертензивное состояние системы может быть изменено либо при уменьшении величины D (в том числе при уменьшении частоты сердечных сокращений), либо при увеличении значения δ (в частности, при снижении сопротивления сосудистой системы). Значения обоих параметров могут быть скорректированы с помощью сеансов БОС-тренинга.

3. Стабилизация в точке $(E_*, D/\delta)$. Области ω_2 нет (см. рисунок, *c*). Сужение сосудов достигает своего экстремального значения. Гипотензивное состояние системы может быть изменено либо увеличением параметра D , либо уменьшением значения δ .

Данные три режима полностью характеризуют работу механизма «релаксации напряжения». В отличие от модели (1)–(4) в (5), (6) в действии этого механизма возникает запаздывание, обусловленное временем подстройки сосудистой системы к изменившемуся уровню АД.

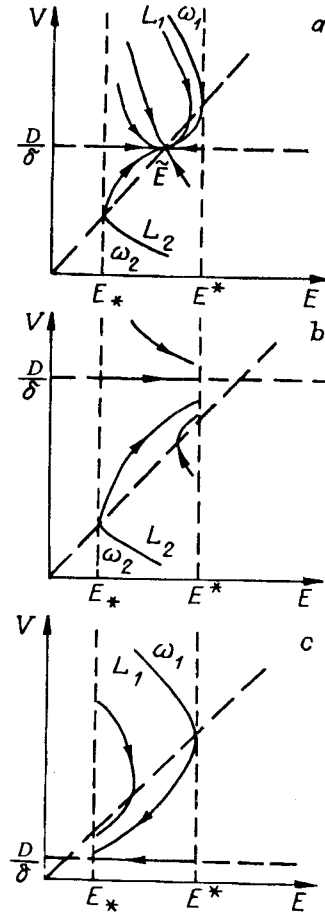
Как уже отмечалось, значения величин D и δ определяются действием барорецепторного и хеморецепторного механизмов. В общем случае действие этих механизмов может быть учтено в модели (5), (6) следующим образом:

$$\begin{aligned} \exists \theta_1 : \forall \theta \geq \theta_1 \quad \frac{dD}{d\theta} \leq 0, \quad \frac{d\delta}{d\theta} \geq 0; \\ \forall \theta D(\theta) \geq 0, \quad \delta(\theta) \geq 0; \quad \forall \theta \leq \theta_1 \quad D = \text{const}; \\ \exists \theta_2 : 0 < \theta_2 < \theta_1, \quad \frac{d\delta}{d\theta} \geq 0; \quad \forall \theta \in [\theta_2, \theta_1] \quad \delta = \text{const}, \end{aligned} \quad (7)$$

где θ либо равна V/E , либо является аналогом функций α и β . Первые неравенства в (7) отражают в модели действие барорецепторного механизма, последнее — хеморецепторного.

В рамках непараметрической модели (5)–(7) при $\theta = V/E$ реализуются только режимы стабилизации, аналогичные представленным на рисунке.

Заключение. Необходимость использования математических моделей при проведении сеансов БОС-тренинга обусловлена рядом причин. Во-первых, построение и анализ моделей позволяют выделить группу параметров, значения которых могут изменяться под воздействием сеансов, и определить возможные бифуркации (смену динамических режимов) при изменении значений параметров. Во-вторых, это дает возможность построения краткосрочных и долгосрочных прогнозов изменения значений АД, что необходимо при планировании проведения тренинга. И в-третьих, математические модели требуются для постановки так называемых «машинных экспериментов», что



крайне важно для уточнения диагнозов, поиска оптимальных путей коррекции параметров механизмов регуляции АД и т. д.

Как показал анализ моделей (1)—(4) и (5)—(7), обе они обладают достаточно богатым набором динамических режимов и вполне могут служить базами моделями при организации мониторинга за пациентами при проведении сеансов БОС-тренинга. Но это дополнительно требует разработки эффективного алгоритма идентификации параметров моделей по экспериментальным данным, причем сбор экспериментальной информации должен осуществляться на достаточно малых временных интервалах, чтобы исключить возможность влияния на процесс регуляции АД более медленных регуляторных механизмов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Штенгольд Е. Ш., Годин Е. А., Колмановский В. Б. Регулирование напряженно-деформированного состояния сосудов и гипертоническая болезнь.—М.: Наука, 1990.
2. Гродинз Ф. Теория регулирования и биологические системы.—М.: Мир, 1966.
3. Амосов Н. М., Палец Б. Л., Аганов Б. Г. и др. Теоретические исследования физиологических систем // Математическое моделирование.—Киев: Наук. думка, 1977.
4. Лиссова О. И., Палец Б. Л., Береговский Б. А. Регуляция кровообращения.—Киев: Наук. думка, 1977.
5. Ханин М. А., Антропов В. И. Математическая модель кровообращения при наличии искусственного сердца // Теоретическая и экспериментальная биофизика.—Калининград: КГУ, 1977.—Вып. 7.
6. Антропов В. И., Бухаров И. Б., Ханин М. А. Математические модели гемодинамических аспектов гипертонической и ишемической болезней // Вопросы кибернетики.—М.: АН СССР, 1979.—Вып. 49.
7. Ханин М. А., Дорфман Н. Л., Бухаров И. Б., Левадный В. Г. Экстремальные принципы в биологии и физиологии.—М.: Наука, 1978.
8. Лищук В. А. Математическая теория кровообращения.—М.: Медицина, 1991.
9. Лищук В. А. Медицинская кибернетика, некоторые итоги обеспечения решения // Роль математического обеспечения в прогрессе медицины.—Винница, 1988.
10. Бураковский В. И., Лищук В. А., Соколов М. В. Анализ функции и состояния сердечно-сосудистой системы в эксперименте с помощью математической модели // Вестн. АМН СССР.—1976.—№ 10.
11. Пешель М. Моделирование сигналов и систем.—М.: Мир, 1981.
12. Evans R. L. A unifying approach to blood flow theory // J. Theor. Biol.—1962.—3, N 3.—P. 392.
13. Гайтон А. Физиология кровообращения. Минутный объем сердца и его регуляция.—М.: Медицина, 1969.
14. Вальдман А. В., Алмазов В. А., Цырлин В. А. Барорецепторные рефлексы.—Л.: Наука, 1988.

Поступила в редакцию 23 декабря 1992 г.