



ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

УДК: 530.182, 004.942
MSC 2010: 93A30, 34C15, 92B25

**Фазовая синхронизация колебаний контуров
вегетативной регуляции кровообращения
в математической модели
сердечно-сосудистой системы**

**Ю. М. Ишбулатов, А. С. Караваев, В. И. Пономаренко, А. Р. Киселев,
С. А. Сергеев, Е. П. Селезнев, Б. П. Безручко, М. Д. Прохоров**

Предложена оригинальная математическая модель сердечно-сосудистой системы человека, воспроизводящая основной сердечный ритм, процессы его регуляции, артериальное давление и учитывающая влияние на кровообращение процесса дыхания. Включение в модель контуров вегетативной регуляции, демонстрирующих автоколебательную автономную динамику, позволило воспроизвести наблюдаемые в экспериментах эффекты фазовой синхронизации этих контуров. Адекватность модели подтверждена качественным и количественным соответствием ее спектральных и статистических характеристик свойствам реальных данных здоровых испытуемых. Модель демонстрирует хаотическую динамику при параметрах, соответствующих значениям, известным для здоровых субъектов, позволяя воспроизвести характерное для экспериментальных записей спонтанное чередование участков синхронного и несинхронного поведения.

Ключевые слова: математическая модель, синхронизация, сердечно-сосудистая система, динамический хаос, система с запаздыванием

Получено 21 февраля 2017 года
После доработки 10 августа 2017 года

Работа выполнена при поддержке Российского научного фонда, грант № 14-12-00291.

Ишбулатов Юрий Михайлович
ishbulatov95@mail.ru
Караваев Анатолий Сергеевич
karavaevas@gmail.com

Саратовский филиал Института радиотехники и электроники им. В. А. Котельникова РАН
410019, Россия, г. Саратов, ул. Зеленая, д. 38

Саратовский национальный исследовательский государственный университет им. Н. Г. Чернышевского
410012, Россия, г. Саратов, ул. Астраханская, д. 83

1. Введение

Построение «из первых принципов» математической модели, структура которой воспроизводит характерные особенности исследуемого объекта реального мира, а коэффициенты имеют физический смысл, позволяет решать целый ряд фундаментальных и прикладных задач. Модель позволяет прогнозировать поведение объекта во времени и при изменении управляющих параметров, воспроизводить реакцию на воздействия, оценивать значения параметров, недоступных непосредственному экспериментальному измерению [29]. Особое значение такие модели имеют в медицине и физиологии, где возможности непосредственных экспериментальных исследований существенно ограничены, а особенности устройства и взаимодействия некоторых систем организма являются предметом дискуссий.

В данной статье авторы предлагают построенную на основе имеющегося задела [10] математическую модель сердечно-сосудистой системы человека, ориентированную на моделирование индивидуальной и коллективной динамики контуров вегетативной регуляции кровообращения, формирования артериального давления и variability сердечного ритма. Отличительной особенностью предложенной модели является описание контура барорефлекторной регуляции тонуса артериальных сосудов и контура симпатической регуляции частоты сердечных сокращений в виде автогенераторов с запаздыванием. В пользу автоколебательного характера динамики этих контуров свидетельствуют полученные нами ранее результаты экспериментальных исследований [30].

Целью работы является создание математической модели сердечно-сосудистой системы, ориентированной на качественное и количественное воспроизведение особенностей динамики контуров регуляции кровообращения и дающей возможность воспроизвести на-

Сергеев Сергей Алексеевич
ssergeev@bk.ru

Саратовский национальный исследовательский государственный университет им. Н. Г. Чернышевского
410012, Россия, г. Саратов, ул. Астраханская, д. 83

Пономаренко Владимир Иванович
ponomarenkovi@gmail.com

Прохоров Михаил Дмитриевич
mdprokhorov@yandex.ru

Саратовский филиал Института радиотехники и электроники им. В. А. Котельникова РАН
410019, Россия, г. Саратов, ул. Зеленая, д. 38

Киселев Антон Робертович
antonkis@list.ru

Саратовский государственный медицинский университет имени В. И. Разумовского Минздрава России
410012, Россия, г. Саратов, ул. Большая Казачья, д. 112

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научный центр сердечно-сосудистой хирургии имени А. Н. Бакулева»
121552, Россия, г. Москва, Рублевское шоссе, д. 135

Селезнев Евгений Петрович
evgenii_seleznev@mail.ru

Безручко Борис Петрович
bezruchkobp@gmail.com

Саратовский национальный исследовательский государственный университет им. Н. Г. Чернышевского
410012, Россия, г. Саратов, ул. Астраханская, д. 83

Саратовский филиал Института радиотехники и электроники им. В. А. Котельникова РАН
410019, Россия, г. Саратов, ул. Зеленая, д. 38



блюдаемый экспериментально эффект фазовой синхронизации двух исследуемых контуров вегетативной регуляции кровообращения: контура симпатической регуляции частоты сердечных сокращений и контура вегетативной регуляции тонуса стенок артериальных сосудов.

Особенности взаимодействия контура симпатической регуляции частоты сердечных сокращений и контура вегетативной регуляции тонуса стенок артериальных сосудов по их экспериментальным сигналам впервые исследовались в наших более ранних работах. Было показано, что эти контуры демонстрируют длительные (десятки характерных периодов) участки фазовой синхронизации [31]. Был предложен метод расчета индекса S для оценки удельного времени синхронного поведения этих контуров [11, 28] и показана значимость индекса S для медицинской диагностики патологий сердечно-сосудистой системы, выбора медикаментозной терапии инфаркта миокарда и гипертонической болезни, прогноза осложнений и риска смерти пациентов кардиологического профиля [16].

Несмотря на важность исследования сердечно-сосудистой системы, ее известные математические модели включают в себя, как правило, упрощенные линеаризованные представления исследуемых контуров регуляции [14, 21], которые принципиально не способны демонстрировать автоколебательные режимы и, соответственно, воспроизвести наблюдаемое в экспериментах явление синхронизации исследуемых контуров вегетативной регуляции кровообращения. Однако, как было показано в нашей работе [10], учет в математических моделях сердечно-сосудистой системы нелинейных свойств регуляторных контуров способен качественно расширить и количественно улучшить возможности моделей при воспроизведении сигналов сердечно-сосудистой системы человека.

Внесение в нашу модель качественных изменений (по сравнению с моделями, предложенными в работах [14, 21]: введение двух нелинейных автоколебательных контуров, а также красного шума, модулирующего частоту сердечных сокращений) позволило воспроизвести наблюдаемый в экспериментах эффект фазовой синхронизации элементов сердечно-сосудистой системы.

2. Модель

Предложенная математическая модель описывает следующие процессы: основной сердечный ритм, влияние барорефлекторной регуляции на частоту и силу сердечных сокращений, сопротивление артериальных сосудов, процесс формирования артериального давления в фазе систолы и диастолы; кроме того, модель учитывает влияние дыхания на перечисленные процессы. Структура модели представлена на рисунке 1.

Предложенная динамическая модель включает в себя четыре дифференциальных уравнения первого порядка с запаздыванием. Частота сокращения сердца задается моделью накопления и сброса [21]:

$$\frac{d\varphi(t)}{dt} = \frac{1}{(T_0 + \xi(t))} f_s(t) f_p(t), \quad (2.1)$$

где $\varphi(t)$ — фаза сердечного сокращения, $T_0 = 1.1$ с — период сокращений денервированного сердца, $f_s(t)$ и $f_p(t)$ — функции, описывающие влияние симпатического и парасимпатического отделов соответственно, $\xi(t)$ — красный шум — нормально распределенный шум со спектральной плотностью мощности, убывающей по закону $1/f$. В отсутствие регуляторных влияний (при денервации сердца $f_s = f_p = 1$, $\sigma^2(\xi_i) = 0$) синоатриальный

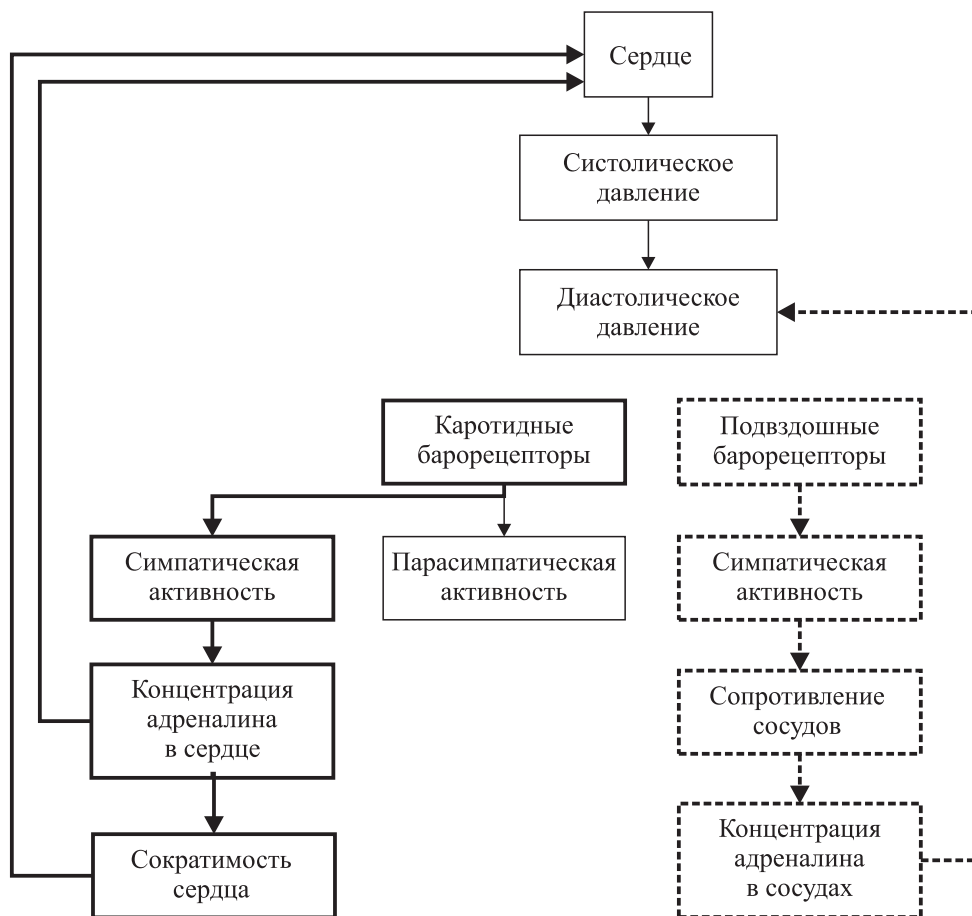


Рис. 1. Схема предложенной модели. Элементы контура симпатической регуляции частоты сердечных сокращений отмечены сплошной жирной линией. Элементы контура вегетативной регуляции тонуса артериальных сосудов отмечены пунктирной жирной линией.

узел генерирует периодические импульсы с периодом T_0 . При наличии воздействия автономной нервной системы частота сердечного ритма модулируется и появляется вариабельность. Красный шум $\xi(t)$ в (2.1) был введен нами для моделирования совокупности априорно неучтенных факторов (метакардиальная регуляция, процессы гуморальной регуляции, влияние высших нервных центров и др.), влияющих на сердечный ритм и увеличивающих степень вариабельности сердечного ритма. Характер спектральных свойств шума выбран на основе известных экспериментальных результатов [2, 7]. Введение шума потребовалось, так как известные модельные представления, как правило, дают заниженные значения дисперсии вариабельности сердечного ритма при физиологических значениях прочих параметров [10, 14, 21].

Сердечное сокращение инициирует систолическую фазу сердечного цикла, в течение которой артериальное давление описывается уравнением

$$p_{sys}(t) = D_{i-1} + S(t) \frac{(t - T_{i-1})}{T_{sys}} \exp\left(1 - \frac{(t - T_{i-1})}{T_{sys}}\right) + k_p^B B(t), \quad (2.2)$$

где D_{i-1} — величина диастолического давления в конце предыдущего сердечного цикла, T_{i-1} — длительность предыдущего сердечного цикла, $T_{sys} = 0.125$ с — фиксированная дли-

тельность систолы, $B(t)$ — сигнал дыхания, k_p^B — безразмерный коэффициент, $S(t)$ — сократимость сердца [14, 21], которая выражается следующим образом:

$$S(t) = S'(t) + \left(\widehat{S} - S'(t) \right) \frac{S'(t)^{n_c}}{\widehat{S}^{n_c} + S'(t)^{n_c}}, \quad (2.3)$$

где $S'(t) = S_0 + k_S^c c_c(t) + k_S^v c_v(t) + k_S^t T_{i-1}$ зависит от концентрации норадреналина в сердечной мышце, $c_c(t)$, и сосудистых стенках, $c_v(t)$, а \widehat{S} , n_c , S_0 , k_S^c , k_S^v , k_S^t — коэффициенты.

В качестве $B(t)$ использовался гармонический сигнал, период которого модулировался случайным образом по истечении каждого дыхательного цикла: $B(t) = \sin(2\pi(f_{br} + \zeta_i)t)$, где $f_{br} = 0.3$ Гц — характерная частота процесса дыхания здоровых лиц, а ζ_i представлял собой некоррелированный случайный процесс с гауссовым распределением, нулевым средним и дисперсией $\sigma^2(\zeta_i) = 3.78$, величина $\sigma^2(\zeta_i)$ была оценена экспериментально по последовательности мгновенных периодов дыхания экспериментальной выборки сигналов здоровых субъектов. В ряде экспериментов (специально оговорено в разделе результатов) $\sigma^2(\zeta_i) = 0$.

В соответствии с работой [21], $p_{sys}(t)$ быстро нарастает до максимума p_{sys}^{\max} , который достигается через фиксированное время $T_{sys} = 0.125$ с от момента текущего сердечного сокращения, обозначенного через i (в формулах используется как нижний индекс переменных), после чего начинается фаза диастолы. Давление $p_{dia}(t)$ в эту фазу релаксирует от максимума, достигнутого в фазе систолы $p_{dia}^0(t_i + T_{sys}) = p_{sys}^{\max}$, до момента следующего сердечного сокращения. Эта релаксация обусловлена эластичностью артериальных сосудов [23]:

$$\frac{dp_{dia}(t)}{dt} = -\frac{p_{dia}(t)}{R(t)C}, \quad (2.4)$$

где C — константа, определяющая эластичность аорты, $R(t)$ — сопротивление периферийных сосудов, зависящее от механических свойств сосудов и тонуса артериальных вазомоторов,

$$R(t) = R_0(1 + k_R^v c_v(t)), \quad (2.5)$$

где R_0 — сопротивление сосудов в покое и $R_0 C = 1.1$ с, $c_v(t)$ — концентрация норадреналина в сосудистой стенке, k_R^v — безразмерный коэффициент.

Артериальное давление, обозначаемое как $p(t)$, представляет собой сшивку решения уравнения (2.2) и выражения (2.4) на интервале текущего i -го сердечного цикла:

$$\begin{cases} p(t) = p_{sys}(t), & t_i \leq t < t_i + T_{sys}, \\ p(t) = p_{dia}(t), & t_i + T_{sys} \leq t < t_{i+1}. \end{cases} \quad (2.6)$$

Артериальное давление воспринимается парой узлов барорецепторов, один из которых расположен в каротидных синусах, а второй — в подвздошной артерии. Их отклики, $v_b(t)$ и $v_b^l(t)$, определяются величиной артериального давления и его производной, в соответствии с экспериментальными результатами, полученными в работе [25]:

$$v_b(t) = k_1(p(t) - p_0) + k_2 \frac{dp(t)}{dt}, \quad (2.7)$$

$$v_b^l(t) = k_1^l(p(t) - p_0^l) + k_2^l \frac{dp(t)}{dt}, \quad (2.8)$$

где p_0 и p_0^l — минимальное давление, на которое реагируют барорецепторы, k_1 , k_2 , k_1^l , k_2^l — безразмерные коэффициенты. Ядра автономной нервной системы обрабатывают сигналы

на выходе барорецепторов, обеспечивая активацию симпатических отделов нервной системы, связанных с каротидными синусами $v_s(t)$ и подвздошной артерией $v_s^l(t)$:

$$v_s(t) = a_s \tanh(b_s(v_b(t)) - v_s^0) + y_s + k_s^r B(t), \quad (2.9)$$

$$v_s^l(t) = a_s^l \tanh(b_s^l(v_b^l(t)) - v_s^{l0}) + y_s^l + k_s^{lr} B(t), \quad (2.10)$$

где $a_s, b_s, y_s, k_s^r, a_s^l, b_s^l, y_s^l, k_s^{lr}$ — коэффициенты. Активность парасимпатического отдела $v_p(t)$, связанного с каротидными барорецепторами [14, 21], можно описать как

$$v_p(t) = \max(0, v_p^0 + v_b(t) + k_p^r |B(t)|), \quad (2.11)$$

где v_s^0, v_s^{l0} и v_p^0 — активности симпатической и парасимпатической систем в покое, k_p^r — безразмерный коэффициент. Активность автономной нервной системы модулируется дыханием $B(t)$. Для моделирования системы барорефлекторной регуляции тонуса артерий мы отказались от линейных представлений, развиваемых в работах [14, 21], и в соответствии с работой [19] использовали уравнения с сигмоидальными нелинейностями для моделирования симпатических контуров.

Изменение активности симпатических контуров барорефлекторной регуляции частоты сердечных сокращений и тонуса артериальных сосудов $v_s(t)$ и $v_s^l(t)$ приводит к изменению концентрации норадреналина, соответственно, в сердце и сосудах:

$$\frac{dc_c(t)}{dt} = -\frac{c_c(t)}{\tau_c} + k_c^S v_s(t - \theta_c), \quad (2.12)$$

$$\frac{dc_v(t)}{dt} = -\frac{c_v(t)}{\tau_v} + k_v^S (v_s^l(t - \theta_v) + k_v), \quad (2.13)$$

где $c_c(t), c_v(t)$ — концентрации норадреналина в сердце и сосудистой стенке соответственно, τ_c, τ_v — времена релаксации, k_c^S, k_v^S, k_v — коэффициенты, θ_c, θ_v — времена запаздывания, обусловленные конечным временем нервной проводимости и временем протекания химических реакций. Структура уравнений (2.12), (2.13), а также оценки времен запаздывания и релаксации взяты из работ [14, 21].

Воздействие симпатического и парасимпатического контуров барорефлекторной регуляции на частоты сердечных сокращений выражается через введение факторов, соответственно, симпатического влияния,

$$f_s(t) = 1 + k_\varphi^c \left(c_c(t) + (\hat{c}_c - c_c(t)) \frac{c_c^{n_s}(t)}{\hat{c}_c^{n_s} + c_c^{n_s}(t)} \right), \quad (2.14)$$

и парасимпатического влияния,

$$f_p(t) = 1 + k_\varphi^p \left(v_p(t - \theta_p) + (\hat{v}_p - v_p(t - \theta_p)) \frac{v_p^{n_p}(t - \theta_p)}{\hat{v}_p^{n_p} + v_p^{n_p}(t - \theta_p)} \right) F(\varphi(t)), \quad (2.15)$$

где θ_p — время запаздывания, $k_\varphi^c, k_\varphi^p, \hat{c}_c, \hat{v}_p, n_s, n_p$ — безразмерные коэффициенты, n_s и n_p определяют крутизну передаточной характеристики [7, 21].

Симпатическая нервная система воздействует на частоту сердечных сокращений через изменение концентрации норадреналина $c_c(t)$, влияющего на сократимость сердечной

мышцы (2.3). Выработка норадреналина является относительно медленным процессом (характерное время релаксации $\tau_c = 2.0$ с) и учитывается в уравнении (2.12) временным запаздыванием $\theta_c = 1.5$ с.

Изменение концентрации агента парасимпатической системы — ацетилхолина — происходит гораздо быстрее. Этот процесс непосредственно учтен при вычислении $f_p(t)$ в виде задержки $\theta_p = 0.5$ с. Так называемая кривая фазовой эффективности

$$F(\varphi) = \varphi^{1.3}(\varphi - 0.45) \frac{(1 - \varphi)^3}{0.008 + (1 - \varphi)^3} \quad (2.16)$$

позволяет учесть влияние фазы сердечного цикла на работу парасимпатического отдела автономной нервной системы [14, 21]. Параметры, используемые при моделировании, представлены в таблице 1.

Таблица 1. Значения параметров предложенной модели сердечно-сосудистой системы

| | | | |
|---|--|------------------|---------------------|
| T_0 0.9 с | R_0C 1.1 с | k_s^r 0.23 | k_v^S 0.5 |
| $\sigma 2(\xi)$ 0.05 с ² | k_R^v 0.04 | a_s^l -2.5 | θ_v 2.5 с |
| T_{sys} 0.125 с | k_1 0.1 мм рт. ст. ⁻¹ | b_s^l 0.5 | k_v 0.2 |
| k_p^B 4 | p_0 40 мм рт. ст. | v_s^{l0} 6.5 | k_φ^c 3 |
| \widehat{S} 60 мм рт. ст. | k_2 0.005 с мм рт. ст. ⁻¹ | y_s^l 1 | \widehat{c}_c 2 |
| n_c 2.5 | k_1^l 0.1 мм рт. ст. ⁻¹ | k_s^{lr} 0.4 | n_s 2 |
| S_0 -13.8 мм рт. ст. | p_0^l 40 мм рт. ст. | v_p^0 0 | k_φ^p 2 |
| k_S^c 10 мм рт. ст. | k_2^l 0.005 мм рт. ст. ⁻¹ | k_p^r 0.23 | θ_p 0.5 с |
| k_S^v 20 мм рт. ст. | a_s -2.5 | τ_c 2 с | \widehat{v}_p 2.5 |
| k_S^t 45 мм рт. ст. · с ⁻¹ | b_s 0.5 | k_c^S 0.013 | n_p 2 |
| f_{br} 0.3 Гц | v_s^0 6.5 | θ_c 1.5 с | |
| $s2(z)$ 3.78 мм рт. ст. | y_s 1 | τ_v 2 с | |

Элементы модели, включенные в рассматриваемые нами контуры регуляции, отмечены на рисунке 1 жирными линиями. Контур симпатической регуляции частоты сердечных сокращений включает в себя активность каротидных барорецепторов (2.7), элементы симпатического отдела вегетативной нервной системы (2.9), (2.12), (2.14); динамика контура учитывает регуляцию сократимости сердца (2.3).

Контур вегетативной регуляции тонуса сосудов включает в себя реакцию на изменение давления подвздошных барорецепторов (2.8), элементы симпатического отдела вегетативной нервной системы (2.10), (2.13). Динамика контура учитывается в сопротивлении тонусов сосудов (2.5).

В соответствии с известной структурной схемой, согласно имеющейся априорной информации [14, 21] можно выделить два канала связи между исследуемыми контурами регуляции: петля симпатической регуляции, управляющая выработкой норадреналина, и связь через модуляцию жесткости стенки артериальных сосудов. В этих каналах связи в качестве коэффициентов выступают параметры k_R^v и k_c^S . Коэффициент k_R^v определяет степень воздействия на сопротивление артерий $R(t)$ изменения концентрации норадреналина в сосудистой стенке $c_v(t)$ (2.5). Коэффициент k_c^S связывает активность симпатической системы $v_s(t)$ с концентрацией норадреналина в сердечной мышце $c_c(t)$ (2.12), которая, в свою

очередь, определяет степень влияния симпатического отдела вегетативной нервной системы $f_s(t)$ (2.14) на частоту сердечных сокращений (2.1).

3. Ограничения

Процесс моделирования по определению подразумевает упрощенное описание исследуемого объекта, направленное, как правило, на воспроизведение с заданной точностью некоторых его конкретных свойств и особенностей поведения [29]. Построение математических моделей биологических объектов *in vivo* является особо сложной и нетривиальной задачей в силу наличия огромного числа сложным образом взаимодействующих элементов внутри таких объектов, распределенного характера их организации, их принципиальной нелинейности и нестационарности, существенных технических и этических ограничений возможностей экспериментальных измерений значений параметров и наблюдения динамических переменных. В таких условиях была выбрана тактика построения модели невысокого порядка, включающая в себя, однако, достаточный набор элементов для описания изучаемого явления синхронизации исследуемых контуров вегетативной регуляции сердечно-сосудистой системы, имеющих собственные частоты колебаний около 0.1 Гц.

В модели не учитывались процессы гуморальной регуляции и другие процессы, характерные периоды которых превышают 20 секунд. На данном этапе исследования, следуя известным работам по моделированию регуляции сердечно-сосудистой системы [14, 15, 21, 24], не учитывались локальные внутрисердечные механизмы регуляции, в частности, эффекты Боудича и Бейлиса. Модель не учитывает процессы колебаний микроциркуляции кровотока миогенной и нейрогенной природы, имеющие характерные периоды порядка 10 с, так как, согласно [32], эти процессы не имеют отношения к исследуемой нами барорефлекторной регуляции артериального давления. Используются также другие ограничения и упрощения, которые подробнее обсуждаются в работах [14, 21].

4. Данные

Для верификации предложенной модели ее реализации сопоставлялись с экспериментальными сигналами 59 субъектов (мужчины и женщины 20–40 лет со средним уровнем физической активности) без выявленных сердечно-сосудистых патологий.

Во всех экспериментах одновременно регистрировались два сигнала: электрокардиограмма в I стандартном отведении по Эйнтховену и фотоплетизмограмма инфракрасным датчиком (960 нм) отраженного света с дистальной фаланги безымянного пальца левой руки. В качестве сигнала $B(t)$ использовался зарегистрированный стандартным ороназальным термисторным датчиком сигнал спонтанного дыхания одного из испытуемых.

Регистрация сигналов осуществлялась с помощью серийного энцефалографа-анализатора ЭЭГА-21/26 «Энцефалан-131-03» (модель 10) с частотой дискретизации 250 Гц и 14-битным квантованием для каждого канала. Полоса пропускания аналогового сигнала составляла 0.05–100 Гц. Для подавления наводки электрической сети использовался встроенный режекторный фильтр. Во время экспериментов испытуемые находились в положении лежа, глаза закрыты. Длительность записей каждого испытуемого составляла 10 минут.

Из зарегистрированных экспериментальных временных реализаций выделялись сигналы исследуемых регуляторных процессов. Сигнал контура симпатической регуляции ча-

стоты сердечных сокращений формировался следующим образом: из электрокардиограммы выделялся сигнал кардиоинтервалограммы (последовательности интервалов между R-пиками электрокардиограммы), проводилась интерполяция этого неэквидистантного сигнала методом кубических b-сплайнов, путем перевыборки с частотой 5 Гц аппроксимированного сигнала формировался эквидистантный ряд кардиоинтервалограммы, эквидистантный ряд фильтровался полосовым фильтром 0.05–0.15 Гц. Данная процедура осуществлялась в соответствии с методическими рекомендациями, сформулированными в работах [22, 27]. Сигнал контура вегетативной регуляции тонуса стенок артериальных сосудов выделялся из сигнала фотоплетизмограммы полосовой фильтрацией в полосе 0.05–0.15 Гц, после чего проводилось прореживание сигнала со снижением частоты дискретизации до 5 Гц [11].

С помощью предложенной модели был сформирован статистический ансамбль временных реализаций сигналов, количество реализаций в котором и их длительность были аналогичны таковым для ансамбля экспериментальных данных. При формировании статистического ансамбля сигналы модели генерировались при фиксированных значениях параметров с разными реализациями шумов. При генерации данных моделью отбрасывался переходной процесс длительностью, соответствующей 3600 секундам.

5. Методы анализа и обработки

Для изучения возможностей предложенной модели по воспроизведению свойств сигналов сердечно-сосудистой системы здоровых лиц в покое при спонтанном дыхании рассматривались широко распространенные в медицинских и физиологических исследованиях индексы, характеризующие спектральные и статистические свойства вариабельности сердечного ритма, несущие информацию об активности элементов систем регуляции кровообращения [22, 27]. Мы анализировали следующие характеристики: LF — средняя плотность мощности, рассчитанная в полосе 0.04–0.15 Гц, характеризующая интенсивность работы контура симпатической регуляции ритма сердца, HF — средняя плотность мощности, рассчитанная в полосе 0.15–0.4 Гц, характеризующая интенсивность контура парасимпатической регуляции, LF/HF — отношение этих индексов, характеризующее симпато-вагальный баланс, LFnorm и HFnorm — отношение индексов LF и HF, соответственно, к плотности мощности, усредненной в полосе 0.04–0.4 Гц, а также статистические характеристики вариабельности сердечного ритма, включая HR — среднюю частоту сердечного ритма и характеристики разброса сердечного ритма RMSSD и pNN50 [22, 27].

Для экспериментов со спонтанным дыханием проводилась с помощью разработанного ранее метода [11] количественная оценка степени синхронизации составляющих LF диапазонов сигналов вариабельности сердечного ритма и фотоплетизмограммы: рассчитывался суммарный процент фазовой синхронизации, индекс S , характеризующий относительное время фазовой синхронизации контуров регуляции частоты сердечных сокращений и тонуса артериальных сосудов [11]. Расчет индекса S сопровождался контролем статистической значимости с помощью генерации ансамбля суррогатных данных. Использовалась процедура приготовления суррогатных данных с сохранением периодограмм исходных сигналов — так называемая процедура AAFT (Amplitude Adjusted Fourier Transform) [20]. Предложенный метод диагностики интервалов фазовой синхронизованности заключается в кусочно-линейной аппроксимации разности мгновенных фаз сигналов исследуемых контуров вегетативной регуляции, проводимой при контроле угла наклона аппроксимирующей прямой [11].

6. Результаты

Выбор параметров модели

Оценки характерных значений параметров предложенной модели были сделаны в работе на основе априорной информации, полученной различными авторами в экспериментальных исследованиях [14, 21]. Однако для воспроизведения моделью эффекта фазовой синхронизации исследуемых регуляторных контуров необходима настройка значений параметров модели около известных оценок. Из априорных соображений при анализе структуры модели понятно, что связь между исследуемыми контурами регуляции осуществляется через концентрацию k_c^S и жесткость сосудистой стенки k_R^v , поэтому настройка проводилась именно по этим параметрам. Кроме того, оценивалось влияние на динамику модели интенсивности динамического шума ξ . В качестве целевой функции при выборе параметров использовалась расстройка средних значений суммарного процента фазовой синхронизации S , рассчитанного по экспериментальным и модельным данным.

Для экспериментальных данных среднее значение S составило 45.9 ± 12.5 (среднее со стандартным отклонением).

Для исследования динамики модели при различных значениях ее параметров осуществлялся глобальный перебор значений k_R^v , k_c^S , $\sigma^2(\xi)$ с генерацией для каждого набора значений ансамбля из 59 реализаций модели (для лучшего сопоставления результатов анализа модели и экспериментальных данных) и расчетом среднего по ансамблю значения индекса S : k_c^S перебирался в диапазоне от 0.09 до 0.17 с шагом 0.02, k_R^v — от 0.01 до 0.08 с шагом 0.02, $\sigma^2(\xi)$ — от 0.005 до 0.06 с шагом 0.02. Начальные оценки значений k_c^S и k_R^v , около которых осуществлялся перебор, взяты из экспериментальных работ [14] и [21]. Оценка интенсивности шума ξ сделана из соображений воспроизведения характерной для здоровых субъектов вариабельности ритма сердца. Возможность воспроизведения моделью статистических свойств сигналов кардиоинтервалограммы обсуждается ниже.

По полученной зависимости $S(k_R^v, k_c^S, \sigma^2(\xi))$ были выбраны значения параметров, позволяющие получить наиболее близкое к экспериментальному среднее значение S . При выбранных таким образом значениях параметров $k_c^S = 0.013$, $k_R^v = 0.04$ и $\sigma^2(\xi) = 0.05$ рассчитанное по реализациям модели среднее значение S составило 45.8 ± 11.8 (среднее со стандартным отклонением). Выбранные значения параметров использовались далее во всех исследованиях в данной работе.

На рисунке 2 представлены сечения зависимости $S(k_R^v, k_c^S, \sigma^2(\xi))$, взятые при значениях двух других параметров, соответствующих наилучшему воспроизведению моделью среднего значения S экспериментальной выборки.

Из рисунка 2 видно, что доля времени синхронного поведения исследуемых регуляторных контуров возрастает с ростом значений k_c^S и k_R^v и падает с ростом интенсивности динамического шума ξ , что соответствует априорным ожиданиям.

На рисунке 3 представлены временные реализации типичных сигналов кардиоинтервалограмм: $z(t)$ модели и здорового испытуемого (рис. 3а) и спектры мощности этих сигналов (рис. 3б). Фурье-спектры мощности сигналов (рис. 3с) оценивались методом Уэлча в окнах длиной 120 секунд и со сдвигом 60 секунд.

Видно, что в спектрах экспериментального сигнала и реализации предложенной модели присутствуют составляющие с характерной частотой около 0.1 Гц, которые обычно относят к результатам активности симпатической барорефлекторной регуляции, и составляющие

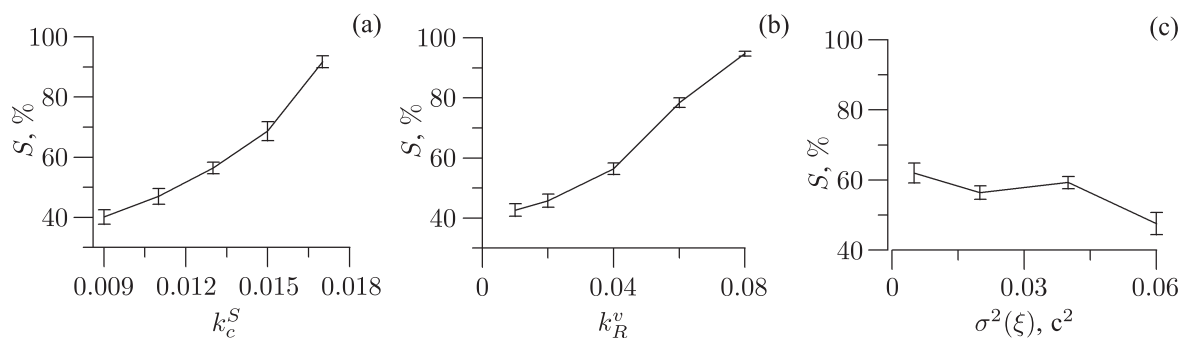


Рис. 2. Сечения зависимости S от значений трех перебираемых параметров: (a) k_c^S , (b) k_R^v , (c) от дисперсии динамического шума $\sigma^2(\xi)$. Каждое сечение построено при фиксированных двух других значениях параметров, выбранных для моделирования сердечно-сосудистой системы здорового испытуемого. Для получения каждого значения генерировался ансамбль из 30 реализаций модели длительностью, эквивалентной 10 минутам. Представлены средние значения с отложенной ошибкой среднего.

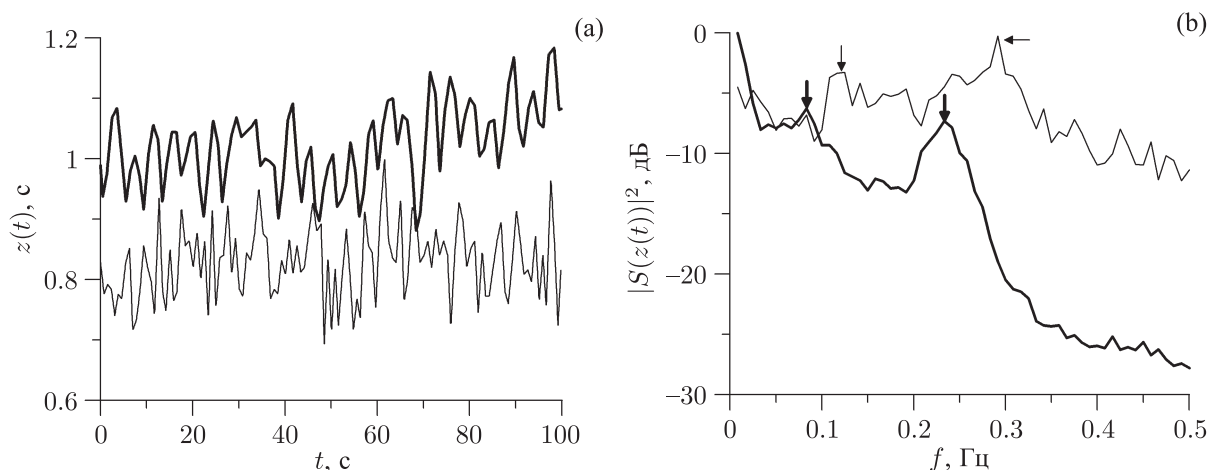


Рис. 3. (a) Временные реализации кардиоинтервалограммы здорового испытуемого (жирная линия) и модели (тонкая линия). (b) Спектры мощности экспериментального (жирная линия) и модельного (тонкая линия) сигналов кардиоинтервалограммы. Спектры мощности оценивались методом Уэлча в окнах длиной 120 секунд и со сдвигом 60 секунд. Стрелками отмечены характерные пики, отражающие активность контуров вегетативной регуляции, около 0.1 Гц и в HF-диапазоне на частотах 0.25–0.3 Гц.

с характерной частотой около 0.25–0.3 Гц, связываемые преимущественно с парасимпатической регуляцией и дыхательной активностью [14, 21]. Соответствующие пики отмечены стрелочками.

На рисунке 3 видно хорошее качественное соответствие сигналов и их спектров.

На рисунке 4 представлен пример диагностики участков фазовой синхронизации по разностям мгновенных фаз исследуемых контуров регуляции, рассчитанных по экспериментальным сигналам и сигналам модели. Видно, что модель позволяет воспроизводить качественный характер динамики разностей мгновенных фаз со спонтанно чередующимися интервалами фазовой синхронизации и несинхронного поведения.

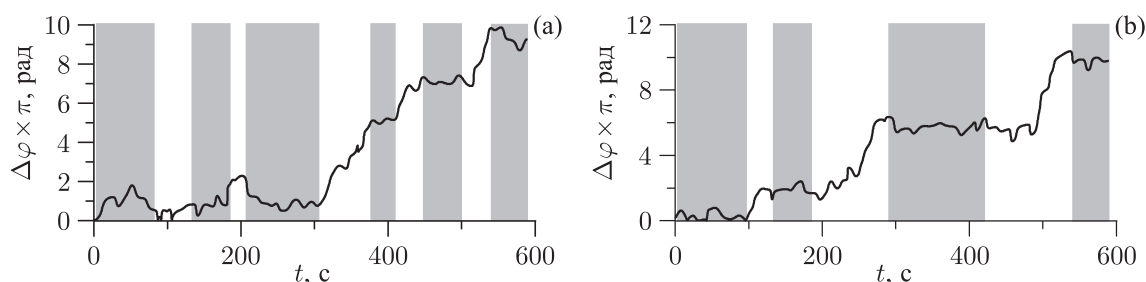


Рис. 4. Разность мгновенных фаз составляющих LF-частотного диапазона сигналов variability сердечного ритма и давления (фотоплетизмограммы), участки синхронизации показаны серым цветом: (а) разность фаз, полученная по модельным данным, (б) разность фаз, полученная по экспериментальным данным.

Таблица 2. Спектральные и статистические характеристики экспериментального и модельного сигналов variability сердечного ритма. Приведены усредненные по ансамблю реализаций значения со стандартной ошибкой среднего

| Индекс | Эксперимент | Модель |
|---------------------|----------------|-----------------|
| HR, уд/мин | 74.6 ± 2.9 | 72.8 ± 0.06 |
| RMSSD, мс | 46.8 ± 5.9 | 86.6 ± 0.9 |
| pNN50 | 26.9 ± 5.6 | 57.8 ± 0.5 |
| LF, мс ² | 549 ± 69 | 290 ± 16.2 |
| HF, мс ² | 543 ± 110 | 1144 ± 31.8 |
| LF/HF | 1.92 ± 0.4 | 0.26 ± 0.02 |

Спектральный и статистический анализ

Возможности предложенной модели по воспроизведению особенностей динамики контуров регуляции сердечно-сосудистой системы здоровых испытуемых исследовались в ходе сопоставления спектральных и статистических индексов, предлагаемых в работах [22, 27]; все индексы широко распространены, в частности, в медицинских и физиологических исследованиях.

Результаты расчета индексов для модельных и экспериментальных данных представлены в таблице 2.

Представленные в таблице 2 значения индексов, рассчитанных для реализаций модели, остаются в известном диапазоне значений, характерных для здоровых субъектов [27, 33], хотя средние значения несколько отличаются от значений, полученных при анализе имеющейся в нашем распоряжении экспериментальной выборки.

Важно отметить, что в отсутствие динамического шума значения параметров, характеризующих спектральные плотности мощности, значительно снижаются до нефизиологических значений.

Нелинейная динамика 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) [11]. Предложенная 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 характер динамики разностей мгновенных фаз. Однако 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 ($\sigma^2(\xi) = 0, \sigma^2(\zeta) = 0$). 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. На рисунке 5а представлена проекция фазового портрета системы на плоскость $(c_v, p(t))$, на рисунке 5b — на плоскость (c_c, c_v) , на рисунке 5c — автокорреляционная функция АКФ(t) динамической переменной $p(t)$ (артериальное давление).

Представленные на рисунке 5 проекции фазовых портретов построены по участкам временных реализаций модели длительностью 100 с. Для расчета АКФ использовались временные реализации модели длительностью 100 000 с. Перед построением проекций и проведением расчетов исключался переходной процесс длительностью 10 000 с.

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 систему из пяти дифференциальных уравнений, три из них имеют временные запаздывания. Старший показатель Ляпунова оценивался методом Вольфа [26] по трем временным рядам $cc, cv, p(t)$ длиной 10 000 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 ± 0.02 .

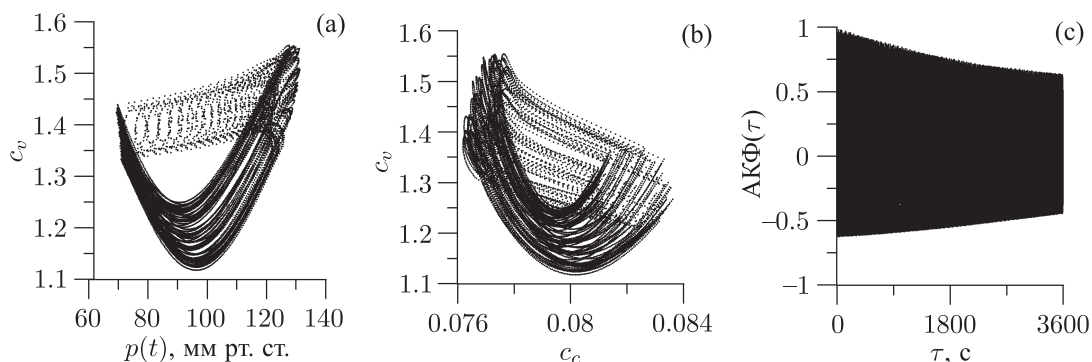


Рис. 5. (а) Проекция фазового портрета системы на плоскость $(c_v, p(t))$, (b) проекция фазового портрета системы на плоскость (c_c, c_v) , (c) АКФ динамической переменной $p(t)$.

7. Обсуждение

Наличие фазовой синхронизации между контуром симпатической регуляции частоты сердечных сокращений и контуром регуляции тонуса артериальных сосудов было показано нами ранее в работах [11, 28]. Показано также, что предложенный индекс, характеризующий удельное время фазовой синхронизации между контурами (суммарный процент фазовой синхронизации), имеет важное прикладное значение в медицине, позволяя решать задачи медицинской диагностики и терапии [12, 13, 16]. Вопрос о характере динамики регуляторных контуров остается открытым. Ряд исследователей полагает, что за возникновение ритмов с частотами около 0.1 Гц в исследуемых системах отвечает некий «пейсмекар» регуляторного центра, расположенный предположительно в структурах ствола головного мозга [9]. Другие авторы приводят свидетельства в пользу автоколебательного характера контура регуляции тонуса сосудов, но полагают, что активность контура регуляции частоты сердечных сокращений является лишь проявлением пассивного отклика на активность контура регуляции тонуса сосудов [1]. Однако наши результаты [30] и некоторые другие известные экспериментальные работы [4, 5] указывают на то, что динамика контура симпатической регуляции частоты сердечных сокращений также носит автоколебательный характер.

Учет в структуре математической модели сердечно-сосудистой системы гипотезы об автоколебательном характере двух исследуемых контуров регуляции приводит к положительным результатам. Удастся качественно и количественно воспроизвести особенности синхронизации регуляторных ритмов у здоровых молодых людей. При этом расчет для моделей типичных спектральных и статистических индексов, характеризующих вариабельность сердечного ритма, показал, что они соответствуют известным значениям, характерным для здоровых субъектов.

В ходе проведенных исследований модели показано, что суммарный процент фазовой синхронизации растет с ростом концентрации в сердечной мышце норадреналина и с увеличением тонуса артериальных сосудов. Такие выводы после проверки в физиологических экспериментах могут иметь важное значение для разработки методов медицинской диагностики и для понимания механизмов развития патологий системы кровообращения.

Интересным наблюдением является сложная динамика модели, определяющая характер разностей мгновенных фаз сигналов исследуемых регуляторных контуров с нерегулярным чередованием синхронных и несинхронных участков (аналогично экспериментальным наблюдениям). Такая динамика обусловлена не влиянием динамических шумов, которые мы явно отключали в ходе моделирования, а развитием сложных колебательных режимов, при которых нерегулярные осцилляции значений динамических переменных модели приводят, в частности, к изменению жесткости сосудистой стенки и концентрации в миокарде норадреналина, выступающих в роли коэффициентов связи между исследуемыми контурами вегетативной регуляции кровообращения. Эти результаты соответствуют известным экспериментальным наблюдениям, указывающим на присущую вариабельности ритма сердца сложную нелинейную динамику [8, 17, 18], которая обусловлена взаимодействием нескольких контуров регуляции сердечного ритма [3, 6].

Таким образом, полученные результаты указывают на то, что в работе контуров регуляции сердечно-сосудистой системы человека важную роль играет нелинейность, которая необходима для воспроизведения целого ряда характерных особенностей, наблюдаемых в экспериментах.

Важно отметить, что введение в предложенную модель динамического шума, моделирующего совокупность неучтенных факторов, влияющих на регуляцию кровообращения,

позволяет качественно и количественно улучшить воспроизведение спектральных и статистических характеристик кардиоинтервалограммы. Это указывает на важность неучтенных факторов (процесса гуморальной регуляции, метакардиальной регуляции, высшей нервной деятельности и др.) в процессе регуляции деятельности сердечно-сосудистой системы человека и указывает на необходимость дальнейшего совершенствования модельных представлений об устройстве сердечно-сосудистой системы человека.

8. Заключение

В работе усовершенствована модель сердечно-сосудистой системы человека. Модель учитывает автоколебательный характер динамики контура барорефлекторной регуляции тонуса артериальных сосудов и контура симпатической регуляции частоты сердечных сокращений. Структура модели предложена из первых принципов по результатам физиологических экспериментов, а параметры имеют физический смысл и их значения оценены ранее в физиологических экспериментах.

Адекватность модели подтверждена качественным и количественным соответствием ее спектральных и статистических характеристик свойствам реальных физиологических данных здоровых испытуемых.

Нами впервые воспроизведен наблюдаемый в экспериментах и имеющий значение для медицинской диагностики эффект фазовой синхронизации ритмов с частотой 0.1 Гц, отражающих активность исследуемых контуров вегетативной регуляции. 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.

Список литературы

- [1] Bernardi L., Radaelli A., Solda P. L., Coats A. J., Reeder M., Calciati A., Garrard C. S., Sleight P. Autonomic control of skin microvessels: Assessment by power spectrum of photoplethysmographic waves // *Clin. Sci. (Lond.)*, 1996, vol. 90, no. 5, pp. 345–355.
- [2] Bezerianos A., Bountis T., Papaioannou G., Polydoropoulos P. Nonlinear time series analysis of electrocardiograms // *Chaos*, 1995, vol. 5, no. 1, pp. 95–101.
- [3] Cavalcanti S., Belardinelli E. Modeling of cardiovascular variability using a differential delay equation // *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, 1996, vol. 43, no. 10, pp. 982–989.
- [4] Cohen M. A., Taylor J. A. Short-term cardiovascular oscillations in man: Measuring and modelling the physiologies // *J. Physiol.*, 2002, vol. 542, Part 3, pp. 669–683.
- [5] 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, vol. 98, no. 6, pp. 556–561.
- [6] Glass L., McKey M. C. From clocks to chaos: The rhythms of life. Princeton: Princeton Univ. Press, 1988. 248 pp.
- [7] Goldberger A. L. Nonlinear dynamics for clinicians: Chaos theory, fractals, and complexity at the bedside // *Lancet*, 1996, vol. 347, no. 9011, pp. 1312–1314.

- [8] Goldberger A. L., Rigney D. R., West B. J. Chaos and fractals in human physiology // *Sci. Am.*, 1990, vol. 262, no. 2, pp. 42–49.
- [9] Julien C. The enigma of Mayer waves: Facts and models // *Cardiovasc. Res.*, 2006, vol. 70, no. 1, pp. 12–21.
- [10] Karavaev A. S., Ishbulatov Y. 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 // *J. Am. Soc. Hypertens.*, 2016, vol. 10, no. 3, pp. 235–243.
- [11] Karavaev A. S., Prokhorov M. D., Ponomarenko V. I., Kiselev A. R., Gridnev V. I., Ruban E. I., Bezruchko B. P. Synchronization of low-frequency oscillations in the human cardiovascular system // *Chaos*, 2009, vol. 19, no. 3, 033112, 7 pp.
- [12] Kiselev A. R., Gridnev V. I., Prokhorov M. D., Karavaev A. S., Posnenkova O. M., Ponomarenko V. I., Bezruchko B. P., Shvartz V. A. Evaluation of 5-year risk of cardiovascular events in patients after acute myocardial infarction using synchronization of 0.1-Hz rhythms in cardiovascular system // *Ann. Noninvasive Electrocardiol.*, 2012, vol. 17, no. 3, pp. 204–213.
- [13] Kiselev A. R., Gridnev V. I., Prokhorov M. D., Karavaev A. S., Posnenkova O. M., Ponomarenko V. I., Bezruchko B. P. Selection of optimal dose of beta-blocker treatment in myocardial infarction patients based on changes in synchronization between 0.1 Hz oscillations in heart rate and peripheral microcirculation // *J. Cardiovasc. Med. (Hagerstown)*, 2012, vol. 13, no. 8, pp. 491–498.
- [14] Kotani K., Struzik Z. R., Takamasu K., Stanley H. E., Yamamoto Y. Model for complex heart rate dynamics in health and disease // *Phys. Rev. E*, 2005, vol. 72, no. 4, 041904, 8 pp.
- [15] Ottensen J. T. Modelling the dynamical baroreflex-feedback control // *Math. Comput. Model.*, 2000, vol. 31, nos. 4–5, pp. 167–173.
- [16] Ponomarenko V. I., Prokhorov M. D., Karavaev A. S., Kiselev A. R., Gridnev V. I., Bezruchko B. P. Synchronization of low-frequency oscillations in the cardiovascular system: Application to medical diagnostics and treatment // *Eur. Phys. J. Special Topics*, 2013, vol. 222, no. 10, pp. 2687–2696.
- [17] Pool R. Is it healthy to be chaotic? // *Science*, 1989, vol. 243, no. 4891, pp. 604–607.
- [18] Poon C. S., Merrill C. K. Decrease of cardiac chaos in congestive heart failure // *Nature*, 1997, vol. 389, no. 6650, pp. 492–495.
- [19] Ringwood J. V., Malpas S. C. Slow oscillations in blood pressure via a nonlinear feedback model // *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.*, 2001, vol. 280, no. 4, R1105–R1115.
- [20] Schreiber T., Schmitz A. Improved surrogate data for nonlinearity tests // *Phys. Rev. Lett.*, 1996, vol. 77, no. 4, pp. 635–638.
- [21] Seidel H., Herzog H. Bifurcations in a nonlinear model of the baroreceptor-cardiac reflex // *Phys. D*, 1998, vol. 115, nos. 1–2, pp. 145–160.
- [22] 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, vol. 93, no. 5, pp. 1043–1065.
- [23] Translation of Otto Frank's paper «Die Grundform des arteriellen Pulses» // *Z. Biol.*, 1899, vol. 37, pp. 483–526.
- [24] Ursino M., Magosso E. Short-term autonomic control of cardiovascular function: A mini review with the help of mathematical models // *J. Integr. Neurosci.*, 2003, vol. 2, no. 2, pp. 219–247.
- [25] Warner H. R. The frequency-dependent nature of blood pressure regulation by the carotid sinus studied with an electric analog // *Circ. Res.*, 1958, vol. 6, no. 1, pp. 35–40.
- [26] Wolf A., Swift J. B., Swinney H. L., Vastano J. A. Determining Lyapunov exponents from a time series // *Phys. D*, 1985, vol. 16, no. 3, pp. 285–317.
- [27] Баевский Р. М., Иванов Г. Г., Чирейкин Л. В., Гаврилушкин А. П., Довгалецкий П. Я., Кукушкин Ю. А., Миронова Т. Ф., Прилуцкий Д. А., Семенов А. В., Федоров В. Ф., Флейшман А. Н., Медведев М. М. Анализ вариабельности сердечного ритма при использовании различных электрокардиографических систем (часть 1) // *Вестник аритмологии*, 2002, № 24, с. 65–87.

- [28] Безручко Б. П., Гриднев В. И., Караваев А. С., Киселев А. Р., Пономаренко В. И., Прохоров М. Д., Рубан Е. И. Методика исследования синхронизации колебательных процессов с частотой 0.1 Гц в сердечно-сосудистой системе человека // Изв. вузов. ПНД, 2009, т. 17, № 6, с. 44–56.
- [29] Безручко Б. П., Смирнов Д. А. Математическое моделирование и хаотические временные ряды. Саратов: Колледж, 2005. 320 с.
- [30] Боровкова Е. И., Караваев А. С., Пономаренко В. И., Прохоров М. Д., Безручко Б. П. Диагностика частотного захвата в условиях воздействия сигналом переменной частоты // Изв. РАН. Сер. Физическая, 2011, т. 75, № 12, с. 1704–1708.
- [31] Киселев А. Р., Беспятов А. Б., Посненкова О. М., Гриднев В. И., Пономаренко В. И., Прохоров М. Д., Довгалецкий П. Я. Внутренняя синхронизация основных 0.1Гц-частотных ритмов в системе вегетативного управления сердечно-сосудистой системой // Физиология человека, 2007, т. 33, № 2, с. 69–75.
- [32] Крупаткин А. И., Сидоров В. В. Лазерная доплеровская флоуметрия микроциркуляции крови. Москва: Медицина, 2005. 125 с.
- [33] Флейшман А. Н. Медленные колебания гемодинамики: Теория, практическое применение в клинической медицине и профилактике. Новосибирск: Наука, 1999. 543 с.

Phase synchronization of elements of autonomic control in mathematical model of cardiovascular system

Yurii M. Ishbulatov¹, Anatoly S. Karavaev², Vladimir I. Ponomarenko³, Anton R. Kiselev⁴, Sergey A. Sergeev⁵, Evgenii P. Seleznev⁶, Boris P. Bezruchko⁷, Mikhail D. Prokhorov⁸

^{1,2,5,6,7}Saratov State University

ul. Astrakhanskaya 83, Saratov, 410012, Russia

^{3,6,7,8}Saratov Branch of Kotelnikov's Institute of Radio-Engineering and Electronics of RAS

ul. Zelenaya 38, Saratov, 410019, Russia

⁴Saratov State Medical University named after V. I. Razumovsky

ul. Bolshaya Kazachia 112, Saratov, 410012, Russia

⁴A. N. Bakoulev Scientific Center for Cardiovascular Surgery

Roublyevskoe Shosse 135, Moscow, 121552, Russia

¹ishbulatov95@mail.ru, ²karavaevas@gmail.com, ³ponomarenkovi@gmail.com, ⁴antonkis@list.ru,

⁵ssegeev@bk.ru, ⁶evgenii_seleznev@mail.ru, ⁷bezruchkobp@gmail.com, ⁸mdprokhorov@yandex.ru

We propose an original mathematical model for the human cardiovascular system. The model simulates the heart rate, autonomous control of heart, arterial pressure and cardiorespiratory interaction. Taking into account the self-excited autonomic control allowed us to reproduce the experimentally observed effects of phase synchronization between the control elements. The consistency of the proposed model is validated by quantitative and qualitative reproduction of spectral and statistical characteristics of real data from healthy subjects. Within physiological values of the parameters the model demonstrates chaotic dynamics and reproduces spontaneous interchange between the intervals of spontaneous and nonspontaneous behavior.

MSC 2010: 93A30, 34C15, 92B25

Keywords: mathematical model, synchronization, cardiovascular system, dynamic chaos, time delay system

Received February 21, 2017, accepted August 10, 2017

Citation: *Rus. J. Nonlin. Dyn.*, 2017, vol. 13, no. 3, pp. 381–397 (Russian)