

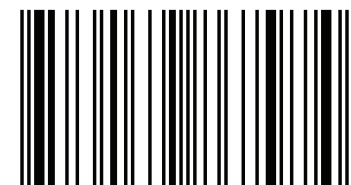
Учебное пособие оформлено в виде конспекта лекций. В нем даются теоретические представления о моделировании и анализе сердечно-сосудистой системы человека с использованием методов радиофизики и подходов математической биофизики. В пособии даны базовые определения, представлены основные формулы и обсуждаются особенности практического использования. Учебное пособие предназначено для учащихся высших учебных заведений по биофизическому направлению.



Владимир Гриднев
Анатолий Караваев
Антон Киселев

Моделирование и анализ сердечно- сосудистой системы человека

биофизические и радиофизические подходы



978-613-9-86797-4

LAP
LAMBERT
Academic Publishing

**Владимир Гриднев
Анатолий Караваев
Антон Киселев**

**Моделирование и анализ сердечно-сосудистой системы
человека**

**Владимир Гриднев
Анатолий Караваев
Антон Киселев**

**Моделирование и анализ сердечно-
сосудистой системы человека**
биофизические и радиофизические подходы

LAP LAMBERT Academic Publishing RU

Imprint

Any brand names and product names mentioned in this book are subject to trademark, brand or patent protection and are trademarks or registered trademarks of their respective holders. The use of brand names, product names, common names, trade names, product descriptions etc. even without a particular marking in this work is in no way to be construed to mean that such names may be regarded as unrestricted in respect of trademark and brand protection legislation and could thus be used by anyone.

Cover image: www.ingimage.com

Publisher:

LAP LAMBERT Academic Publishing

is a trademark of

International Book Market Service Ltd., member of OmniScriptum Publishing Group

17 Meldrum Street, Beau Bassin 71504, Mauritius

Printed at: see last page

ISBN: 978-613-9-86797-4

Copyright © Владимир Гриднев, Анатолий Караваев, Антон Киселев

Copyright © 2018 International Book Market Service Ltd., member of

OmniScriptum Publishing Group

All rights reserved. Beau Bassin 2018

Гриднев В.И., Караваев А.С., Киселев А.Р.



**МОДЕЛИРОВАНИЕ И АНАЛИЗ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ
СИСТЕМЫ ЧЕЛОВЕКА НА ОСНОВЕ БИОФИЗИЧЕСКИХ И
РАДИОФИЗИЧЕСКИХ МЕТОДОВ**
учебное пособие

Саратов – 2018

Гриднев Владимир Иванович, докт. мед. наук, профессор кафедры динамического моделирования и биомедицинской инженерии факультета нано- и биомедицинских технологий Саратовского государственного университета имени Н.Г. Чернышевского.

E-mail: gridnev@cardio-it.ru

Караваев Анатолий Сергеевич, канд. физ.-мат. наук, доцент кафедры динамического моделирования и биомедицинской инженерии факультета нано- и биомедицинских технологий Саратовского государственного университета имени Н.Г. Чернышевского.

E-mail: karavaevas@gmail.com

Киселев Антон Робертович, докт. мед. наук, профессор кафедры динамического моделирования и биомедицинской инженерии факультета нано- и биомедицинских технологий Саратовского государственного университета имени Н.Г. Чернышевского.

E-mail: kiselev@cardio-it.ru

Рецензент: докт. физ.-мат. наук Е.П. Селезнев.

© А.Р. Киселев, А.С. Караваев, В.И. Гриднев, 2018

Учебное пособие оформлено в виде конспекта лекций. В нем даются теоретические представления об моделировании и анализе сердечно-сосудистой системы человека с использованием методов радиофизики и подходов математической биофизики. В пособие даны базовые определения, представлены основные формулы и обсуждаются особенности практического использования.

Оглавление

Часть 1. Моделирование системы кровообращения.....	4
1.1. Введение	4
1.2. Обзор известных моделей сердечно-сосудистой системы и элементов регуляции ее деятельности.....	6
1.3. Модель автономной регуляции сердечно-сосудистой системы с контуром регуляции среднего артериального давления в виде автогенератора с запаздыванием.....	18
1.4. Сопоставление модельных представлений в ходе численного моделирования сердечно-сосудистой системы здорового субъекта.....	24
1.5. Моделирование артериальной гипертензии	31
1.6. Моделирование автономной блокады	34
1.7. Захват мгновенной фазы контура барорефлекторной регуляции среднего артериального давления сигналом дыхания линейно нарастающей частоты.....	37
1.8. Модифицированная модель сердечно-сосудистой системы с автоколебательным контуром симпатической регуляции частоты сердечных сокращений.....	40
1.9. Фазовая синхронизация контуров регуляции в модифицированной модели сердечно-сосудистой системы	48
1.10. Список литературы.....	52
Часть 2. Реконструкция параметров модельных уравнений систем регуляции кровообращения.....	62
2.1. Введение	62
2.2. Методы реконструкции.....	64
2.3. Исследуемая система.....	65
2.4. Результаты численного моделирования	67
2.5. Заключение	75
2.6. Список литературы.....	76

Часть 1. Моделирование системы кровообращения

1.1. Введение

Исследования сложных многокомпонентных систем реального мира, как правило, сопровождаются последовательным совершенствованием модельных представлений, с позиций которых рассматривается объект. Стартуя от качественных структурных схем, по мере получения новых знаний, модели развиваются, усложняются, формализуются (математизируются), претендуя уже не только на качественное, но и на количественное описание наблюдаемых явлений. Зачастую количественные оценки заставляют пересматривать стартовые качественные представления и схемы.

Сказанное имеет прямое отношение к биофизике и медицине, в том числе - к изучению особенностей функционирования систем регуляции в организме человека. Моделирование сердечно-сосудистой системы имеет важнейшее фундаментальное и прикладное значение и привлекает значительное внимание исследователей. Эта тематика весьма обширна. Можно выделить такие направления моделирования, как воспроизведение формы сигналов сердечно-сосудистой системы [1-3], модели гидродинамики и реологии крови [4-6], распространения электрических волн в тканях сердца [6-8] и другие аспекты.

Данная глава имеет предметом в первую очередь моделирование процессов нервной регуляции в сердечно-сосудистой системе человека. При этом наш основной интерес привлекают симпатическая регуляция частоты сердечных сокращений [9-10] и система барорефлекторного контроля тонуса артериальных сосудов [11-12]. Система регуляции тонуса артерий регулирует среднее артериальное давление и ее активность

считается основной причиной возникновения т.н. Мейеровской волны – колебаний артериального давления с характерным периодом около 10 секунд [13]. Эти системы описываются моделями в виде дифференциальных уравнений с запаздыванием.

Следует отметить терминологический аспект. В большинстве случаев термин “система” применяется в тексте, как синоним термина “динамическая система”, широко используемого в радиофизике, системном анализе и нелинейной динамике [14]. Несмотря на то, что термин “система” неоднократно применяется по отношению к объектам биологической природы, автор не подразумевает использование этого термина эквивалентно понятию “функциональная система”, введенного Петром Кузьмичом Анохиным [15]. При использовании термина “система” по отношению к биологическому объекту автор подразумевает, что рассмотрение элемента или совокупности элементов функциональной системы организма ведется с позиций радиофизики и нелинейной динамики.

В данном разделе рассматриваются математические модели, учитывающие современные представления об устройстве систем автономной регуляции деятельности сердечно-сосудистой системы, опираясь на имеющийся в коллективе опыт моделирования по временным рядам [16-19] и убеждение в большей продуктивности специализированных технологий создания моделей, описывающих и воспроизводящих конкретные явления. Попытки создания “универсальных” моделей, как правило, оказываются безуспешными в связи с их громоздкостью и негрубостью, а также необходимостью введения большого числа свободных параметров, не имеющих физического смысла. Создание математических моделей, коэффициенты которых имеют физический смысл, открывают широкий спектр

возможностей. Они позволяют прогнозировать поведение организма во времени, в том числе, при воздействии патологических факторов и лекарственных препаратов. Наконец, решение задачи реконструкции параметров моделей с известной структурой по экспериментальным данным потенциально даст возможность оценить параметры, прямое измерение которых затруднительно или технически невозможно. Примеры решения задачи реконструкции модельных уравнений рассматриваются.

Развитие модельных представлений об особенностях индивидуальной и коллективной динамики подсистем нервной регуляции деятельности сердечно-сосудистой системы человека, которые описываются моделями в виде дифференциальных уравнений с запаздыванием, является одной из важных задач, на решение которых направлена данная работа. При совершенствовании математической модели сердечно-сосудистой системы использовались результаты, полученные автором ранее совместно с коллегами, а также результаты собственных исследований.

1.2. Обзор известных моделей сердечно-сосудистой системы и элементов регуляции ее деятельности

Системы биологической природы, в частности, сердечно-сосудистая система, являются нестационарными распределенными системами, динамика которых подвержена действию шумов различной природы. Современные представления об устройстве функциональных систем организма требуют учета их сложной сетевой структуры, включающей множество взаимодействующих элементов [6, 9, 10].

В монографии [20] и обзорах [13, 21] обсуждается ряд работ, посвященных математическому моделированию процессов автономной регуляции сердечно-сосудистой системы, в частности, периферического

сосудистого сопротивления и контура регуляции частоты сердечных сокращений. В этих обзорных работах рассматриваются гипотезы о внутреннем устройстве и особенностях взаимодействия контуров автономной регуляции деятельности сердечно-сосудистой системы, сформулированные на базе имеющихся экспериментальных результатов. Особо отмечается важность учета временных задержек в динамике исследуемых систем, вызванных конечной скоростью распространения сигналов в нервной системе. Практически все известные математические модели исследуемых контуров представляют собой дифференциальные уравнения с запаздыванием.

Несмотря на значительный интерес к проблеме и большое количество известных работ, окончательные представления об устройстве и особенностях функционирования регуляторных контуров до сих пор не сформулированы. Однако ряду исследователей удалось формализовать известные представления в виде математических моделей [22-34]. Как правило, эти модели в том или ином виде учитывают основной сердечный ритм, регуляцию частоты сердечных сокращений, регуляцию тонуса артерий и эффект артериального виндкесселя, описывающий инерционные свойства сосудов [6, 10].

Большинство известных модельных представлений ограничиваются преимущественно линеаризованными описаниями системы вегетативной регуляции артериального тонуса и контура регуляции частоты сердечных сокращений [22-27]. Например, в работе Ottesen J.T. [22] предложена динамическая модель сердечно-сосудистой системы в виде системы обыкновенных дифференциальных уравнений 6 порядка. Модель, включающая линейные уравнения, описывает регуляцию частоты сердечных сокращений симпатическим и парасимпатическим отделами вегетативной нервной системы, а также регуляцию артериального

сосудистого тонуса. Модель используется для воспроизведения некоторых эффектов при остром инфаркте миокарда, механической окклюзии периферических сосудов и фармакологическом повышении периферического сопротивления. Интересно, что хотя эта модель не содержит задержек в динамических переменных, их важность для качественного воспроизведения динамики сердечно-сосудистой системы в указанной работе специально подчеркивается. В последующих работах Ottesen использует модели в виде дифференциальных уравнений с запаздываниями [23].

A.C. Fowler и M.J. McGuinness дополнили модель Ottesen с запаздыванием, учтя влияние на регуляцию артериального давления ударного объема и депонирование крови в венах [24]. Предложенная модель использовалась авторами для моделирования возрастных изменений в динамике сердечно-сосудистой системы.

J.B. Madwed с соавторами [25] предложил модель сердечно-сосудистой системы, продемонстрировав ее возможности по воспроизведению экспериментальных результатов динамики сердечно-сосудистой системы у собак в условиях кровопотери.

R.W. DeBoer с соавторами [26] и H. Van de Vooren с соавторами [27] использовали линейные модели контуров регуляции, изучая вопрос о природе 0.1 Гц колебаний в сигнале variability ритма сердца. Авторы работ пришли к выводу, что эти колебания обусловлены во многом резонансным откликом контура регуляции частоты сердечных сокращений на воздействие со стороны механизмов регуляции артериального давления. При этом Van de Vooren высказал гипотезу о значительном влиянии на регуляцию ритма сердца парасимпатического отдела вегетативной нервной системы. В работе [26] предложенная модель использовалась для симуляции воздействия вазопрессора фенилэфрина на здорового субъекта,

в работе [27] моделировалась динамика сердечно-сосудистой системы в условиях сердечной недостаточности.

Авторы ряда работ подчеркивали важность учета нелинейности при моделировании элементов систем регуляции сердечно-сосудистой системы [28-31, 33, 34]. Например, Cavalcanti S. и Belardinelli E. в работе [28] предложили модель сердечно-сосудистой системы, концентрируясь на исследовании динамики регуляторных механизмов периферического сосудистого сопротивления, описываемой нелинейным дифференциальным уравнением с запаздыванием. Ими было показано, что с возрастанием времени запаздывания динамика регуляции сосудистого тонуса демонстрирует переход от устойчивого фокуса к предельному циклу через бифуркацию Хопфа и далее к хаотической динамике через каскад бифуркаций удвоения периода. Авторы высказали гипотезу о том, что именно хаотическая динамика регуляции тонуса сосудов обуславливает вариабельность ритма сердца.

Ursino M. предложил в своих работах модель сердечно-сосудистой системы, учитывающую гидродинамику крови и работу систем регуляции [29], уделяя в своих исследованиях основное внимание гидродинамике кровообращения. Его модель, включает 19 дифференциальных уравнений и учитывает запаздывания и нелинейности при описании элементов регуляторных систем [30]. Автор использовал свою модель сердечно-сосудистой системы для моделирования кровотоков.

Vielle B., основываясь на результатах Ursino, предложил модель 3 порядка, включающую модели контура регуляции частоты сердечных сокращений и артериального давления в виде нелинейных дифференциальных уравнений с запаздываниями [31]. Эта модель, однако, претендует только на моделирование двух контуров регуляции, не рассматривая прочие процессы в сердечно-сосудистой системе. Vielle

показал, что при наличии одновременного контроля частоты сердечных сокращений и артериального давления его модель при физиологических значениях времени запаздывания (2-3 секунды) демонстрирует рождение предельного цикла через бифуркацию Хопфа, причем периоды колебаний частоты сердечных сокращений и артериального давления составляют в этом случае порядка 10 секунд, что соответствует результатам экспериментальных наблюдений. При этом при блокаде любого из контуров регуляции бифуркация не происходит, и наблюдаются лишь затухающие колебания. Автор подчеркивал, что значения параметров его модели аккуратно выбраны в диапазонах известных физиологических значений, критикуя Cavalcanti S. и Belardinelli E. [28] за нефизиологичность параметров их модели.

Известны и другие подходы к моделированию сердечно-сосудистой системы. Например, Chen с соавторами [32] предложил статистическую модель, элементы которой описываются моделями авторегрессии, адаптивными и нелинейными фильтрами. Авторы описывали динамику сердечно-сосудистой системы в ходе анестезии и отмечали прикладной потенциал такого моделирования в клинической практике. Однако, в связи с тем, что физическая интерпретация коэффициентов подобных моделей практически невозможна, их рассмотрение выходит за рамки данной работы.

Из известных на данный момент работ, особенности взаимодействия контуров автономной регуляции сердечно-сосудистой системы наиболее подробно учитываются в моделях, предложенных в работах Seidel H. и Herzel H. [33], а также их последователя Kotani K. [34]. Структурная схема модели Kotani представлена на рис. 1.1. Ниже эта модель обсуждается более подробно.

Активация синусового узла сердца описывается уравнением типа integrate and fire [35]:

$$\frac{d\varphi(t)}{dt} = \frac{1}{T_0} f_s(t) f_p(t), \quad (1.1)$$

где фаза сердечного сокращения $\varphi(t)$ сбрасывается в 0 при достижении значения $\varphi(t)=1.0$. В отсутствии модуляции сердечного ритма симпатическим – $f_s(t)$ и парасимпатическим – $f_p(t)$ отделами вегетативной нервной системы, для денервированного сердца период сердечных сокращений составляет $T_0=0.6$ с.

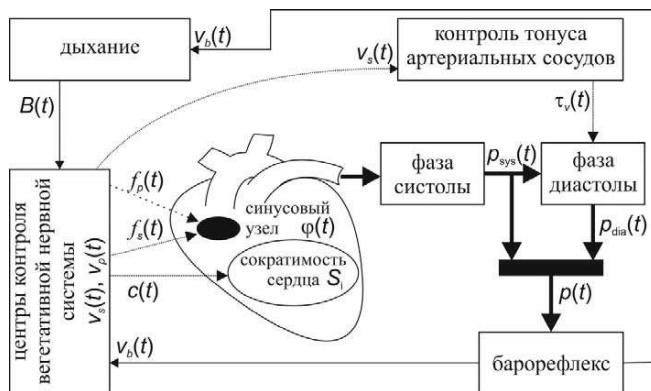


Рис. 1.1. Структура модели сердечно-сосудистой системы человека, предложенной в работе [34] Kotani К. Редкий пунктир – влияние парасимпатического отдела, частый пунктир – влияния симпатического отдела, жирные линии – артериальное давление, тонкие сплошные линии – прочие влияния.

После очередного сокращения сердца артериальное давление нарастает в течении фиксированного времени $T_s=0.125$ с, формируя артериальное давление в фазе систолы:

$$p_s(t) = D_{i-1} + S(t) \frac{t - T_{i-1}}{T_s} \exp\left(1 - \frac{t - T_{i-1}}{T_s}\right). \quad (1.2)$$

Значение $p_s(t)$ определяют: D_{i-1} - величина диастолического давления в конце предыдущего сердечного цикла, T_{i-1} - длительность предыдущего сердечного цикла, $S(t)$ - сократимость сердца:

$$S(t) = S_0(t) + (S_a - S_0(t)) \frac{S_0(t)^n}{S_a^n + S_0(t)^n}, \quad (1.3)$$

$$S_0(t) = S^0 + 40c(t) + k_s T_{i-1}. \quad (1.4)$$

Как видно из (1.4), сократимость сердца $S(t)$ зависит от концентрации в сердечной мышце симпатического нейротрансмиттера норэпинефрина:

$$\dot{c}(t) = -\frac{c(t)}{\varepsilon_c} + k_2 v_s(t - \theta_c), \quad (1.5)$$

где $\varepsilon_c=2.0$ (с) – постоянная времени.

Достигнув максимального значения через T_s секунд после очередного сокращения сердца (в соответствии с (1.2)), артериальное давление в диастолической фазе релаксирует по закону:

$$\frac{dp_d(t)}{dt} = -\frac{p_d(t)}{\tau_v(t)}, \quad (1.6)$$

$$\tau_v(t) = 2.8 - 1.2 \left(N(t) + (1 - N(t)) \frac{N(t)^{1.5}}{1 + N(t)^{1.5}} \right), \quad (1.7)$$

$$\dot{N}(t) = -\frac{N(t)}{2} + 0.5(v_s(t - \theta_N) + 0.2), \quad (1.8)$$

где $\tau_v(t)$ – постоянная времени, определяемая инерционными свойствами артериальных сосудов, $N(t)$ – концентрация норэпинефрина в сосудах, время запаздывания $\theta_N=4.2$ с определяется характерным временем выработки нейротрансмиттера. Уравнения (1.7) и (1.8) описывают в

модели Kotani систему регуляции артериального давления посредством сосудистого тонуса.

Изменение активности артериальных барорецепторов происходит пропорционально изменению артериального давления и его производной:

$$v_b(t) = 0.2(p(t) - p_0) + 0.00125 \frac{dp(t)}{dt} + \xi_1(t), \quad (1.9)$$

где $\xi_1(t)$ - шум, механического происхождения, моделируемый Броуновским движением со стандартным отклонением 0.16.

Элементы симпатического - $v_s(t)$ и парасимпатического - $v_p(t)$ контроля сердечно-сосудистой системы изменяют свою активность в ответ на изменение $v_b(t)$:

$$v_s^0(t) = v_0^s - 0.8v_b(t) + 0.0003(1 - B(t)), \quad (1.10)$$

$$v_s(t) = v_s^0(t)(\tanh(100v_s^0(t)) + 1)/2, \quad (1.11)$$

$$v_p^0(t) = 1.1(v_0^p + 0.036v_b(t) + 0.0045(1 - B(t)) + \xi_2(t)), \quad (1.12)$$

$$v_p(t) = v_p^0(t)(\tanh(100v_p^0(t)) + 1)/2, \quad (1.13)$$

где $B(t)$ – сигнал дыхания, а $\xi_2(t)$ нормально распределенный розовый шум (шум $1/f$) со среднеквадратичным отклонением 0.012.

Процесс дыхания описывается, как:

$$B(t) = \sin(2\pi \phi(t)), \quad (1.14)$$

где мгновенная фаза $\phi(t)$ зависит от активности барорецепторов:

$$\dot{\phi}(t) = \phi_0(t)(\tanh(100\phi_0(t)) + 1)/2, \quad (1.15)$$

$$\phi_0(t) = \frac{1}{T_{resp}} - 0.2(v_b(t) - 1.3), \quad (1.16)$$

где $T_{resp} = 3.5$ с – характерный период дыхания.

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

$$f_s(t) = 1 + k_3 \left(c(t) + (2 - c(t)) \frac{c(t)^2}{2^2 + c(t)^2} \right) \quad (1.17)$$

и парасимпатического:

$$f_p(t) = 1 + k_4 \left(v_p(t - \theta_p) + (2.5 - v_p(t - \theta_p)) \frac{v_p(t - \theta_p)^2}{2.5^2 + v_p(t - \theta_p)^2} \right) F(\varphi(t)) \quad (1.18)$$

влияний. Задержка $\theta_p = 0.5$ с определяется конечным временем выработки нейротрансмиттера парасимпатического отдела вегетативной нервной системы ацетилхолина.

Так называемая кривая фазовой эффективности:

$$F(\varphi) = \varphi^{1.3} (\varphi - 0.45) \frac{(1 - \varphi)^3}{0.2^3 + (1 - \varphi)^3} \quad (1.19)$$

позволяет учесть влияние фазы сердечного цикла на работу парасимпатического отдела автономной нервной системы.

Таким образом, предложенная в работе [34] модель (уравнения (1.1-1.19)) описывает работу синусного узла сердца, модуляцию частоты сердечных сокращений симпатическим и парасимпатическим отделами вегетативной нервной системы, регуляцию сократимости сердца, процесс формирования артериального давления, регуляцию тонуса артериальных вазомоторов, процесс дыхания и влияние на его частоту активности барорецепторов.

Однако оборотной стороной моделирования большого числа взаимодействующих функциональных элементов в этой и других известных работах является упрощение и линеаризация уравнений, описывающих отдельные элементы. Например, в [34] регуляция тонуса артерий моделируется линейным дифференциальным уравнением первого

порядка с запаздыванием (1.8). Подобные модели в виде линейных релаксаторов принципиально не способны демонстрировать автоколебания. В них возможны только режимы вынужденных колебаний, возбуждаемых шумами и/или воздействием других элементов сердечно-сосудистой системы. Например, в работе [36] была предложена и подробно исследовалась линейная модель системы регуляции артериального давления в виде неавтономной системы первого порядка с запаздываниями в динамической переменной и скорости ее изменения:

$$\dot{\bar{p}}(t) + \bar{p}(t) = -Q\bar{p}(t - \theta) - G_d \dot{\bar{p}}(t - \theta) + v(t), \quad (1.20)$$

где $\bar{p}(t)$ (мм рт. ст.) – динамическая переменная, описывающая колебания среднего артериального давления, $\varepsilon=1.3$ (с) – постоянная времени, описывающая инерционные свойства сосудов и барорецепторов, $\theta=0.8$ (с) – суммарное время запаздывания при прохождении сигнала в нервной системе, $Q=3.5$ (мкВ/мм рт. ст.), $G_d=0.37$ (мкВс/мм рт. ст.) – коэффициенты линейной передаточной функции, $v(t)$ – совокупность воздействующих на систему внешних факторов, в частности, дыхание. Как показано в работе, в узком диапазоне значений управляющих параметров эта модель описывает экспериментальные данные, однако при небольшой расстройке она демонстрирует неустойчивое поведение.

Позже по результатам прямых экспериментов на кроликах *in vitro* Ringwood J.V. и Malpas S.C. предложили в работе [37] нелинейную модель системы регуляции артериального тонуса в виде автономного автогенератора первого порядка с запаздыванием:

$$\dot{\bar{p}}(t) = -\bar{p}(t) + f(\bar{p}(t - \theta)), \quad (1.21)$$

где f – сигмоидальная функция, моделирующая обработку информации о среднем артериальном давлении в центральной нервной системе:

$$f(x) = -1.65 \left(\frac{1}{1 + e^{-2(x-a)}} - \frac{1}{1 + \alpha e^{2(x-0.5)}} + b \right), \quad (1.22)$$

где b (мкВ) - параметр нелинейной функции.

Структурная схема системы регуляции артериального тонуса, моделируемой в работе [10], представлена на рис. 1.2.

Артериальные барорецепторы “измеряют” среднее артериальное давление, посылая сигнал в симпатические отделы центральной нервной системы, которые, как считается, представлены ядрами, локализованными в стволе головного мозга [38, 39]. Аfferентные сигналы барорецепторов приходят в центральную нервную систему с запаздыванием θ_a . Центральная нервная система обрабатывает пришедший сигнал, реализуя нелинейное преобразование f . После нелинейного преобразования сигнал проходит по эfferентным нервам с задержкой θ_e , управляя тонусом артериальных сосудов, обладающих существенной инерционностью ε . При активации эfferентных нервов сосуды сокращаются, увеличивая среднее артериальное давление.

Сигмоидальная нелинейность определяет работу системы регуляции: при падении среднего артериального давления снижается уровень аfferентного сигнала на выходе барорецепторов и увеличивается эfferентный сигнал после нелинейного преобразования в центральную нервную систему. Тонус вазомоторов возрастает увеличивая среднее артериальное давление. Петля обратной связи замыкается, в ответ на возрастание среднего артериального давления растет выход барорецепторов, снижая активность эfferентных нервов и т.д. Полное время задержки при распространении сигнала в такой кольцевой системе (1.21): $\theta = \theta_a + \theta_e$.

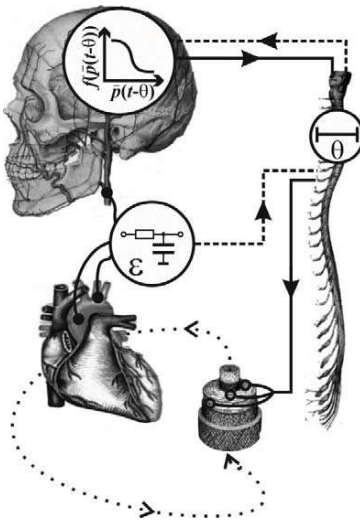


Рис. 1.2. Структурная схема системы регуляции артериального тонуса, построенная на основе модельного представления, предложенного в работе [37].

В работе [37] показано, что при физиологических значениях наборов параметров, соответствующих различным млекопитающим, система (1.21) демонстрирует устойчивые автоколебания. Выбор приведенных выше значений параметров нелинейной функции и значений $\varepsilon=2.0$ (с), $\theta=3.6$ (с) соответствует человеку. При этом (1.21) демонстрирует динамику на устойчивом предельном цикле с характерным периодом около 10 секунд, что соответствует известным экспериментальным результатам.

Однако, в оригинальной работе исследователи рассматривали автономную систему, не учитывая воздействие на нее никаких внешних факторов и ее взаимодействие с другими, регуляторными процессами. При этом, как было показано в работах [13, 21, 31, 40], такое взаимодействие

принципиально важно и существенно, а его степень несет ценную диагностическую информацию о состоянии сердечно-сосудистой системы.

Таким образом, в настоящее время известен ряд моделей сердечно-сосудистой системы человека, учитывающих с разной степенью детализации особенности индивидуальной и совместной динамики контуров автономной регуляции деятельности сердечно-сосудистой системы. При этом в силу сложности объекта моделирования, исследователи либо детально рассматривают устройство и динамику отдельного регуляторного контура [36, 37], либо стремятся к описанию большого числа взаимодействующих элементов сердечно-сосудистой системы, используя упрощенные и, как правило, линейные модели отдельных элементов сердечно-сосудистой системы [22-27, 29, 30].

Как будет показано в данной главе ниже, такие упрощения существенно ограничивают возможности предложенных моделей. Учет нелинейных свойств элементов регуляторных систем с использованием модельных уравнений, коэффициенты которых имеют физический смысл, позволяет качественно расширить возможности моделей при воспроизведении наблюдаемых в экспериментах эффектов и явлений.

1.3. Модель автономной регуляции сердечно-сосудистой системы с контуром регуляции среднего артериального давления в виде автогенератора с запаздыванием

Модель сердечно-сосудистой системы, предложенная в работе [34], дает достаточно подробное описание взаимодействия регуляторных систем, формализованное в виде системы дифференциальных уравнений. Однако барорефлекторная регуляция тонуса артериальных сосудов моделируется в этой работе (и большинстве других известных работ по

моделированию сердечно-сосудистой системы [22-27]) в виде линейных релаксаторов с запаздыванием (1.8). Вместе с тем, на основании результатов натуральных экспериментов целый ряд исследователей указывает на автономный и автоколебательный характер системы регуляции артериального давления [41-45]. Такой характер динамики данной системы регуляции подтверждается также результатами наших экспериментальных исследований. Для учета этого важного факта о характере динамики регуляции артериального давления нами была предложена математическая модель сердечно-сосудистой системы, структура которой близка к структуре моделей, используемой в работах [33, 34], с учетом результатов, полученных в работе [37], где была предложена модель регуляции артериального давления в виде автогенератора с запаздывающей обратной связью.

Предложенная математическая модель описывает следующие процессы: основной сердечный ритм, влияния отделов вегетативной нервной системы на частоту сердечных сокращений и сократимость сердца, систему барорефлекторной регуляции среднего артериального давления, процесс формирования артериального давления. Модель учитывает влияние на перечисленные процессы дыхания. Структура модели представлена на рис. 1.3.

Предложенная динамическая модель включает 4 дифференциальных уравнения первого порядка с запаздываниями:

$$\begin{cases} \frac{d\varphi(t)}{dt} = \frac{1}{T_0} f_s(t) f_p(t), & (1.23) \end{cases}$$

$$\begin{cases} \varepsilon \frac{d\bar{p}(t)}{dt} = -\bar{p}(t) + f(\bar{p}(t - \theta)) + k_3 B(t), & (1.24) \end{cases}$$

$$\begin{cases} \frac{dc(t)}{dt} = -\frac{c(t)}{\varepsilon_c} + k_2 v_s(t - \theta_c), & (1.25) \end{cases}$$

$$\begin{cases} \frac{dp_d(t)}{dt} = -\frac{p_d(t)}{R(t)C}. & (1.26) \end{cases}$$

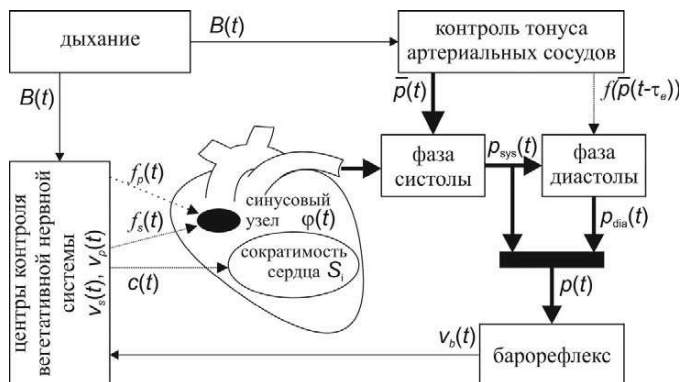


Рис. 1.3. Структура предложенной нами модели сердечно-сосудистой системы человека. Редкий пунктир – влияние парасимпатического отдела, частый пунктир – влияния симпатического отдела, жирные линии – артериальное давление, тонкие сплошные линии – прочие влияния.

Работа синоатриального узла сердца описывается уравнением (1.23) типа integrate and fire [35], идентично модели Kotani (1.1). В отсутствие регуляторных влияний (при денервации сердца) $f_s(t) = f_p(t) = 1$ синоатриальный узел генерирует периодические импульсы с периодом T_0 . При наличии воздействия со стороны автономной нервной системы частота сердечного ритма модулируется и появляется вариабельность.

На динамику артериального давления в фазе систолы:

$$p_s(t) = D_{i-1} + S(t) \frac{(t - T_{i-1})}{T_s} \exp\left(1 - \frac{(t - T_{i-1})}{T_s}\right) + k_6 \bar{p}(t) \quad (1.27)$$

Влияют как факторы, учтенные в (1.2): D_{i-1} - диастолическое давление в конце предыдущего сердечного цикла, T_{i-1} - длительность предыдущего сердечного цикла, сократимость сердца - $S(t)$ (1.3, 1.4), так и $\bar{p}(t)$ – среднее артериальное давление, формируемое контуром барорефлекторной регуляции среднего артериального давления (1.24).

Концентрация в сердечной мышце симпатического нейротрансмиттера норэпинефрина $c(t)$ (1.25), регулирующего сократительную способность миокарда $S(t)$ (1.3, 1.4), описывается аналогично модели Kotani.

В соответствии с работой [33] $p_s(t)$ нарастает до максимума p_s^{\max} , который достигается через фиксированное время T_s , от момента текущего i -го сокращения (в формулах используется, как нижний индекс переменных). Артериальное давление в фазе диастолы $p_d(t)$ релаксирует от максимума, достигнутого в фазе систолы $p_d^0(t_i + T_s) = p_s^{\max}$, до момента следующего сердечного сокращения. Эта релаксация описывается эффектом виндкесселя [46], обусловленного инерционными свойствами артериальных сосудов (1.26). В уравнении (1.26) C – константа, определяющая эластичность аорты, $R(t)$ – сопротивление периферийных

сосудов, зависящее от механических свойств сосудов - R_0 [46] и тонуса артериальных вазомоторов следующим образом:

$$R(t) = R_0(1 + k_7 f(\bar{p}(t) - \theta_c)), \quad (1.28)$$

где $\theta_c = 3.24$ (с) - время запаздывания при распространении сигнала по эфферентным нервам, $\bar{p}(t)$ - среднее АД, f - нелинейная передаточная характеристика симпатических ядер центральной нервной системы.

Артериальное давление - $p(t)$ представляет собой сшивку решения уравнения (1.26) и выражения (1.27). На интервале i -го сердечного цикла:

$$\begin{cases} p(t) = p_s(t), t_i \leq t < t_i + T_s, \\ p(t) = p_d(t), t_i + T_s \leq t < t_{i+1}. \end{cases} \quad (1.29)$$

Для моделирования системы регуляции среднего артериального давления, мы отказались от линейных представлений, предлагаемых в работах [22-27, 29, 30] и использовали уравнение (1.24), основанное на модели (1.21) с нелинейной функцией в виде (1.22) (рис. 1.4), предложенные в работе [37]. $B(t)$ - сигнал дыхания, введенный в уравнение (1.24) согласно работе [36]. В экспериментах с фиксированным дыханием $B(t)$ выбиралась в виде гармонического сигнала:

$$B(t) = \sin(2\pi f_b t), \quad (1.30)$$

где $f_b = 0.29$ Гц - частота дыхания. При моделировании воздействия дыханием с линейно нарастающей частотой, в качестве $B(t)$ использовался линейный частотно-модулированный сигнал (linear chirp) [47]:

$$B(t) = \sin\left(2\pi\left(f_0 t + \frac{f_c}{2} t^2\right)\right), \quad (1.31)$$

где f_0 и f_c определяют начальную частоту и скорость нарастания частоты, соответственно.

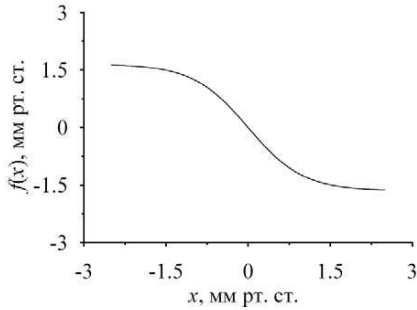


Рис. 1.4. Нелинейная функция f регуляции среднего артериального давления (1.24), предложенная в работе [37].

Артериальное давление $p(t)$ воспринимается барорецепторами. Их отклик $v_b(t)$ (1.9) определяется величиной артериального давления и его производной, в соответствии с экспериментальными результатами, полученными в [48].

В соответствии с [33], ядра автономной нервной системы обрабатывают сигналы на выходе барорецепторов, обеспечивая активацию симпатического:

$$v_s(t) = \max(0, v_s^0 - k_8 v_b(t) + k_9 |B(t)|) \quad (1.32)$$

и парасимпатического:

$$v_p(t) = \max(0, v_p^0 + k_{10} v_b(t) + k_{11} |B(t)| + \xi_2(t)) \quad (1.33)$$

отделов вегетативной нервной системы. Активность автономной нервной системы модулируется дыханием $B(t)$ и находится под воздействием динамического нормально распределенного розового шума $\xi_2(t)$ [34], который, как показано в работе [49], имеет центральное происхождение.

Воздействие симпатического и парасимпатического отделов вегетативной нервной системы на частоту сердечных сокращений, выражается через введение факторов $f_s(t)$ (1.17) и $f_p(t)$ (1.18) [33, 34], модулирующих скорость нарастания фазы $\varphi(t)$ сердечного цикла (1.23).

Наиболее значимым отличием предложенной модели сердечно-сосудистой системы от модельных представлений, известных из работ [33, 34], явилось введение в модель контура регуляции артериального давления в виде автогенератора с запаздыванием. Сигнал контура непосредственно модулирует артериальное давление в фазе систолы (1.27) и влияет на скорость его релаксации в фазе диастолы (1.26), модулируя сопротивление периферийных артериальных сосудов $R(t)$ (1.28).

1.4. Сопоставление модельных представлений в ходе численного моделирования сердечно-сосудистой системы здорового субъекта

В ходе проведенных исследований возможности предложенной модели при моделировании динамики сердечно-сосудистой системы здорового субъекта сопоставлялись с моделью Kotani [34], а также с результатами анализа экспериментальных данных, зарегистрированных со здоровых испытуемых. Для этого был осуществлен анализ сигналов variability сердечного ритма 10 здоровых мужчин в возрасте 20-25 лет в состоянии покоя. Сигналы регистрировались в положении лежа через 2 часа после приема пищи. Длительность каждой записи составляла 10 минут. Все полученные в работе экспериментальные сигналы регистрировались стандартным сертифицированным устройством – электроэнцефалографом-анализатором ЭЭГА-21/26 "Энцефалан-131-03" модель 10 (ООО "Медиком-МТД") с частотой дискретизации 250 Гц и

разрядностью квантования 14 бит. Полоса пропускания аналогового тракта составляла 0.05-100 Гц. Для подавления сетевой наводки использовался встроенный аппаратный узкополосный режекторный фильтр. В экспериментах регистрировалась электрокардиограмма (ЭКГ) в I стандартном отведении по Эйнтховену. Из ЭКГ с помощью специально разработанного программного обеспечения выделялся для анализа сигнал variability сердечного ритма.

Модельные уравнения численно решались на компьютере методом Эйлера с шагом интегрирования 0.01. Для модели Kotani использовались оригинальные значения параметров, приведенные в работе [34]. Параметры моделей, использованные при моделировании здоровых субъектов, приведены в таблице 1.1.

На рисунке 1.5 представлен сигнал variability сердечного ритма одного из испытуемых и временные реализации моделей variability сердечного ритма и variability артериального давления.

Таблица 1.1. Столбец 1 – обозначение параметра, столбец 2 – оригинальные значения параметров модели, предложенной Kotani К. с соавторами в работе [34]. Значения параметров предложенной модели использованные для моделирования: столбец 3 – здоровых субъектов, столбец 4 – сердечно-сосудистая система больных, страдающих гипертонической болезнью, столбец 5 – блокада вегетативной регуляции арфоном. Столбец 6 – параметры модифицированной модели с автоколебательным контуром регуляции частоты сердечных сокращений

Параметр	Модель Kotani	Здоровый субъект	Артериальная гипертензия	Автономная блокада	Модифицированная модель
T_0 (с)	0.6	0.55	0.7	0.7	1.1
S_0 (мм рт. ст.)	-13.8	-25	-18	-18	-20.5
S_a (мм рт. ст.)	70	35	70	70	70
n	2.5	3	2.5	2.5	3.5
p_0 (мм рт. ст.)	50	50	50	40	40
θ_c (с)	1.65	1.65	1.65	1.65	2.5
v_0^s	0.95	0.8	2.8	1.8	0.0
v_0^p	0.0	0.0	0.3	0.3	0.0
$\sigma(\xi_1(t))$	0.16	0	0.015	0.12	0.23
$\sigma(\xi_2(t))$	0.012	0.1	0.02	0.1	0.23
k_1 (мм рт. ст./с)	45	10	15	15	17
k_2	0.7	1.2	0.15	0	0.02
k_3	1.3	1.6	0.3	0.3	5
k_4	5.8	5.8	5	0	2.2
R_0C (с)	-	1.5	1.3	1.3	2.0

Параметр	Модель Kotani	Здоровый субъект	Артериальная гипертензия	Автономная блокада	Модифицированная модель
a (мРВ)	-	0.5	0.5	0.5	1.6
b (мРВ)	-	0	-1.5	-1.5	0
k_5	-	2.5	2	0	2.5
k_6	-	3.0	0.7	0	1.0
k_7	-	0.015	0.015	0	0.015
k_8	-	0.7	0.6	0.6	-
k_9	-	0.025	0.02	0.025	0.0002
k_{10}	-	0.3	0.3	0.3	0.2
k_{11}	-	0.025	0.02	0.025	0.06
q	-	-	-	-	-1.65
m	-	-	-	-	1.0
z	-	-	-	-	1.65
k_{12}	-	-	-	-	0.03
k_{13}	-	-	-	-	0.2

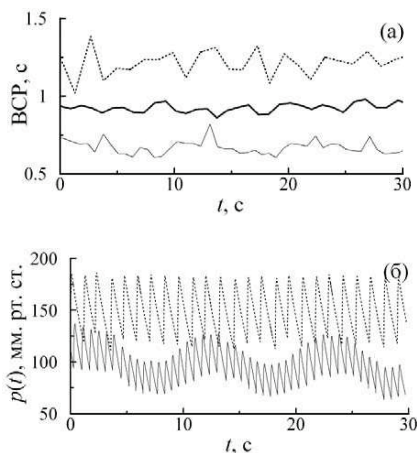


Рис. 1.5. Участки реализаций здоровых субъектов: (а) – вариабельность сердечного ритма, (б) – артериальное давление. Жирной линией изображен экспериментальный сигнал, тонкие сплошные линии – наша модель, пунктир – модель Kotani [34].

Соотношение систолического и диастолического артериального давления для модели Kotani составляет 200/110, для предложенной модели – 145/70. Последнее соотношение лучше соответствует типичным значениям для здоровых лиц в покое.

В ряде работ [50-54] отмечается информативность спектрального и статистического анализа вариабельности сердечного ритма для оценки функционального состояния систем регуляции сердечно-сосудистой системы. Расчет индексов, характеризующих средние мощности колебаний в частотных диапазонах, а также статистические характеристики вариабельности сердечного ритма широко используется в физиологических исследованиях и медицинской диагностике.

Поэтому, при исследовании возможностей и границ применимости моделей сердечно-сосудистой системы мы сопоставляли спектры мощности сигналов variability сердечного ритма моделей и экспериментальных данных. На рисунке 1.6 (жирная линия) представлен типичный Фурье-спектр мощности сигнала variability сердечного ритма здорового человека, оцененный методом Уэлча по 10 минутной экспериментальной реализации. Он сопоставляется со спектральными плотностями мощности сигналов variability сердечного ритма в модели Kotani и предложенной нами модели.

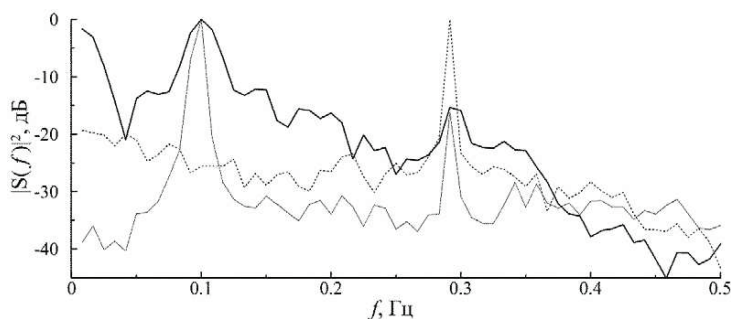


Рис. 1.6. Спектральные плотности мощности экспериментальной реализации variability сердечного ритма здорового человека (жирная линия), предложенной нами модели (тонкая линия) и модели Kotani, предложенной в работе [34] (пунктир).

Учет в предложенной модели автоколебательного характера контура регуляции тонуса артериальных сосудов позволил легко настроить мощности спектральных составляющих, приведя их в хорошее соответствие с экспериментальными результатами. В отличие от

предложенной модели, в спектре variability сердечного ритма модели Kotani с оригинальными параметрами, соответствующими здоровым лицам в покое, составляющая на частоте около 0.1 Гц, отражающая активность симпатического отдела системы автономной регуляции деятельности сердечно-сосудистой системы, не выражена (рис. 1.6).

Для количественного сопоставления результатов были рассчитаны индексы, широко применяющиеся в медицинской практике и 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, LF_{norm} и HF_{norm} – отношение индексов LF и HF, соответственно, к мощности, усредненной в полосе 0.04-0.4 Гц, а также статистические характеристики плотности распределения вероятностей variability сердечного ритма, включая среднюю частоту сердечных сокращений (HR), RMSSD и pNN50. Индексы рассчитывались в соответствии с методическими рекомендациями, приведенными в работах [50, 53] с помощью специально разработанного прикладного программного обеспечения.

Рассчитанные по экспериментальным сигналам variability сердечного ритма индексы сопоставлялись с результатами статистического анализа сигналов variability сердечного ритма моделей. Для этого от каждой модели был получен ансамбль из 10 реализаций, длительность каждой была эквивалентна 10 минутной экспериментальной записи.

Рассчитанные индексы, приведены в таблице 1.2. Сопоставление показывает, что значения индексов, рассчитанных по сигналам variability сердечного ритма предложенной модели, оказываются значительно ближе к экспериментальным результатам, чем к результатам анализа реализаций модели Kotani.

Таблица 1.2. Индексы с оценкой ошибки среднего здоровых субъектов, усредненные по ансамблям экспериментальных сигналов variability сердечного ритма и реализаций моделей

Индекс	Эксперимент	Предложенная модель	Модель Kotani
САД (мм рт. ст.)	132±6.1	145±1.2	200±0.9
ДАД (мм рт. ст.)	69±3.9	70±0.6	110±0.8
HR (мин ⁻¹)	74.6±2.9	89.7±0.0	46.6±0.0
RMSSD (мс)	46.8±5.9	52.4±1.2	122±1.6
pNN50	26.9 ±5.6	29.7±0.8	71.0±0.9
LF (мс ²)	549±69	607±15	228±12
HF (мс ²)	543±110	249±11	1719±44
LF/HF	1.92±0.37	2.47±0.17	0.13±0.0
LF _{norm}	40.1±4.5	69.4±2.5	11.4±0.9
HF _{norm}	30.4±4.1	29.2±2.2	66.8±0.8

1.5. Моделирование артериальной гипертензии

Предложенная модель использовалась для моделирования одной из наиболее распространенных сердечно-сосудистых патологий – артериальной гипертензии. Для этого анализировались экспериментальные записи 10 пациентов с гипертензией (мужчины в возрасте 55-65 лет). Данные регистрировались с пациентов во время их первичной консультации до начала медикаментозной терапии.

Одним из механизмов формирования артериальной гипертензии является возрастная деградация артериальных барорецепторов,

чувствительность которых снижается [55]. При этом для поддержания прежнего уровня на выходе центров вегетативной нервной системы, обеспечивающих регуляцию давления, системы регуляции повышают артериальное давление. Для воспроизведения этого эффекта были скорректированы соответствующие коэффициенты модельных уравнений (таб. 1.1).

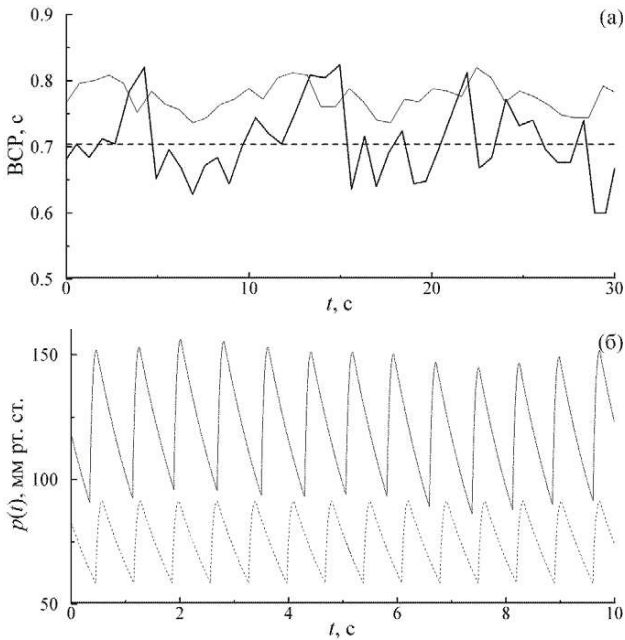


Рис. 1.7. Участки реализаций пациентов, страдающих гипертонической болезнью (жирная линия - экспериментальный сигнал, тонкие сплошные линии – модель артериальной гипертензии), а также реализации модели здоровых субъектов во время автономной блокады (пунктир): (а) – сигналы variability ритма сердца, (б) – реализации артериального давления.

Кроме того, с возрастом жесткость артериальных сосудов увеличивается [56], что моделируется уменьшением времени инерционности артериальных сосудов – R_0C (таб. 1.1). Этот фактор также приводит к увеличению артериального давления.

Участки временных реализаций variability ритма сердца и артериального давления представлены на рисунке 1.7.

Спектры мощности экспериментальных сигналов variability ритма сердца и реализаций моделей представлены на рисунке 1.8.

Проведенный для количественного сопоставления экспериментальных данных и реализаций модели расчет статистических и спектральных индексов [50, 53] показывает хорошее соответствие модели артериальной гипертензии экспериментальным данным (таблица 1.3).

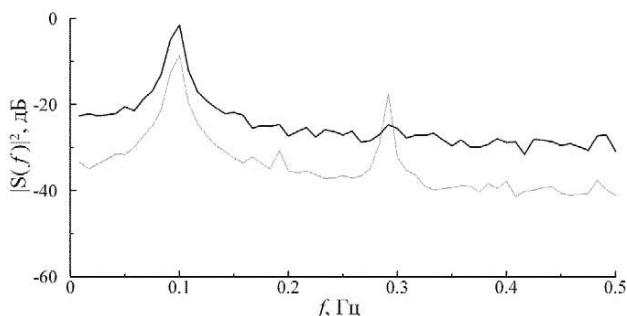


Рис. 1.8. Спектральные плотности мощности экспериментальной реализации variability ритма сердца больного артериальной гипертензией (жирная линия) и реализации предложенной нами модели с коэффициентами, соответствующим пациентам с артериальной гипертензией (тонкая линия).

Таблица 1.3. Индексы с оценкой ошибки среднего, усредненные по ансамблям сигналов variability ритма сердца больных, страдающих гипертонической болезнью и модели артериальной гипертензии

Индекс	Эксперимент АГ	Модель АГ
САД (мм рт. ст.)	156±6.20	153.0±0.02
ДАД (мм рт. ст.)	95±9.04	93.3±0.02
HR (мин ⁻¹)	70.2±6.09	76.4±0.02
RMSSD (мс)	26.29±6.62	24.7±0.66
pNN50	3.59±1.87	3.4±0.63
LF (мс ²)	92±40.4	111±4.44
HF (мс ²)	118±92	116±5.8
LF/HF	1.73±1.11	0.96±0.05
LF _{norm}	30±10.1	48.8±1.43
HF _{norm}	26±15	51±1.43

1.6. Моделирование автономной блокады

Исследование функционирования сердечно-сосудистой системы при поражениях вегетативной нервной системы или фармакологической автономной блокаде позволяет существенно расширить представления об особенностях устройства и функционирования сердечно-сосудистой системы. Экспериментальные исследования сердечно-сосудистой системы на фоне фармакологической автономной блокады проводились, в частности, в работах [57, 58].

Однако, в силу потенциальной опасности, такие исследования сложны и требуют наличия стационарных клинических условий и реанимационной

бригады. Поэтому возможность моделирования автономной блокады в численном эксперименте является особенно важной и актуальной задачей.

Проводилось численное моделирование действия на сердечно-сосудистой системе здоровых молодых субъектов фармакологической автономной блокады при внутривенном введении испытуемым арфонада (триметафана камсилат). Результаты моделирования сопоставлялись с экспериментальными результатами, полученными в [57].

Внутривенное введение арфонада вызывает кратковременную ганглионарную блокаду с периферической вазодилатацией и расширением просвета сосудов. Для моделирования ганглионарной блокады, вызываемой введением препарата, коэффициенты предложенной модели, регулирующие активность отделов вегетативной нервной системы, обнулялись (таблица 1.1).

При этом наблюдалось исчезновение variability ритма сердца (рис. 1.7(а)) и резкое снижение артериального давления (рис. 1.7(б)), что соответствует экспериментальным наблюдениям [57, 58].

В работе [57] на выборке из 26 здоровых молодых мужчин изучалась динамика нескольких показателей после введения испытуемым триметафана камсилата. В частности, изучались: изменение систолического артериального давления, диастолического артериального давления, частоты сердечных сокращений и ударного объема. Для сопоставления экспериментальных результатов [57] и результатов моделирования, с помощью предложенной нами модели были сгенерированы 26 ансамблей реализаций длительностью по 10 минут (что соответствует экспериментальной выборке в работе [57]) до и после изменения коэффициентов модели, соответствующего введению арфонада. По полученным реализациям были рассчитаны и усреднены по ансамблю соответствующие разности индексов. Ударный объем вычислялся в

соответствии с моделью, предложенной в работе [59]. Сопоставление результатов моделирования (рис. 1.9) и экспериментальных результатов, полученных Jones P.P. с соавторами в работе [57], показало, что изменение перечисленных выше индексов в ходе моделирования воспроизводит эффекты, наблюдаемые в эксперименте. Причем разница средних значений изменений индексов между экспериментальными данными и результатами моделирования не превышает 5% от величины среднего изменения каждого из индексов.

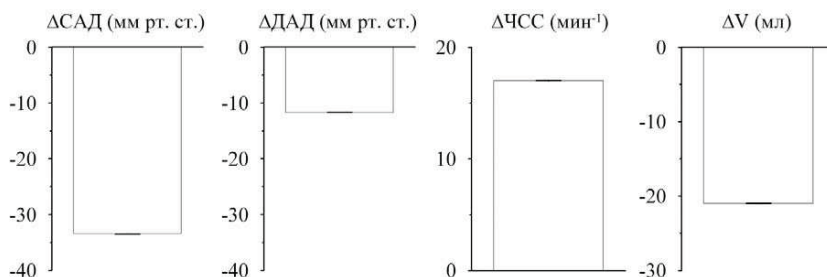


Рис. 1.9. Изменения индексов при моделировании фармакологической автономной блокады (после введения арфонада), усредненные по 26 реализациям модели: Δ САД – изменение систолического артериального давления, Δ ДАД – диастолического артериального давления, Δ ЧСС – частоты сердечных сокращений и ΔV – ударного объема. Отложена также ошибка оценки среднего.

1.7. Захват мгновенной фазы контура барорефлекторной регуляции среднего артериального давления сигналом дыхания линейно нарастающей частоты

Индексы, рассчитываемые в ходе спектрального анализа variability ритма сердца, продемонстрировали свою информативность и важность в медицинской диагностике. Однако линейные спектральные оценки не позволяют получить информацию об особенностях сложной нелинейной коллективной динамики регуляторных систем и особенностям их взаимодействия. Это можно объяснить сложностью сигналов исследуемых систем, для анализа которых требуется разрабатывать специализированные нелинейные методы анализа сигналов. В предыдущих работах в натурных экспериментах нами было показано, что система барорефлекторной регуляции среднего артериального давления, и контур регуляции частоты сердечных сокращений, проявляющиеся в спектрах сигналов variability ритма сердца и фотоплетизмограммы (ФПГ), соответственно, демонстрируют сложные режимы коллективной динамики, синхронизуясь друг с другом по фазе и частоте. В наших работах была показана значимость этих результатов для медицинской диагностики. Также было показано, что мгновенные фазы и частоты этих систем регуляции захватываются сигналом дыхания с линейно изменяющейся частотой, демонстрируя поведение, характерное, например, для радиофизических автогенераторов [60].

В данном разделе представлены результаты исследования динамики предложенной модели и модели Kotani [34] при воздействии на них сигнала вынужденного дыхания.

При изучении синхронизованности сложных сигналов, в частности временных рядов биологической природы, необходимо использовать

специализированные методы анализа, позволяющие диагностировать захват фаз колебаний при наличии измерительных и динамических шумов.

Важным вопросом является также различение нелинейного эффекта – захвата фаз колебаний от т.н. просачивания – линейного подмешивания внешнего сигнала к динамике исследуемой системы. Для решения этой задачи использовался подход, предложенный ранее в работах [61, 62]. Метод основан на выделении мгновенных фаз колебаний с помощью непрерывного вейвлет-преобразования. В этой работе было показано, что в экспериментах с синхронизацией автогенераторов сигналом линейно изменяющейся частоты разность фаз внутри области захвата частот линейно изменяется на π . В противном случае диагностируется просачивание внешнего сигнала, либо комбинированный эффект: просачивание и фазовая синхронизация.

В наших экспериментальных исследованиях испытуемые, не имеющие патологий сердечно-сосудистой системы, производили вдохи по звуковому сигналу линейно меняющейся частоты. Частота звукового сигнала линейно нарастала от 0.05 до 0.25 Гц в течение 30 минут. В ходе эксперимента одновременно регистрировались сигнал дыхания (назальным термическим датчиком) и ФПГ. Из ФПГ полосовой фильтрацией 0.05-0.25 Гц выделялся сигнал регуляции артериального давления. В ходе эксперимента испытуемый находился в сидячем положении с закрытыми глазами в тихой затемненной комнате.

При моделировании длина реализации и свойства воздействующего сигнала были эквивалентными.

На рисунке 1.10 представлены разности фаз сигналов одного из испытуемых (мужчина 25 лет) и сигналов моделей, находящихся под воздействием дыхания с линейно нарастающей частотой.

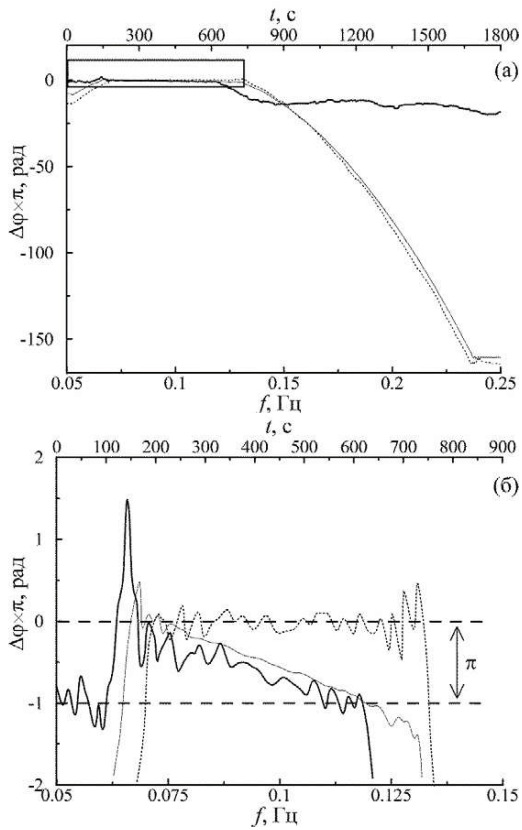


Рис. 1.10. (а) – Разности мгновенных фаз колебаний сигнала дыхания с линейно нарастающей частотой и 0.1 Гц составляющей, выделенной из сигнала колебаний артериального давления. (б) – увеличенный фрагмент разности фаз в области захвата мгновенной фазы сигналом дыхания.

Из рисунка 1.10 видно, что линейный участок разности фаз изменяется на π , уверенно демонстрируя полосу фазового захвата, только для экспериментальной разности фаз и разности фаз, выделенной из сигнала артериального давления предложенной модели. Причем интервалы захвата фаз для модели и экспериментального сигнала хорошо соответствуют друг другу. Разность фаз модели Kotani не демонстрируют линейного изменения на π , оставаясь практически постоянной.

Таким образом, введение в предложенную модель контура барорефлекторной регуляции артериального давления в виде автогенератора с запаздывающей обратной связью в соответствии с [37] позволило, в отличие от известной модели Kotani [34], воспроизвести наблюдающийся в экспериментах эффект фазовой синхронизации артериального давления внешним сигналом дыхания линейно меняющейся частоты.

1.8. Модифицированная модель сердечно-сосудистой системы с автоколебательным контуром симпатической регуляции частоты сердечных сокращений

Как было показано в исследованиях, результаты которых представлены в предыдущих разделах, предложенная модель системы кровообращения позволяет, в отличие от других известных модельных представлений, воспроизводить: спектральные и статистические свойства сигналов здоровых испытуемых, больных, страдающих гипертонической болезнью, эффекты, сопутствующие фармакологической автономной блокаде и наблюдать выявленный нами в экспериментах эффект захвата мгновенных фаз колебаний контура регуляции артериального давления дыханием с изменяющейся частотой. При этом контур симпатической

регуляции ритма сердца (рис. 1.3) может демонстрировать лишь затухающие колебания. Этот контур включает: модуляцию ритма сердца (1.23), формирование артериального давления (1.29), отклик барорецепторов (1.9), активацию симпатического отдела вегетативной нервной системы в ответ на отклик барорецепторов (1.32), симпатическую иннервацию синусного узла сердца (1.17). Вместе с тем, результаты экспериментальных исследований указывают на наличие в сигнале variability ритма сердца спектральных составляющих с характерным периодом около 10 секунд, обусловленных работой этого контура [50-54]. Известные модельные представления обеспечивают незатухающие колебания в этом контуре его возбуждением внешними воздействиями [22-34]. В частности, в предложенной нами модели контур симпатической регуляции ритма сердца возбуждается динамическим шумом ξ_1 (1.9) и пульсациями артериального давления. Вместе с тем, ряд экспериментальных исследований указывают на автономный и автоколебательный характер динамики этого регуляторного контура [21, 40]. В наших исследованиях также были получены свидетельства в пользу автоколебательного характера динамики этого регуляторного контура. Более того, нами было показано, что частота сердечных сокращений и артериальное давление могут длительное время находиться в режиме фазовой синхронизации друг с другом, причем относительное время синхронизации является информативным показателем, продемонстрировавшим свою значимость для медицинской диагностики.

Поэтому нами была предложена модифицированная модель, демонстрирующая автоколебания контура регуляции ритма сердца и позволяющая наблюдать выявленные в экспериментах эффекты фазовой синхронизации контуров регуляции.

Структурная схема модели представлена на рисунке 1.11.

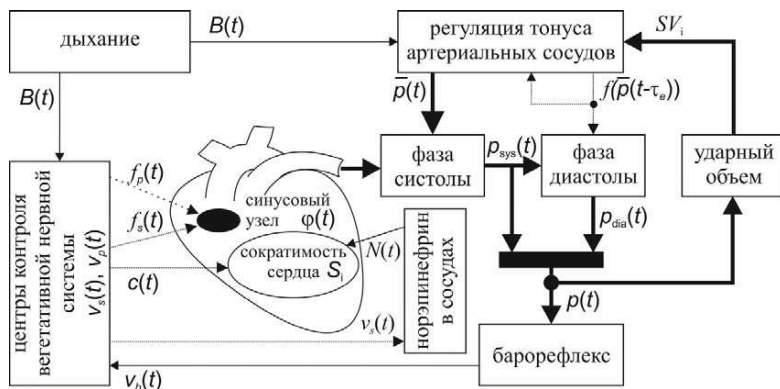


Рис. 1.11. Структура модифицированной модели системы кровообращения человека. Редкий пунктир – влияние парасимпатического отдела, частый пунктир – влияния симпатического отдела, жирные линии – артериальное давление, тонкие сплошные линии – прочие влияния.

Ниже приводятся уравнения, описывающие модифицированную модель, включающую 5 дифференциальных уравнений с запаздываниями:

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{d\varphi(t)}{dt} = \frac{1}{T_0} f_s(t) f_p(t), \end{array} \right. \quad (1.34)$$

$$R(t)C \frac{d\bar{p}(t)}{dt} = -\bar{p}(t) + f(\bar{p}(t - \theta)) + k_1 B(t) R(t) + SV_i \cdot R(t) / T_{i-1}, \quad (1.35)$$

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{dc(t)}{dt} = -\frac{c(t)}{\varepsilon_c} + k_2 v_s(t - \theta_c), \end{array} \right. \quad (1.36)$$

$$\frac{dN(t)}{dt} = -\frac{N(t)}{2} + 0.5(v_s(t - \theta_N) + 0.2), \quad (1.37)$$

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{dp_d(t)}{dt} = -\frac{p_d(t)}{R(t)C}. \end{array} \right. \quad (1.38)$$

Работа синусного узла сердца описывается моделью integrate and fire (1.34). В течении $T_s = 0.125$ (с) (типичное время сокращения левого желудочка сердца) после очередного сердечного сокращения артериального давления нарастает в соответствии с выражением:

$$p_s(t) = D_{i-1} + S(t) \frac{(t - T_{i-1})}{T_s} \exp\left(1 - \frac{(t - T_{i-1})}{T_s}\right) + k_6 \bar{p}(t). \quad (1.39)$$

Давление в систолической фазе - $p_s(t)$ зависит от D_{i-1} - величины диастолического давления в конце предыдущего сердечного цикла, T_{i-1} - длительности предыдущего сердечного цикла (механизм Франка-Старлинга [63]), $\bar{p}(t)$ - среднее артериальное давление на выходе соответствующего контура регуляции (1.35), $S(t)$ - сократимость сердца:

$$S(t) = S_0(t) + (S_a - S_0(t)) \frac{S_0(t)^n}{S_a^n + S_0(t)^n}, \quad (1.40)$$

$$S_0(t) = S^0 + 40c(t) + k_1 T_{i-1} + k_{Cvs} N(t). \quad (1.41)$$

При этом сократимость сердца определяется длительностью предыдущего сердечного цикла [63], а также концентрацией симпатического нейротрансмиттера норэпинефрина в миокарде - $c(t)$ (1.36) и в сосудах -

$N(t)$ (1.37), зависящих, в свою очередь, от активности симпатического отдела вегетативной нервной системы - $v_s(t)$.

Достигнув максимального значения – систолического артериального давления $p_s(t_i + T_s)$, давление релаксирует от этого значения в соответствии с (1.38) (эффект виндкесселя [46]) до диастолического уровня, достигаемого в момент следующего сердечного сокращения. При этом сопротивление периферийных сосудов - $R(t)$, зависит от механических свойств сосудов - R_0 [46] и тонуса артериальных вазомоторов, определяемого активностью контура вегетативной регуляции:

$$R(t) = R_0(1 + k_r f(\bar{p}(t - \theta_e))). \quad (1.42)$$

Нелинейная передаточная характеристика f симпатических ядер центральной нервной системы описывается уравнением (1.22) [37]. Артериальное давление - $p(t)$ представляет собой сшивку $p_s(t)$ и $p_d(t)$ (1.29).

Модель регуляции артериального давления (1.35) представляет собой автогенератор с запаздывающей обратной связью [37], имеющий собственный период колебаний около 10 секунд. В соответствии с работой Fowler A. [24], на контур влияет сердечный выброс, равный произведению ударного объема - SV_i на мгновенную частоту сокращения сердца - $HR = 1/T_{i-1}$ (1.35) и это влияние модулируется сопротивлением периферийных сосудов - $R(t)$ (1.42).

При этом в модифицированной модели учтена зависимость инерционности периферийных сосудов ε (1.24) от $R(t)$ (1.35).

Величина ударного объема зависит от целого ряда факторов [64], однако, известно, что она коррелирует с величинами систолического и диастолического артериального давления и может быть оценена, если данные уровни давлений известны. В соответствии с результатами

сопоставления различных моделей ударного объема [65], одной из наиболее точных моделей является модель, предложенная Warner H.R. с соавторами в работе [59]:

$$SV_i = k_{15} \sqrt{\Delta \bar{P}_{i-1}} \left(1 + \frac{SAP_{i-1}}{DAP_{i-1}} \right), \quad (1.43)$$

$$\Delta \bar{P}_{i-1} = \sqrt{\int_{t_3}^{t_4} p(t) dt - \int_{t_1}^{t_2} p(t) dt}, \quad (1.44)$$

$$SAP_{i-1} = \int_{t_1}^{t_3} (p(t) - 20) dt, \quad (1.45)$$

$$DAP_{i-1} = \int_{t_3}^{t_5} (p(t) - 20) dt, \quad (1.46)$$

где SAP_{i-1} и DAP_{i-1} – систолическое и диастолическое давление, $\Delta \bar{P}_{i-1}$ – средняя разность давлений на предыдущем сердечном цикле, t_1-t_5 – моменты времени, соответствующие различным фазам сердечного цикла.

Выражения, описывающие работу артериальных барорецепторов – $v_b(t)$ (1.9), отклик парасимпатического отдела вегетативной нервной системы – $v_p(t)$ (1.33), модулирующие частоту сердечных сокращений воздействия симпатического – $f_s(t)$ (1.17) и парасимпатического – $f_p(t)$ (1.18) отделов вегетативной нервной системы в модифицированной модели не изменялись. Однако выражение, моделирующее отклик симпатического отдела вегетативной нервной системы – $v_s(t)$ на изменение активности барорецепторов было заменено, исходя из приведенных ниже соображений.

Предложенная нами модель (раздел 1.3) включает контур регуляции ритма сердца, элементы которого описываются уравнениями (1.23, 1.29, 1.9, 1.32, 1.17). Эти уравнения не содержат нелинейных функций, наличие которых принципиально необходимо для возникновения

в контуре автоколебаний. Поэтому в модифицированной модели такая нелинейность была введена в выражение для $v_s(t)$:

$$v_s(t) = (q + k_{12}B(t)) \tanh[m(v_b(t) - v_s^0 + k_{13}B(t))] + z + k_9B(t). \quad (1.47)$$

Структура контура СРЧСС с выражением (1.47) соответствует модели, предложенной в работе [37] для контура регуляции ритма сердца, также имеющей сигмоидальную нелинейность f (рис. 1.4). Кроме того, нелинейность в виде функции гиперболического тангенса была введена в выражение для $v_s(t)$ в работе Kotani [34]. Однако, параметры модели, использованные в работе Kotani, не позволяли автономному контуру регуляции ритма сердца демонстрировать устойчивые автоколебания.

В ходе проведенных исследований были выбраны параметры модифицированной модели, позволяющие воспроизводить статистику сигналов здоровых субъектов. Параметры приведены в таблице 1.4.

Таблица 1.4. Параметры модифицированной модели сердечно-сосудистой системы

Параметр	Модифицированная модель	Параметр	Модифицированная модель
T_0 (с)	1.1	k_5	2.5
S_0 (мм рт. ст.)	-20.5	k_6	1.0
S_a (мм рт. ст.)	70	k_7	0.015
n	3.5	k_8	-
p_0 (мм рт. ст.)	40	k_9	0.0002
θ_c (с)	2.5	k_{10}	0.2
v_0^s	0.0	k_{11}	0.06
v_0^p	0.0	q	-1.65
$\sigma(\xi_1(t))$	0.23	m	1.0
$\sigma(\xi_2(t))$	0.23	z	1.65
k_1 (мм рт. ст./с)	17	k_{12}	0.03
k_2	0.02	k_{13}	0.2
k_3	5	ξ_2	
k_4	2.2		
R_oC (с)	2.0		
a (мкВ)	1.6		
b (мкВ)	0		

Для исследования характера динамики контура регуляции ритма сердца модифицированной модели моделировалась блокада парасимпатического отдела вегетативной нервной системы и регуляции артериального давления, также было отключено дыхание. В условиях блокады сохраняется вариабельность сердечного ритма, вариабельность артериального давления выражена слабо.

1.9. Фазовая синхронизация контуров регуляции в модифицированной модели сердечно-сосудистой системы

Наличие фазовой синхронизации между ритмами регуляции артериального давления и контура регуляции ритма сердца было впервые выявлено в работах коллег в 2003 г. [68, 69]. С этого времени нами было проведено значительное количество исследований данного эффекта у здоровых лиц и пациентов, страдающих различными патологиями. В ходе проведенных исследований было выявлено, что при спонтанном дыхании регуляция артериального давления и контур регуляции ритма сердца демонстрируют длительные (десятки секунд) интервалы фазовой синхронизации, чередующиеся интервалами несинхронного поведения. При этом подстройка и срыв синхронизации мгновенных фаз колебаний исследуемых систем происходят спорадически. Вместе с тем, были выявлены статистические закономерности, демонстрирующие, что частота возникновения и длительность синхронных участков у здоровых лиц выше, чем у больных, страдающих патологиями сердечно-сосудистой системы.

Целью исследований данного раздела являлось изучение возможностей модифицированной модели по воспроизведению

особенностей синхронизации ритмов регуляции артериального давления и ритма сердца.

Для диагностики синхронных и несинхронных участков использовался предложенный ранее метод, основанный на кусочно-линейной аппроксимации мгновенной разности фаз в скользящем окне. Метод был реализован в виде прикладного программного обеспечения, используемого в наших исследованиях. Данное программное обеспечение позволяет рассчитать индекс S – суммарный процент фазовой синхронизации, представляющий собой суммарное время наблюдения синхронных участков, нормированное на длину анализируемой реализации и выраженный в процентах. Расчет индекса сопровождается оценкой его статистической значимости с помощью генерации т.н. ААФТ суррогатных данных [70, 71].

Для экспериментальных исследований синхронизованности ритмов контура регуляции артериального давления и контура регуляции ритма сердца анализировались спектральные составляющие сигналов variability ритма сердца и фотоплетизмограммы с частотами около 0.1 Гц. В эксперименте одновременно регистрировались 10 минутные записи ЭКГ и ФПГ здоровых субъектов (мужчины 25-35 лет). Объем экспериментальной выборки здоровых субъектов составил 150 записей. При исследовании синхронизации контуров регуляции модели исследовались сигналы variability ритма сердца и артериального давления. С помощью численного моделирования с использованием модифицированной модели были сгенерированы выборки данных эквивалентные по объему и длительности данным экспериментальной выборки.

В ходе проведенных исследований сопоставлялись значения суммарного процента синхронизации S для здоровых субъектов: 50 ± 10 (%)

(среднее с ошибкой оценки среднего) и модифицированной модели: 50 ± 10 (%).

Проведенные исследования показали, что существенное влияние на вероятность синхронизации исследуемых регуляторных контуров в модифицированной модели оказывает интенсивность динамического шума ξ_2 . С ростом дисперсии шума вероятность наблюдения фазовой синхронизации и величина S уменьшается. При значении дисперсии шума $\sigma(\xi_2) = XX$ величина суммарного процента синхронизации S , рассчитанная для модифицированной модели, составляет: 30 ± 10 (%) (среднее с ошибкой оценки среднего), что соответствует значениям S для пациентов, страдающих сердечно-сосудистыми патологиями. Экспериментальные результаты, полученные в, также свидетельствуют о том, что уровень шума в динамике регуляторных систем больных с патологиями сердечно-сосудистой системы выше, чем у здоровых.

В ходе проведенных исследований изучалась статистика мгновенных разностей фаз. Были оценены: функции плотности распределения длительностей синхронных, несинхронных участков, расстройек мгновенных частот на несинхронных участках мгновенных разностей фаз, а также спектральные свойства фазового шума.

Расстройки мгновенных частот колебаний на несинхронных участках оценивались, как усредненная по интервалу несинхронного поведения производная мгновенной разности фаз по времени. Сигнал дифференцировался с помощью полиномиального сглаживающего фильтра Савитски-Голея [72] с помощью линейной аппроксимации соответствующего участка мгновенной разности фаз методом наименьших квадратов [73].

Для исследования свойств фазовых шумов брались остатки модели скользящего среднего [74] и осуществлялась оценка спектров мощности

этих сигналов. Тренд разности фаз вычитался, как скользящее среднее в окне длительностью 20 секунд.

Гистограммы распределений и спектры фазовых шумов, оцененные по выборке из ряда 10 минутных записей, демонстрирующих наличие статистически значимой фазовой синхронизации, представлены на рисунке 1.17 (жирные линии).

Для этого сигналы variability ритма сердца и артериального давления модели, длительность которых соответствовала 10000 секундам, обрабатывались и анализировались аналогично экспериментальным данным.

Результаты сопоставления статистики разностей мгновенных фаз моделей и экспериментальных данных (рис. 1.17) показывают, что модель позволяет воспроизводить статистические особенности последних.

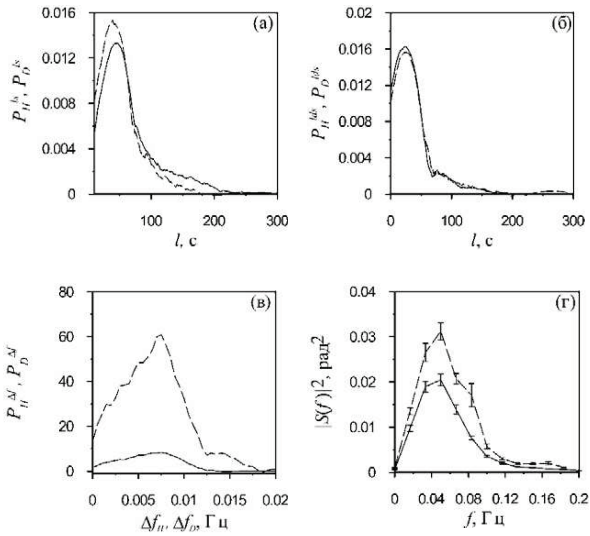


Рис. 1.17. Функции плотности распределения вероятностей длительностей: (а) - синхронных, (б) - несинхронных участков, (в) - расстройек мгновенных частот колебаний исследуемых систем на несинхронных участках. (г) - усредненные по выборке Фурье-спектры мощности фазовых шумов. Жирные линии – экспериментальные данные, тонкие линии – модифицированная модель.

1.10. Список литературы

1. Янсон Н.Б., Павлов А.Н., Баланов А.Г., Анищенко В.С. Задача реконструкции математической модели применительно к электрокардиограмме // Письма в ЖТФ. -1996. -Т. 22. –N. 16. -С. 57-62.

2. Clifford G.D., McSharry P.E. Generating 24-Hour ECG, BP and Respiratory Signals with Realistic Linear and Nonlinear Clinical Characteristics Using a Nonlinear Model // IEEE Computer Society Press. Computers in Cardiology.-2004. -V. 31. -P. 709-712.
3. McSharry P.E., Clifford G.D., Tarassenko L., Smith L. A dynamical model for generating synthetic electrocardiogram signals // IEEE Transactions On Biomedical Engineering. -2003. -V. 50(3). -P. 289-294.
4. Baskurt O.K., Hardeman M.R., Rampling M.W., Meiselman H.J. Handbook of Hemorheology and Hemodynamics / IOSPress, 2007. -468 p. ISBN 978-1-58603-771-0
5. Волобуев А.Н. Течение жидкости в трубках с эластическими стенками // УФН. -1995. –Т. 165. -№ 2. –С. 177-186.
6. Keener J., Sneyd J. Mathematical Physiology / Springer, 1998. -767 p. ISBN 0-380-98381-3
7. Quarteroni A. Modeling the Heart and the Circulatory System / Springer, 2015. -237 p. ISBN 978-3-319-05229-8.
8. Murray J.D. Mathematical Biology II Spatial Models and Biomedical Applications / Springer, 2003. - 811 p. ISBN 978-0-387-22438-1
9. Шмидт Р., Тевс Г. Физиология человека. В 3-х томах / Пер. с англ. - 3-е изд. - М.: Мир, 2005. Т.2 - 314с.
10. Guyton A. and Hall J. Textbook of Medical Physiology,12th Edition / SAUNDERS Elsevier, 2006. -1091 p. ISBN 978-1416045748
11. Osborn J.W., Jacob F., Guzman P. A neural set point for the long-term control of arterial pressure: beyond the arterial baroreceptor reflex // American Journal of Physiology - Regulatory, Integrative and Comparative Physiology. -2005. -V. 288. -No. 4. –P. R846-R855.
12. Albaghdadi M. Baroreflex control of long-term arterial pressure // Rev Bras Hipertens. -2007. –V. 14(4). –P. 212-225.

13. Julien C. The enigma of Mayer waves: Facts and models // *Cardiovascular Research*. -2006. -V. 70. -P. 12–21
14. Малинецкий Г., Потапов А., Подлазов А. Нелинейная динамика. Подходы, результаты, надежды / М.: "Либроком", 2011. -280 с. ISBN 978-5-397-01696-4
15. Анохин П.К. Биология и нейрофизиология условного рефлекса / М.: "Медицина", 1968. -546 с.
16. Bezruchko V.P., Smirnov D.A. Extracting Knowledge From Time Series (an Introduction to Nonlinear Empirical Modeling / Springer, Springer Series in Synergetics, 2010. -405 p. ISBN: 978-3-642-12600-0
17. Пономаренко В.И., Прохоров М.Д., Хорев В.С. Восстановление времени запаздывания по временным рядам с применением метода ближайших соседей // *Письма в ЖТФ*. -2013. -Т. 39. -В. 15. -С. 32–39.
18. Сысоева М.В., Пономаренко В.И., Прохоров М.Д., Сысоев И.В. Реконструкция систем с запаздыванием под внешним периодическим воздействием // *Нелинейная динамика*. -2013. -Т. 9. -№ 4. -С. 613-625.
19. Смирнов Д.А., Сидак Е.В., Безручко Б.П. Интервальные оценки времени запаздывания связи по временным рядам // *Письма в ЖТФ*. -2011. -Т.37. -В. 1. -С. 64-71.
20. Keener J., Sneyd J. *Mathematical Physiology II: Systems Physiology* // Springer, 2009. -580 p. ISBN: 978-0-387-79387-0.
21. Cohen M.A., Taylor J.A. Short-term cardiovascular oscillations in man: measuring and modelling the physiologies (Topical Review) // *Journal of Physiology*. -2002. -V. 542.3. -P. 669–683
22. Ottesen J.T. Modelling the dynamical baroreflex-feedback control // *Mathematical and Computer Modelling*. -2000. -V. 31. -P. 167-173.
23. Ottesen J.T. Modelling of the baroreflex-feedback mechanism with time-delay // *Journal of Mathematical Biology*. -1997. -V. 36. -Iss. 1. -P. 41-63

24. Fowler A.C., McGuinness M.J. A delay recruitment model of the cardiovascular control system // *Journal of Mathematical Biology*. -2005. - V. 51. -Iss. 5. -P. 508-526.
25. Madwed J.B., Albrecht P., Mark R.G., Cohen R.J. Low-frequency oscillations in arterial pressure and heart rate: a simple computer model // *American Journal of Physiology - Heart and Circulatory Physiology*. -1989. -V. 256. -No. 6. -P. H1573-H1579.
26. deBoer R.W., Karemaker J.M., Strackee J. Hemodynamic fluctuations and baroreflex sensitivity in humans: a beat-to-beat model // *Am J Physiol*. -1987. -V. 253(3.2). -P. H680-H689.
27. van de Vooren H., Gademan M.G., Swenne C.A., TenVoorde B.J., Schalijs M.J., Van der Wall E.E. Baroreflex sensitivity, blood pressure buffering, and resonance: what are the links? Computer simulation of healthy subjects and heart failure patients // *J Appl Physiol*. -2007. -V. 102(4). -P. 1348-1356.
28. Cavalcanti S., Belardinelli E. Modeling of cardiovascular variability using a differential delay equation // *IEEE Trans Biomed Eng*. -1996. -V. 43(10). -P. 982-989.
29. Silvani A., Magosso E., Bastianini S., Lenzi P., Ursino M., Mathematical modeling of cardiovascular coupling: Central autonomic commands and baroreflex control // *Autonomic neuroscience: basic&clinical*. -2011. - V. 162. -P. 66-71.
30. Ursino M. Interaction between carotid baroregulation and the pulsating heart: a mathematical model // *Am. J. Physiol*. -1998. -V. 275. -P. H1733-H1747
31. Vielle B. Mathematical analysis of Mayer waves // *J Math Biol*. -2005. -V. 50(5). -P. 595-606.

32. Chen Z., Purdon P.L., Harrell G., Pierce E.T., Walsh J., Brown E.N., Barbieri R. Dynamic Assessment of Baroreflex Control of Heart Rate during Induction of Propofol Anesthesia Using a Point Process Method // *Ann Biomed Eng.* -2011. -V. 39(1). -P. 260–276.
33. Seidel H., Herzog H. Bifurcations in a nonlinear model of the baroreceptor-cardiac reflex // *Physica D: Nonlinear Phenomena.* -1998. -V. 115. -P. 145-160.
34. Kotani K., Struzik Z.R., Takamasu K., Stanley H.E., Yamamoto Y. Model for Complex Heart Rate Dynamics in Health and Disease // *Physical Review E.* -2005. -V. 72. -P. 041904.
35. Abbott L.F. Lapique's introduction of the integrate-and-fire model neuron (1907) // *Brain Research Bulletin.* -1999. -V. 50. -No. 5/6. -P. 303–304.
36. 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. -P. R1878–R1884.
37. Ringwood J.V., Malpas S.C. Slow oscillations in blood pressure via a nonlinear feedback model // *American Journal of Physiology - Regulatory, Integrative and Comparative Physiology.* -2001. -V. 280. -P. 1105.
38. Osborn J.W., Jacob F., Guzman P. A neural set point for the long-term control of arterial pressure: beyond the arterial baroreceptor reflex // *American Journal of Physiology - Regulatory, Integrative and Comparative Physiology.* -2005. -V. 288. -No. 4. -P. R846-R855.
39. Albaghdadi M. Baroreflex control of long-term arterial pressure // *Rev Bras Hipertens.* -2007. -V. 14(4). -P. 212-225.
40. Bernardi L., Radaelli A., Solda P.L., Coats A.J.S., Reeder M., Calciati A., Garrard C.S., Sleight P. Autonomic control of skin microvessels:

- assessment by power spectrum of photoplethysmographic waves // *Clinical Science*. -1996. -V. 90. -P. 345-355.
41. Malliani A., Pagani M., Lombardi F., Cerutti S. Cardiovascular neural regulation explored in the frequency domain // *Circulation*. -1991. -V. 84, -P. 482-492.
 42. Montano N., Gnechchi-Ruscione T., Porta A., Lombardi F., Malliani A., Barman S.M. Presence of vasomotor and respiratory rhythms in the discharge of single medullary neurons involved in the regulation of cardiovascular system // *Journal of the Autonomic Nervous System*. -1996. -V. 57. -P. 116-122.
 43. 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. 556-561.
 44. Taylor J.A., Eckberg D.L. Fundamental relations between short-term RR interval and arterial pressure oscillations in humans // *Circulation*. -1996. -V. 93. -P. 1527-1532.
 45. Bernardi L., Leuzzi S., Radaelli A., Passino C., Johnston J.A., Sleight P. Low-frequency spontaneous fluctuations of R-R interval and blood pressure in conscious humans: a baroreceptor or central phenomenon? // *Clinical Science*. -1994. -V. 87. -P. 649-654.
 46. Westerhof N, Lankhaar J.-W., Westerhof B.E. The arterial Windkessel // *Med Biol Eng Comput*. -2009. -V. 47. -P. 131-141.
 47. Баскаков С.И. Радиотехнические цепи и сигналы 3-е изд. / М.: «Высшая школа», 2000. -462 с. ISBN 5-06-003843-2.
 48. Warner H. R. The frequency-dependent nature of blood pressure regulation by the carotid sinus studied with an electric analog // *Circulation*. -1958. -Res. 6. -P. 35-40.

49. Bunde A., Havlin S., Kantelhardt J. W., Penzel T., Peter J. H., Voigt K. Correlated and uncorrelated regions in heart-rate fluctuations during sleep // *Physical Review Letters*. -2000. -V. 85. -P. 3736-9.
50. 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 variability сердечного ритма при использовании различных электрокардиографических систем // *Вестник аритмологии*. -2001. - Т. 24 –С. 65-87.
51. Appel M.L., Berger R.D., Saul J.P., Smith J.P., Cohen R.J. Beat to Beat Variability in Cardiovascular Variables: Noise or Music? // *Journal of the American College of Cardiology* -1989. –V. 14. –P. 1139-18.
52. Berntson G.G., Bigger J.T., Eckberg D.L., Grossman P., Kaufmann P.G., Malik M., Nagaraja H.M., Porges S.W., Saul J.P., Stone P.H, Van der Molen M.W. Heart rate variability: origins, methods, and interpretive caveats // *Psychophysiology*. -1997. –V. 34. –P. 623–648.
53. Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use // Task Force of the European Society of Cardiology the North American Society of Pacing Electrophysiology. *Circulation*. -1996. –V. 93. –P. 1043-1065.
54. Флейшман А.Н. Медленные колебания гемодинамики. Теория, практическое применение в клинической медицине / Новосибирск: “Наука”, 1999. -543 с.
55. Пристром М.С. Артериальная гипертензия у пожилых : особенности терапии и реабилитации / Пристром М.С., Пристром С.Л., Сушинский В.Э. – Минск: Беларус. навука, 2012. –267 с. ISBN 978-985-08-1428-9.

56. Jani B., Rajkumar C. Ageing and vascular ageing // *Postgrad Med J.* -2006. -V. 82(968). -P. 357–362.
57. Jones P.P., Shapiro L.F., Keisling G.A., Jordan J., Shannon J.R., Quaipe R.A., Seals D.R. Altered autonomic support of arterial blood pressure with age in healthy men // *Circulation.* -2001. -V. 104. -P. 2424-2429.
58. Song J.G., Hwang G.S., Lee E.H., Leem J.G., Lee C., Park P.H., Shin J.W. Effects of bilateral stellate ganglion block on autonomic cardiovascular regulation // *Circulation.* -2009. -V. 73. -P. 1909-1913.
59. Warner H.R., Gardner R.M., Toronto A.F. Computer-based monitoring of cardiovascular functions in postoperative patients // *Circulation.* -1968. -V. 37. -P. 168-74.
60. Анищенко В.С., Астахов В.В., Вадивасова Т.Е. Регулярные и хаотические автоколебания. Синхронизация и влияние флуктуаций / Учебник-монография. М.: Изд-во "Интеллект", 2009. -312 с.
61. Hramov A.E., Koronovskii A.A., Ponomarenko V.I., Prokhorov M.D. Detection of synchronization from univariate data using wavelet transform // *Physical Review E.* -2007. -V. 75. -P. 056207.
62. Hramov A.E., Koronovsky A.A., Ponomarenko V.I., Prokhorov M.D. Detecting synchronization of self-sustained oscillators by external driving with varying frequency // *Physical Review E.* -2006. -V. 73. -P. 026208.
63. Katz A.M. Ernest Henry Starling, His Predecessors, and the “Law of the Heart” // *Circulation.* -2002. -V. 106. -P. 2986-2992.
64. de Simone G., Devereux R.B., Daniels S.R., Mureddu G.-F., Roman M.J., Kimball T.R., Greco R., Witt S., Contaldo F. Stroke Volume and Cardiac Output in Normotensive Children and Adults. Assessment of Relations With Body Size and Impact of Overweight // *Circulation.* -1997. -V. 95. -P. 1837-1843.

65. Alderman E.L., Branzi A., Sanders W., Brown B.W., Harrison D.C. Evaluation of the pulse-contour method of determining stroke volume in man // *Circulation*. -1972. -V. 46(3). -P. 546-58.
66. Imholz B.P., Settels J.J., van der Meiracker A.H., Wesseling K.H., Wieling W. Non-invasive continuous finger blood pressure measurement during orthostatic stress compared to intra-arterial pressure // *Cardiovasc Res*. - 1990. -V. 24(3). -P. 214-21.
67. Bos W.J., Imholz B.P., van Goudoever J., Wesseling K.H., van Montfrans G.A. The reliability of noninvasive continuous finger blood pressure measurement in patients with both hypertension and vascular disease // *Am J Hypertens*. -1992. -V. 5(8). -P. 529-35.
68. Prokhorov M.D., Ponomarenko V.I., Gridnev V.I., Bodrov M.B., Bespyatov A.B. Synchronization between main rhythmic processes in the human cardiovascular system // *Physical Review E*. -2003. -V. 68. – P. 041913.
69. Bespyatov A.B., Bodrov M.B., Gridnev V.I., Ponomarenko V.I., Prokhorov M.D. Experimental Observation of Synchronization Between Rhythms of Cardiovascular System // *Nonlinear Phenomena in Complex Systems*. -2003. -V. 6. -No. 4. -P.885-893.
70. Theiler J., Eubank S., Longtin A., Galdrikian B., Farmer J.D. Testing for nonlinearity in time series: the method of surrogate data // *Physica D*. - 1992. -V. 58. -P. 77-94.
71. Schreiber T., Schmitz A. Improved Surrogate Data for Nonlinearity Tests // *Phys. Rev. Lett*. -1996. –V. 77. –No. 4. –P. 635–638.
72. Savitzky A., Golay M.J.E. Smoothing and Differentiation of Data by Simplified Least Squares Procedures // *Analytical Chemistry*. -1964. -V. 36(8). -P. 1627–39.

73. Jean S., Yves T., Jules D. Smoothing and differentiation of data by simplified least square procedure // *Analytical Chemistry*. -1972. -V. 44(11). -P. 1906–9.
74. Enders W. *Applied Econometric Time Series*, 3rd Edition // New York: Wiley, 2010. -544 p. ISBN: 978-0-470-57425-6

Часть 2. Реконструкция параметров модельных уравнений систем регуляции кровообращения

Предложенная в работе оригинальная методика реконструкции параметров генератора с запаздыванием, функционирующего в периодических режимах, сопоставляется с другими известными подходами на примере анализа временных реализаций модели системы биологической природы в присутствии динамических и измерительных шумов. Показаны ее преимущества при анализе данных, подверженных воздействию измерительных шумов.

2.1. Введение

Автогенераторы с запаздывающими обратными связями широко распространены среди радиофизических и оптических систем [1-2]. Моделями в виде дифференциальных уравнений с запаздывающим аргументом описываются многие натурные объекты. Особую роль системы с запаздыванием играют, например, при моделировании многих объектов биологической природы [3-4].

Знание о структуре изучаемого объекта, формализованное в виде математической модели, открывает перед исследователем целый ряд возможностей, позволяя прогнозировать поведение системы во времени и при изменении управляющих параметров [5]. Также наличие информации о структуре модельного уравнения позволяет решать задачу реконструкции параметров исследуемой системы по ее временным реализациям, что зачастую помогает избежать прямых инвазивных измерений часто невозможных или связанных с финансовыми или этическими проблемами. Поэтому, разработка таких подходов имеет

особое значение для получения фундаментальных знаний о живых объектах и для решения прикладных задач медицинской диагностики.

Однако задача восстановления параметров по их реализациям осложнена тем, что универсального метода реконструкции, позволяющего производить динамическую реконструкцию любых систем по их реализациям, не существует. Как правило, на успешное решение этой задачи можно рассчитывать в случае использования методов, ориентированных на узкие классы систем и учитывающих особенности структуры конкретных объектов, формализованных в их математических моделях.

Задача реконструкции практически важных систем биологического происхождения часто сопряжена с дополнительными трудностями, обусловленными периодической динамикой многих таких систем. В этом случае реконструкция параметров осложнена простотой их колебательных режимов, несущих малое количество информации об исследуемой системе. В таких ситуациях методы реконструкции, хорошо зарекомендовавшие себя при анализе хаотических систем [6], оказываются неприменимыми или имеют узкие границы применимости. Также в рамках натуральных экспериментов исследователи неизбежно имеют дело с реализациями искаженными шумами различной природы.

Данная работа посвящена изучению границ применимости известных ранее и предложенного нами оригинального метода реконструкции параметров систем с запаздыванием периодических временным рядам в присутствии шумов. В качестве объекта исследования выбрана система барорефлекторной регуляции среднего артериального давления, имеющая значение в физиологии и медицине [3].

2.2. Методы реконструкции

В работе рассматривались методы, ориентированные на восстановление параметров 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 . Как правило, небольшие ошибки при оценке τ_0 приводят к резкому росту погрешности при последующей оценке остальных параметров системы [7]. Поэтому, в данной работе мы использовали точность оценки времени запаздывания в качестве критерия работоспособности сопоставляемых подходов, считая допустимой ошибку в одну единицу дискретного времени. Если τ_0 восстановлено точно, то прочие параметры могут быть реконструированы с помощью метода, предложенного в данной работе.

В рамках исследования сопоставлялись следующие пять методов: оригинальная методика, основанная на использовании дополнительной системы с синхронным откликом [8], оценка автокорреляционной функции (АКФ), построение статистики распределения экстремумов - $N(\tau)$ [6], подсчет информационной энтропии - $I(\tau)$ [9], расчет филл-фактора траектории системы в трехмерном пространстве - $V(\tau)$ [10], оценка меры гладкости проекции траектории системы в двумерное пространство - $L(\tau, \varepsilon)$ [11].

Предложенный нами метод восстановления времени задержки основан на использовании дополнительной системы с синхронным откликом. Временной ряд $x(t)$ исследуемой системы подается на вход вспомогательной системы, имеющей структуру аналогичную исследуемой,

но с петлей обратной связи, разорванной вычитателем. На выходе вычитателя присутствует разность сигналов $z(t) = x(t) - v(t)$, где $v(t)$ — сигнал на выходе инерционного элемента вспомогательной системы. Если параметры вспомогательной системы идентичны параметрам исследуемой, то дисперсия D разностного сигнала $z(t)$ будет определяться только шумами и будет равна 0 в отсутствии шума. Если параметры отличаются, то дисперсия $z(t)$ будет велика. Подобный подход использовался, например, при построении хаотической системы скрытой передачи информации, предложенной в работе [12].

Для решения задачи реконструкции нелинейная функция f параметризуется с набором параметров \vec{a} . Параметры \vec{a} , τ и ε находятся путем минимизации целевой функции – дисперсии $D(\tau; \varepsilon; \vec{a})$ сигнала на выходе вычитателя вспомогательной системы.

2.3. 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:

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

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 $\tau=3.6$ с и $\varepsilon=2$ с (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 с. Реализации и спектры мощности модельной системы представлены на рис. 2.1.

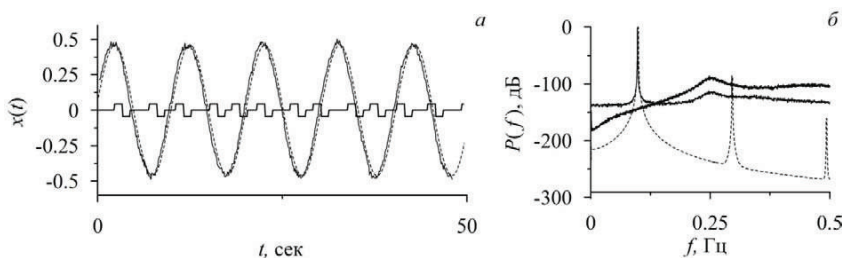


Рис. 2.1. (а) - Временные реализации, (б) - спектры мощности. Пунктир - исследуемая система (1) в отсутствии шумов; тонкие линии - 10% динамический и 4% измерительный шум; жирные линии - реализация 10% динамического шума.

Изучение реальных систем всегда осложнено наличием динамических и измерительных шумов. Поэтому в ходе численного моделирования мы исследовали работоспособность рассматриваемых методов реконструкции в присутствии измерительного и динамического шумов различной интенсивности. Статистический анализ результатов включал обработку 100 реализаций при каждом фиксированном значении интенсивности шумов. Интенсивность добавленного шума в данной работе представляется как отношение среднеквадратичных отклонений случайного процесса и автономной системы, выраженное в процентах.

Важно отметить, что, в отличие от измерительных шумов, широкополосное шумовое воздействие на динамику системы в некоторых

случаях может облегчить реконструкцию параметров, сталкивая траекторию с аттрактора. Такие режимы несут больше информации о системе, чем периодические. Случайный процесс $y(t)$ воздействовал на динамику системы следующим образом:

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

Случайный процесс $y(t)$ представлял собой последовательность биполярных прямоугольных импульсов длительностью 2 с, причем мгновенный период менялся случайным образом в интервале от 3 с до 5 с. Такие параметры воздействующего сигнала соответствуют физиологическим тестам с вынужденным дыханием или механической стимуляцией групп каротидных барорецепторов [13]. В ходе проведенных исследований использовались и другие типы воздействия: гармонический сигнал, периодическая последовательность импульсов, белый шум. Однако использование именно случайной последовательности биполярных прямоугольных импульсов с невысокой скважностью оказалось наиболее эффективным для восстановления времени запаздывания системы (3).

2.4. Результаты численного моделирования

Работоспособность методов, сопоставлялась в ходе применения для реконструкции параметров автономной системы барорегуляции, системы, находящейся под воздействием случайной последовательностью импульсов, а также в присутствии измерительных шумов. Для анализа использовались реализации длиной 36000 значений (360 характерных периодов), что соответствует записи длиной в 1 час и фактически является пределом возможностей при постановке эксперимента *in vivo*.

Результаты реконструкции τ_0 , полученные для системы в отсутствии шумов, и под воздействием 10% и 50% динамических шумов,

представлены на рис. 2.2. Методы, основанные на построении АКФ, расчете статистики распределения экстремумов $N(\tau)$ и оценке информационной энтропии $I(\tau)$ оказываются неработоспособными, демонстрируя, экстремумы графиков на времени близком к половине характерного периода. Методика, основанная на расчете филл-фактора $V(\tau)$, позволяет верно восстановить время запаздывания с вероятностью 0.99 при наличии динамического шума интенсивностью 5-50%. Результаты численного моделирования показали, что метод груб к выбранному размеру свободного параметра – размеру грани куба δ при $\delta < 0.007$. При расчетах использовалось фиксированное значение $\delta = 0.0035$.

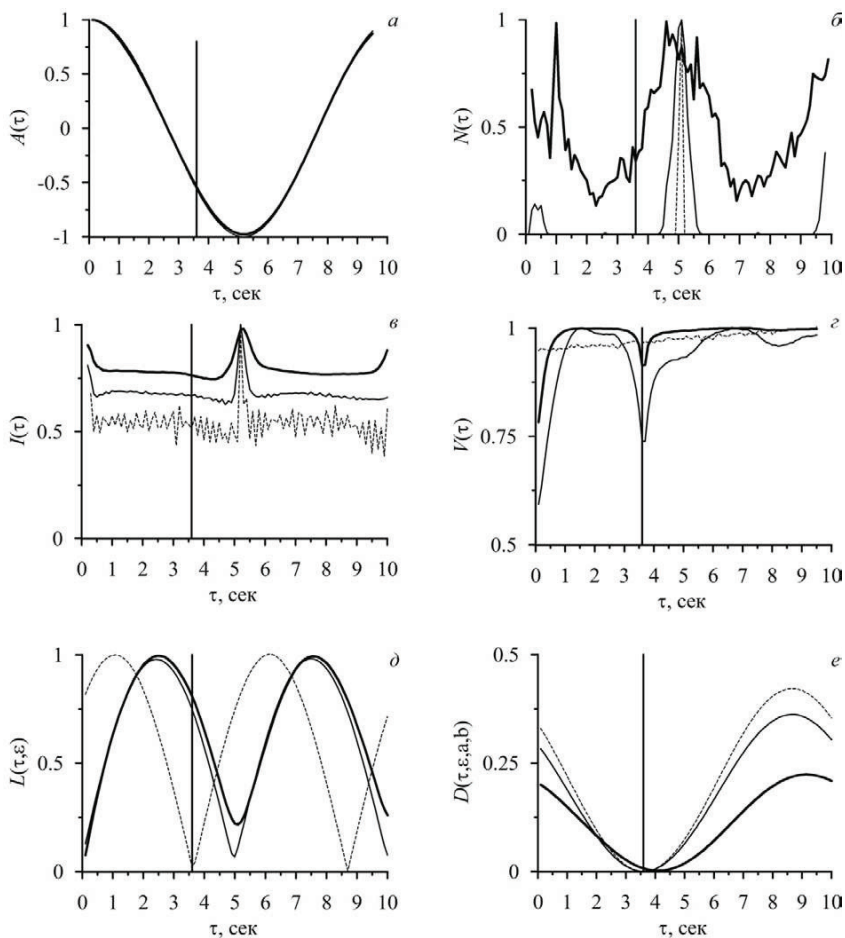


Рис. 2.2. Восстановление τ_0 с помощью: (а) – АКФ; (б) – $N(\tau)$; (в) – $I(\tau)$; (г) – $I(\tau)$; (д) – $L(\tau, \epsilon)$; (е) – вспомогательной системы. Пунктир – без шума. В присутствии динамического шума 10% – тонкие линии, 50% – жирные линии. Вертикальная линия – $\tau_0 = 3.6$ с.

Метод, основанный на оценке меры гладкости $L(\tau, \varepsilon)$, позволяет точно восстановить время задержки только в отсутствии шумов, хотя в этом случае достаточно реализаций длиной в 10 характерных периодов. Предложенный нами подход, основанный на использовании вспомогательной системы, позволяет верно восстанавливать время запаздывания при наличии динамического шума 0-10% с вероятностью 0.99. Метод построения статистики распределения экстремумов начинает демонстрировать локальный минимум на верном времени запаздывания при уровне динамических шумов от 75%, однако, при дальнейшем увеличении уровня внешнего воздействия минимум не становится абсолютным, даже при увеличении длины реализации до 10000 характерных периодов.

Как правило, при анализе экспериментальных данных временные реализации содержат измерительные шумы. На рис. 2.3 представлены результаты восстановления времени запаздывания в присутствии как динамического, так и измерительного шума. Оказывается, что при наличии даже 1% измерительного шума методы, основанные на расчете $V(\tau)$ и $L(\tau, \varepsilon)$ позволяют верно определять время запаздывания с вероятностью не выше 0.5, при любых уровнях динамического шума. Метод, основанный на использовании вспомогательной системы с синхронным откликом, показал лучшую среди всех сопоставляемых подходов устойчивость к измерительным шумам, позволяя с вероятностью 0.99 верно определять τ_0 при наличии одновременно динамического шума до 10% и измерительного до 4%.

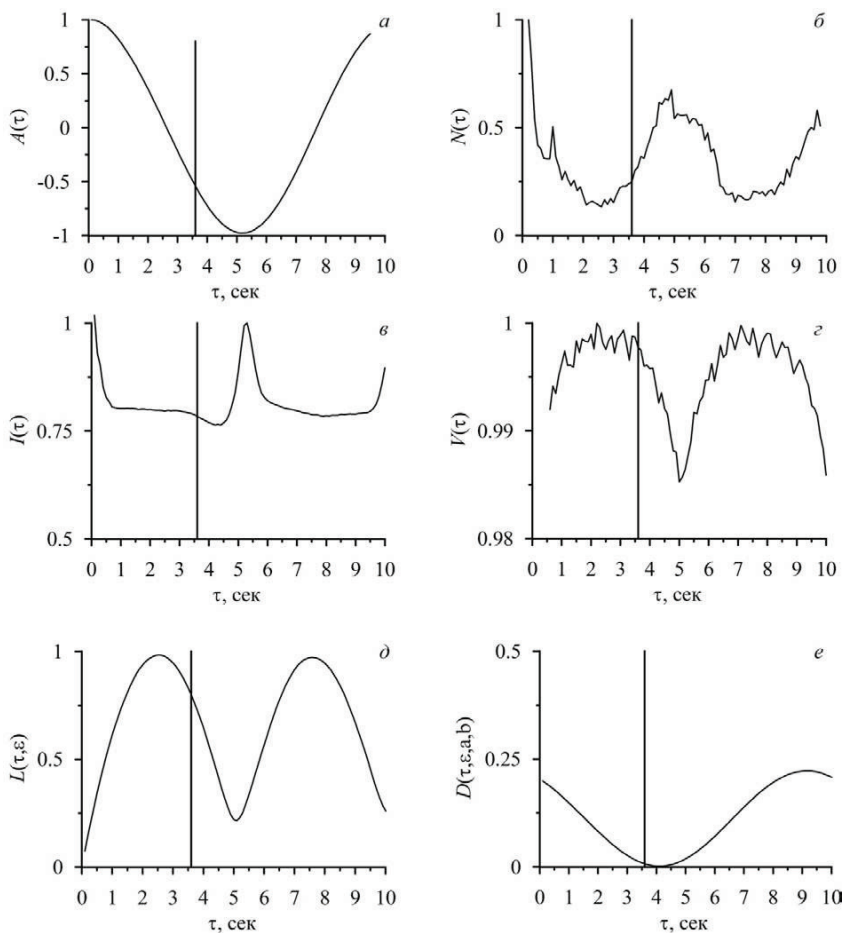


Рис. 2.3. Восстановление τ_0 в присутствии 4% измерительного и 10% динамического шума с помощью: (а) – АКФ; (б) – $N(\tau)$; (в) – $I(\tau)$; (г) – $V(\tau)$; (д) – $L(\tau, \epsilon)$; (е) – вспомогательной системы. Вертикальная линия – $\tau_0=3.6$ с.

Для восстановления инерционности ε и нелинейной функции f использовался предложенный нами метод, а также подход, основанный на оценке гладкости проекции $L(\tau, \varepsilon)$. При реализации метода, основанного на использовании вспомогательной системы, нелинейная функция параметризовалась в виде:

$$f(t) = a_0 \tanh(b_0 t), \quad (4)$$

где a_0 и b_0 – параметры. Такая аппроксимация позволяет точно описать функцию сигмоидальной формы (2), используя всего 2 свободных параметра.

При определении параметров τ и ε шаг составлял 0.1. В отсутствии шумов восстановление параметров системы (1) оказывается возможным с использованием обоих методов (рис. 2.4а,б, пунктирная линия). Результат аппроксимации методом наименьших квадратов функцией (4) восстановленной в табличном виде нелинейной функции при этих значениях параметров дает $a=-1.65$, $b=1.00$. Такие значения a и b совпадают с результатом непосредственной аппроксимации зависимости (2) функцией (4) методом наименьших квадратов.

Анализ незашумленной реализации методом вспомогательной системы также позволяет точно восстановить значения: $\tau=3.6$ с и $\varepsilon=2.0$ с. Восстановленные параметры нелинейной функции: $a=-2.3$, $b=0.6$.

При наличии 10% динамического и 4% измерительного шума метод вспомогательной системы позволяет получить значения параметров: $\tau=3.6$ с, $\varepsilon=2.0$ с, $a=-1.4$, $b=1.2$ (рис. 2.4а, тонкая линия). При таких уровнях шума метод, основанный на расчете $L(\tau, \varepsilon)$ не позволяет восстановить время запаздывания, что приводит к резкому росту ошибки при определении прочих параметров. Однако если время запаздывание предварительно определить с помощью метода вспомогательной системы или расчета филл-фактора, то оценка гладкости проекции при

фиксированном $\tau=3.6$ с дает: $\varepsilon=1.3$ с, $a=-1.2$, $b=1.1$ (рис. 2.4б, тонкая линия).

При уровне динамического шума в 50% в отсутствии измерительного эти методы не позволяют восстановить время задержки, поэтому для обоих методов использовалось предварительно определенное методом расчета филл-фактора значение $\tau=3.6$ с. Восстановление параметров с использование метода вспомогательной системы в этом случае дает: $\varepsilon=2.0$ с, $a=-1.4$, $b=1.2$ (рис. 2.4а, жирная линия). Методика, основанная на минимизации $L(\tau, \varepsilon)$ позволяет получить: $\varepsilon=1.5$ с, $a=-1.0$, $b=1.5$ (рис. 2.4б, жирная линия).

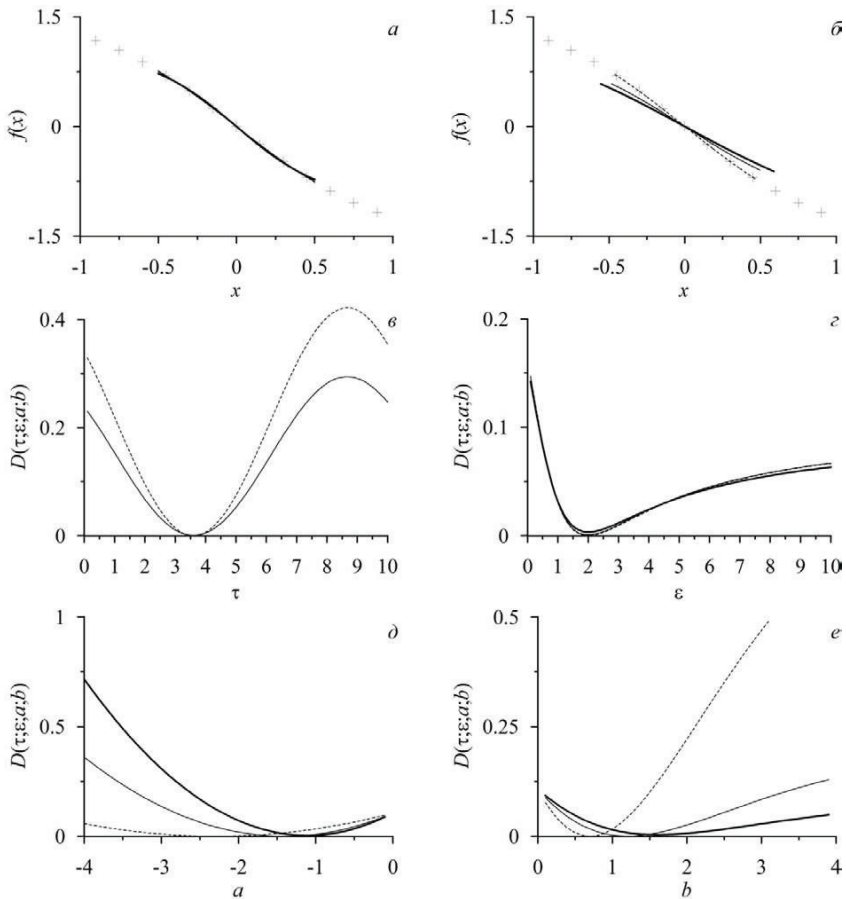


Рис. 2.4. Результаты реконструкции функции (2) с помощью: (а) - вспомогательной системы; (б) - $L(\tau, \varepsilon)$. Пунктир - в отсутствии шумов. В присутствии шумов: тонкая линия - 4% измерительного и 10% динамического, жирная линия - 50% динамического шума. Кресты - функция (2).

2.5. Заключение

В работе выявлялись возможности и исследовались границы применимости предложенного нами подхода и нескольких известных методов реконструкции параметров периодических генераторов с запаздывающей обратной связью, описываемых модельным уравнением (1). Сопоставление методов проводилось в ходе анализа периодических временных реализаций модельной системы барорефлекторной регуляции среднего артериального давления [3], в том числе, в присутствии динамических и измерительных шумов разной интенсивности.

Было показано, что методы, основанные на оценке автокорреляционной функции, информационной энтропии и статистики распределения экстремумов оказались неприменимы для оценки времени запаздывания периодического генератора с запаздыванием.

Предложенный нами метод, использующий вспомогательную систему с синхронным откликом, демонстрирует при определении τ наилучшую устойчивость к измерительным шумам.

Метод, основанный на расчете филл-фактора позволяет восстанавливать запаздывание в наиболее широком диапазоне динамических шумов, уступая предложенному нами подходу по устойчивости к измерительным шумам.

Методика определения степени гладкости проекции траектории системы оказалась наименее требовательной к длине реализации в отсутствие шумов, но продемонстрировала высокую чувствительность к шумам различной природы.

Было также показано, что при наличии шумов восстановить значение параметра инерционности ε и нелинейную функцию можно только с помощью предложенного нами подхода, основанного на использовании вспомогательной системы. При высоких уровнях

динамического шума целесообразно предварительно произвести оценку т методом подсчета филл-фактора.

2.6. Список литературы

1. *Ikeda K.* // Opt. Commun. 1979. V. 30. P. 257.
2. *Lang R., Kobayashi K.* // IEEE J. Quantum Electron. 1980. V. 16. P. 347.
3. *Ringwood J.V., Malpas S.C.* // American Physiol. 2001. V. 280. P. 1105.
4. *Mackey M.C., Glass L.* // Science. 1977. V. 197. P. 287.
5. *Безручко Б.П., Пономаренко В.И., Прохоров М.Д. и др.* // УФН. 2008. Т. 178. В. 3. С. 323.
6. *Безручко Б.П., Смирнов Д.А.* Математическое моделирование и хаотические временные ряды. Саратов: ГосУНЦ "Колледж", 2005.
7. *Bezruchko B.P., Karavaev A.S., Ponomarenko V.I., Prokhorov M.D.* // Physical Review E. 2001. V. 64. 056216
8. *Prokhorov M.D., Ponomarenko V.I., Karavaev A.S., Bezruchko B.P.* // Physica D. 2005. V. 203. P. 209.
9. *Tian Y.-C., Gao F.* // Physica D. 1997. V. 108. P. 113.
10. *Bunner M.J., Meyer Th., Kittel A., Parisi J.* // Phys. Rev. E. 1997. V. 56. P. 5083.
11. *Bunner M.J., Popp M., Meyer Th. et al.* // Phys. Rev. E. 1996. V. 54. P. 3082.
12. *Караваяев А.С., Кульминский Д.Д., Пономаренко В.И., Прохоров М.Д.* // Письма в ЖТФ. 2015. Т. 41, №. 1. С. 3.
13. *Караваяев А.С., Киселев А.Р., Гриднев В.И. и др.* // Физиология человека. 2013. Т. 39. №. 4. С. 93.

**More
Books!** 



yes
I want morebooks!

Покупайте Ваши книги быстро и без посредников он-лайн - в одном из самых быстрорастущих книжных он-лайн магазинов!
Мы используем экологически безопасную технологию "Печать-на-Заказ".

Покупайте Ваши книги на
www.morebooks.de

Buy your books fast and straightforward online - at one of the world's fastest growing online book stores! Environmentally sound due to Print-on-Demand technologies.

Buy your books online at
www.morebooks.de

SIA OmniScriptum Publishing
Brivibas gatve 1 97
LV-103 9 Riga, Latvia
Telefax: +371 68620455

info@omniscrptum.com
www.omniscrptum.com

OMNIscriptum 