

Р.Д. Григорян, О.І. Юрчак, А.Г. Дегода, Т.В. Людовик

ПРОГРАМНА ТЕХНОЛОГІЯ ДЛЯ ПІДТРИМКИ ПРОЦЕДУР НАЛАШТУВАННЯ КІЛЬКІСНИХ МОДЕЛЕЙ ГЕМОДИНАМІКИ ЛЮДИНИ

Математичне моделювання та спеціалізовані програмні симулятори (СПС), які засновані на кількісних моделях, є сучасними інструментами дослідження, що розширюють можливості вивчення фізіології людини. Однак більшість моделей з зосередженими параметрами (МЗП) серцево-судинної системи (ССС) не включають складних механізмів, що забезпечують загальний контроль кровообігу людини. Щоб заповнити цю прогалину, ми запропонували три спеціальні моделі та моделювальну концепцію для їх функціональної інтеграції. Для забезпечення ефективних процедур налаштування МЗП пропонується спеціальне програмне забезпечення, що містить автономні модулі для розв'язування рівнянь кожної моделі в відомих умовах вхідних навантажень. Враховуючи три основні блоки моделей ССС, програма забезпечує кількісні процедури їх налаштування. Завдяки СПС розробник моделі може вручну встановлювати значення 92 параметрів 23 відсіків ССС та константи чутливості кожного фізіологічного механізму. Спеціальні інструменти налаштування дозволяють розробнику моделі імітувати певну кількість тестів і будувати графіки гемодинамічних реакцій на обраний тест.

Ключові слова: серцево-судинна система, моделювання, програмні технології, симулятор.

Вступ

Кількісні математичні моделі і спеціалізовані програмні комплекси для комп'ютерних симуляцій фізіологічних функцій і систем людини давно вже використовуються в учбових процесах та в дослідженнях [1, 2]. В останньому випадку одним з важливих аспектів симуляцій є отримання додаткової інформації про об'єкт, що моделюється. Така інформація дає новий поштовх удосконаленню існуючих концепцій біології та медицини. Саме в цьому напрямку йдуть наші розробки [3–6]. За останні роки основним об'єктом моделювання була серцево-судинна система (ССС) з урахуванням усіх відомих фізіологічних механізмів, що так чи інакше впливають на її стан та модулюють гемодинаміку [6–9].

Розроблення комп'ютерного симулятора (спеціальної автономної програми) ССС є комплексною науково-технічною проблемою, яка містить шість розділів: 1) вибір і обґрунтування фізіологічної концепції; 2) створення інформаційної моделі обраної концепції; 3) створення математичних моделей обраної концепції; 4) розроблення алгоритмів та програм для чисельного вирішення систем рівнянь моделі; 5) розроблення інтерфейсу для ефективної процедури налаштування значень констант

моделей; 6) розроблення інтерфейсу користувача для забезпечення тестування симулятора та для інтерактивних взаємодій користувача з симулятором з метою проведення комп'ютерних імітаційних експериментів та досліджень. Три етапи розробок вже пройдено та опубліковано [7–9].

Публікація має за мету ознайомити читачів з проблемами, які були вирішені при створенні спеціалізованого інтерфейсу для налаштування базових математичних моделей.

Корисна інформація про об'єкт моделювання

Як транспортна система ССС людини – це загальний ефектор, за допомогою якого організм вирішує основні проблеми життєзабезпечення клітин в умовах широких змін темпів обміну речовин (метаболізму). Для забезпечення фізіологічних значень току крові мають бути спеціальні ендогенні механізми (їх звуть *регуляторами гемодинаміки*), які адаптують насосну функцію серця, тиск крові в артеріях та провідність регіональних судин до актуальних потреб клітин. Певна кількість таких механізмів фізіологам відома. Питання у тому, чи є кожний механізм, збережений

еволюцією, обов'язково самостійним і корисним фізіологічним регулятором. Відомо, що декілька з таких механізмів іноді грають роль провокаторів певних патологій (наприклад, артеріальної гіпертонії [10, 11]). Проблема в тому, що ні існуючі методи реєстрації біометричних даних людини, ні інвазійні фізіологічні експерименти на тваринах не дозволяють однозначно визначити призначення окремого ендogenous механізму. Є підстави вважати, що окремі біохімічні або фізіологічні механізми є скоріше лише такими еволюційними нагромадженнями, користь від яких умовна. Математичне моделювання та спеціальні комп'ютерні симулятори можуть вносити свою лепту в з'ясування цих проблем. Але майже усі відомі моделі (наприклад, [1, 3–5]) описують лише частину механізмів, що модулюють гемодинаміку. Для заповнення цієї прогалини нами розробляється комплексний підхід до моделювання гемодинаміки людини. Вже розроблено три автономні моделі. Модель [7] описує гемодинаміку в ССС, яка не має впливів ззовні та враховує лише саморегуляцію серця та судин в умовах стабільного обсягу крові в ССС. Модель [8] враховує вплив основних короткострокових механізмів на гемодинаміку. Модель [9] описує адитивні довгострокові гемодинамічні ефекти основних нейрогормональних механізмів. Ці три моделі, що містять різні аспекти кровообігу людини з урахуванням певних екзогенних або ендogenous дозованих впливів на стан ССС, формують основу для створення спеціалізованого програмного симулятора (СПС). Але на цьому шляху є дві проблеми – кінцева та етапна. Кінцева проблема полягає у тому, щоб забезпечити користувача зручним інтерфейсом, за допомогою якого можна обирати та реалізовувати сценарії комп'ютерних симуляцій реагування ССС на ендogenous або екзогенні подразники, а також оформляти результати в зручному для аналізу вигляді. Етапна проблема полягає у тому, що кожна модель має багато параметрів, числові значення яких невідомі. Для їх з'ясування треба проводити багато допоміжних розрахунків. Фактично йдеться про налаштування оптимального набору констант моделей. Саме для ефективного

вирішення цієї проблеми потрібно створити певні допоміжні програми.

Концепція моделювання та необхідність налаштувань моделей

Є базова модель ССС, значення параметрів та змінних якої відповідають середньому чоловіку зростом 175 см і масою тіла 75 кг. Загальний об'єм крові розраховується як 7 % від маси тіла. Кожна ділянка ССС розташована на певній дистанції (у сидячому положенні вони зменшуються на довжину стегон) від стоп. Ці показники служать для розрахунків гідростатичних тисків крові у різних позах людини.

Базою для розрахунків локальних характеристик гемодинаміки в кожній з 21 ділянки судин служать середні значення тисків крові в дузі аорти $P_A(t)$, в порожнистих венах $P_V(t)$, середній сталий потік крові $Q(t)$ та загальний периферичний опір судин $R(t)$ при $t = 0$:

$$P_A(0) \approx P_{Ad}(0) + (P_{Ac}(0) - P_{Ad}(0))/3.$$

де P_{Ad} і P_{Ac} це діастолічний та систолічний піки артеріального тиску. В нормі прийнято $R(0) = 1$, $P_A(0) = 94$ мм рт. ст., $Q(0) = 90$ мл/сек, тому

$$P_V(0) = P_A(0) - R(0) \cdot Q(0) = 4.$$

Початкові значення тисків у кожній ділянці артерій або вен встановлено з урахуванням відомих даних літератури про регіональні розподіли потоків та об'ємів крові в стані спокою. Далі правила встановлення констант моделей не формалізовано, вони є результатом досвіду створення багатьох версій кількісних моделей гемодинаміки здорової людини.

Фактично, цей досвід підказує певні процедури індивідуалізації базової моделі ССС. В нашому випадку персональні налаштування стосуються майже 250 характеристик модельованої ССС; в даній статті цей аспект не розглядатимемо.

Концептуальна схема комплексної моделі гемодинаміки побудована таким

чином, що передбачаються дослідження як саморегуляторних характеристик некерованої ССС (вона є об'єктом регулювання), так і гемодинамічних ефектів вмикання певного набору регуляторів (рис. 1).

Некерована та керована моделі

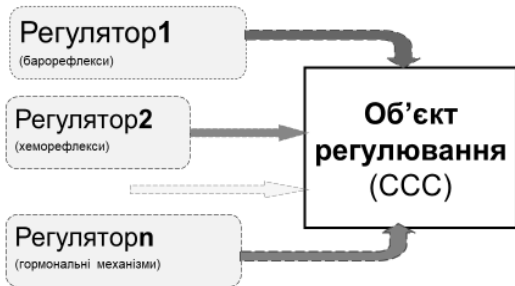


Рис. 1. Схема комплексної моделі гемодинаміки з урахуванням динамічних ефектів багатьох фізіологічних механізмів (регуляторів). За відсутності регуляторів функціонує некерована ССС (об'єкт регулювання)

Базова модель об'єкта регулювання [6] нещодавно була модифікована таким чином, що вже можна симулювати вплив пози людини на гемодинаміку. Ця додаткова опція з'явилася завдяки включенню в формулу розрахунків току крові $q_{ij}(t)$ гідростатичного тиску крові. Отже, між суміжними ділянками судин $q_{ij}(t)$ розраховується як

$$q_{ij}(t) = (P_i(t) - P_j(t) + 0,735 \cdot \Delta h_{ij}) / R_{ij}(t),$$

де P – тиск крові, R – гідравлічний опір, а Δh_{ij} – різниця висот ділянок. Δh_{ij} залежить від пози людини: в лежачому положенні $\Delta h_{ij} = 0$, в сидячому або стоячому – задано фіксовані числа.

Блок-схема моделі ССС показана на рис. 2.

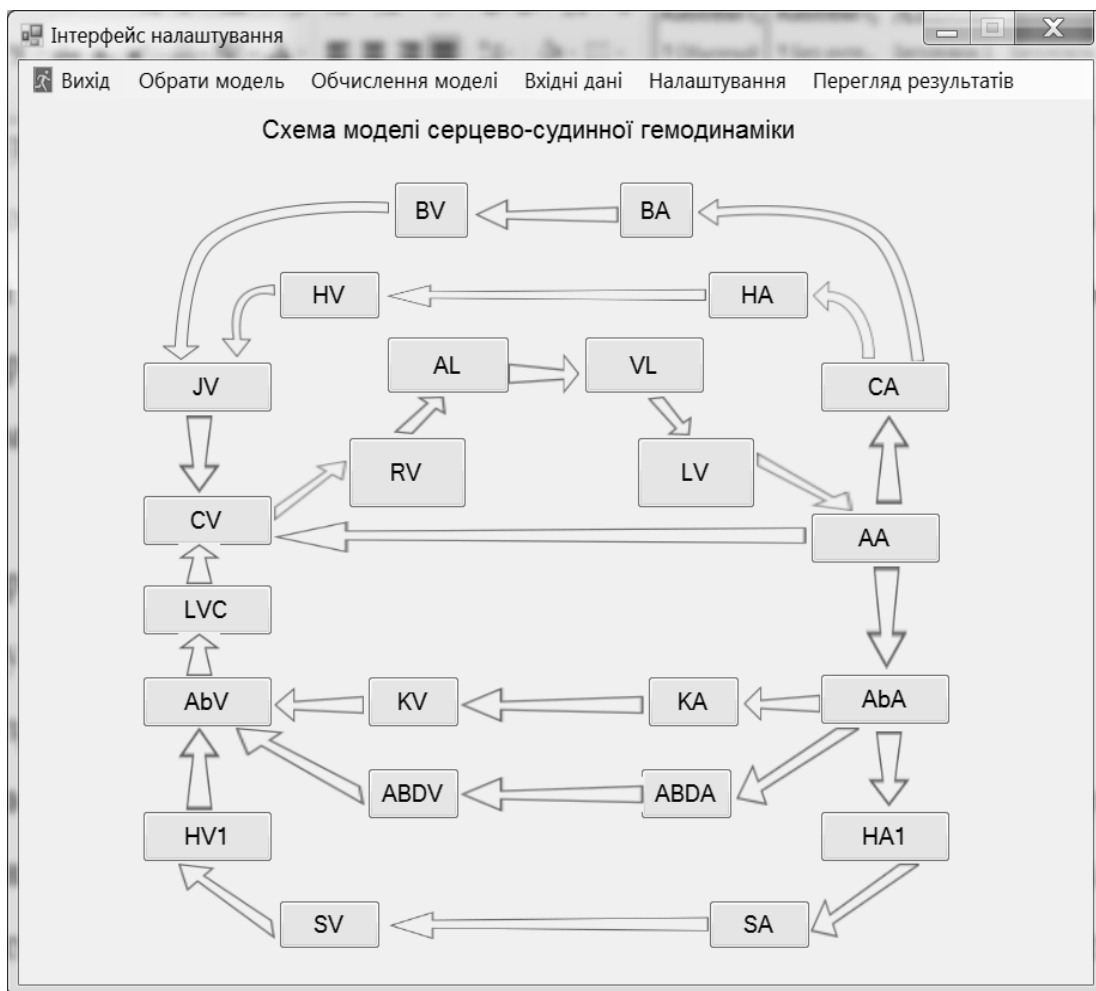


Рис. 2. Схема представлення ССС в моделі у вигляді двох шлуночків серця (RA, RV), 21 ділянки судин із зосередженими параметрами та з'єднаннями між ними

Відомості про програму

Програмний комплекс забезпечення налаштування моделі ССС розроблений з використанням інтегрального середовища розробок (IDE) Microsoft Visual Studio 2019 Community на базі об'єктно-орієнтованої мови програмування С# (Сі Шарп) і платформи .NET.

Програмний комплекс розділений на три частини:

- інтерфейсна частина;
- розрахунковий блок;
- засоби збереження та візуалізації отриманих результатів.

Інтерфейсна частина. Основним вікном інтерфейсної частини, яке також містить меню керування роботою програміста з моделлю (рис. 2), є вікно, в якому зображено блок-схему моделі ССС.

Інтерфейс забезпечує:

- обрання типу моделі (нерегульована або регульована);
- введення та зміну вхідних значень параметрів для кожного фізіологічного вузла схеми моделі ССС (рис. 2);
- запуск розрахунку моделі;
- введення та зміну вхідних значень параметрів для кожного фізіологічного вузла схеми моделі ССС із зазначенням пози модельованої людини (лежить, сидить, стоїть);
- додаткові налаштування (експозиція, крок і т. д.);
- збереження та перегляд результатів розрахунку моделі.

Передбачено можливість запам'ятовування введених даних у рамках сеансу роботи. Результати можна записувати в файл для використання в наступних сеансах роботи.

Розрахунковий блок є універсальним для обох типів моделі (нерегульованої та регульованої) і реалізує обчислення в залежності від обраного типу моделі, що задається через інтерфейс. Розрахунок ведеться згідно з фізіологічними вузлами, зазначеними в блок-схемі ССС з окремим набором вхідних даних і параметрів для кожного вузла.

Розрахунковий блок реалізований в окремому незалежному класі і включає

множину методів, що реалізують обчислення за формулами, які лежать в основі моделі. Це забезпечує гнучкість в подальших модифікаціях моделі.

Результати обчислень запам'ятовуються в динамічних структурах даних, призначених для зберігання великої кількості обчислених параметрів моделі (мільйони), що дозволяє ефективно використовувати оперативну пам'ять.

Збереження отриманих результатів. Забезпечено можливість збереження отриманих результатів розрахунку моделі в текстовому файлі для подальшого аналізу. У зв'язку з великим обсягом обчислених даних передбачена їх фільтрація для збереження в файлі. Є можливість записувати потрібну кількість значень даних або загалом, або вибірково (діалогове вікно "Параметри для запису в файл").

Перегляд отриманих результатів. Основна форма перегляду отриманих результатів – це графіки. Допоміжна форма – запис числових значень змінних у файл – використовувалася для пошуку помилок у логіці або реалізації програмних модулів.

Передбачено п'ять вікон видачі графіків за допомогою меню "Перегляд результатів": "Центральна гемодинаміка", "Тиск та ЧСС", "Нервова діяльність", "Сумарні об'єми", "Кровотоки". В кожному вікні певна множина графіків, що візуалізують значення обчислених параметрів. Графіки будуються по 30 точкам на зазначеній шкалі часу з автоматичним масштабуванням по осі значень параметрів. У шапці вікна графіків вказується тип моделі та поза модельованої людини.

Проблеми налаштування моделей

Слід зазначити, що головна проблема налаштування базової моделі полягає у тому, що в кожній ділянці судин її природна нелінійна залежність тиску крові $P_i(t)$ від кількості крові $V_i(t)$, жорсткості $D_i(t)$ та ненапруженого об'єму $U_i(t)$ апроксимується за допомогою трьох лінійних ділянок вигляду:

$$P_i(t) = \begin{cases} (V_i(t) - U_i(t)) \cdot 5D_i(t), & V_i(t) < U_i(t) \\ (V_i(t) - U_i(t)) \cdot D_i(t), & U_i(t) \leq V_i(t) \leq 1, 4U_i(t) \\ 0, & 4D_i(t) + (V_i(t) - 1, 4U_i(t)) \cdot 3D_i(t), \\ & V_i(t) > 1, 4U_i(t). \end{cases}$$

Отже, в початковому стані кожна ділянка ССС має три автономні параметри $V_i(t)$, $U_i(t)$, $D_i(t)$ та додатковий параметр $R_i(t)$, який відповідає гідравлічному опору з'єднання суміжних ділянок. Процедура налаштування базової моделі для лежачої людини має мету знайти такий набір наведених параметрів, при якому $P_i(t)$ та потоки крові між ділянками будуть максимально наближеними до даних літератури. Окремо налаштовуються значення параметрів моделей насосної функції правого та лівого шлуночків серця. Загальний вигляд інтерфейсу налаштування в режимі, який забезпечує введення початкових значень параметрів моделі нерегульованої ССС, показано на рис. 3.

За допомогою екранної форми рис. 3 виконуються також додаткові перевірки

обраних параметрів судин. Індикатором адекватності (або неадекватності) обраних характеристик ССС є графіки, що відображають реакції гемодинаміки на встановленій набір параметрів. Відповідно до логіки розрахункового блоку програми та завдяки модельованим механізмам саморегуляції після запуску програми на розрахунки й до кінця заданого періоду експозиції має місце перерозподіл об'ємів крові між ділянками доти, поки в ССС не буде сталий режим гемодинаміки. Із завершенням розрахунків їх результати зберігаються в формах цифрових масивів та графіків. Останні згруповані у чотири групи та відображають більшість характеристик, за допомогою яких фізіолог-дослідник буде свої висновки відповідно до станів конкретних регуляторів.

Оскільки такі висновки мають цінність лише у порівнянні із аналогічними реакціями некерованої моделі, слід розглядати та аналізувати дані моделювання для різних версій моделі. На рис. 4–9 показано приклади симуляцій гемодинаміки людини на різних версіях моделі.

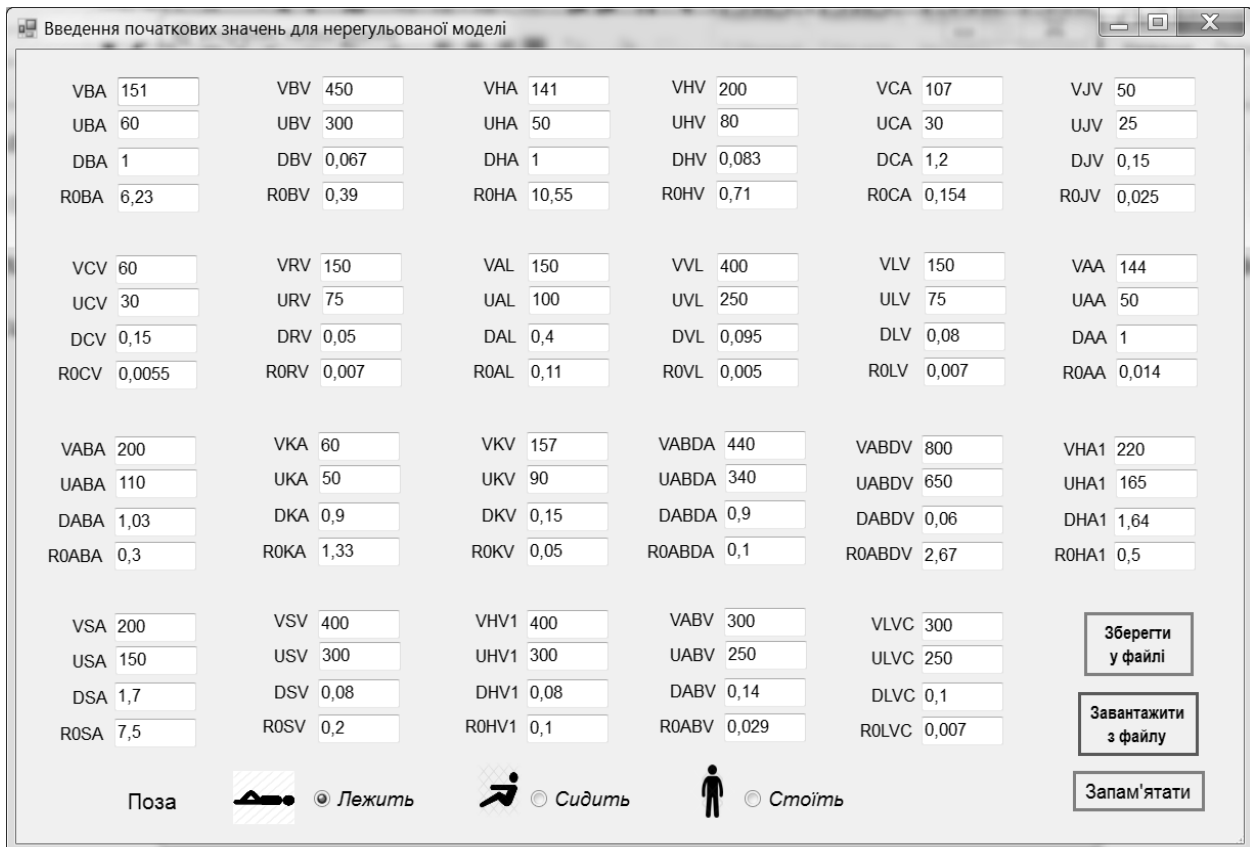


Рис. 3. Загальний вигляд інтерфейсу налаштування в режимі, який забезпечує введення початкових значень параметрів моделі нерегульованої ССС

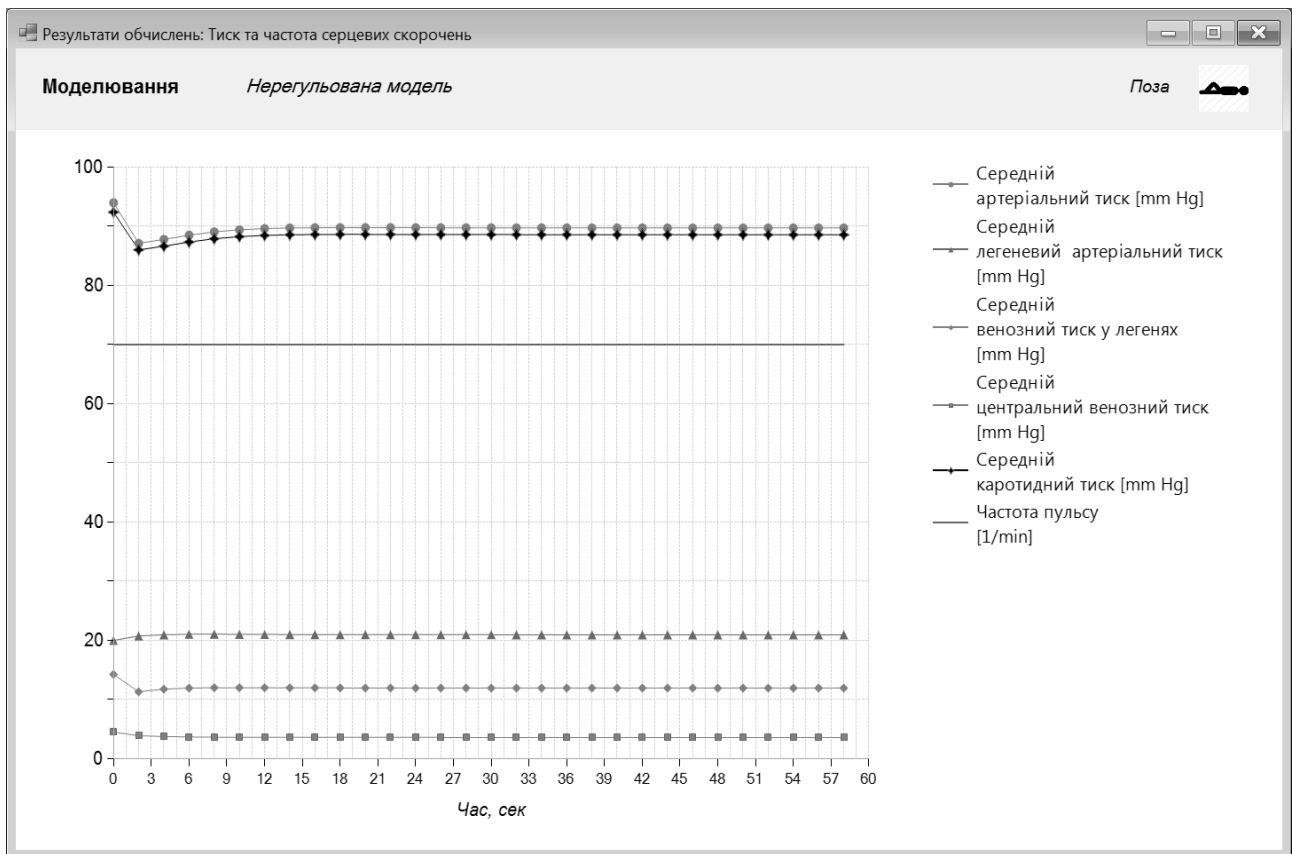


Рис. 4. Симуляція реакцій моделі некерованої гемодинаміки на запуск розрахунків (людина лежить)

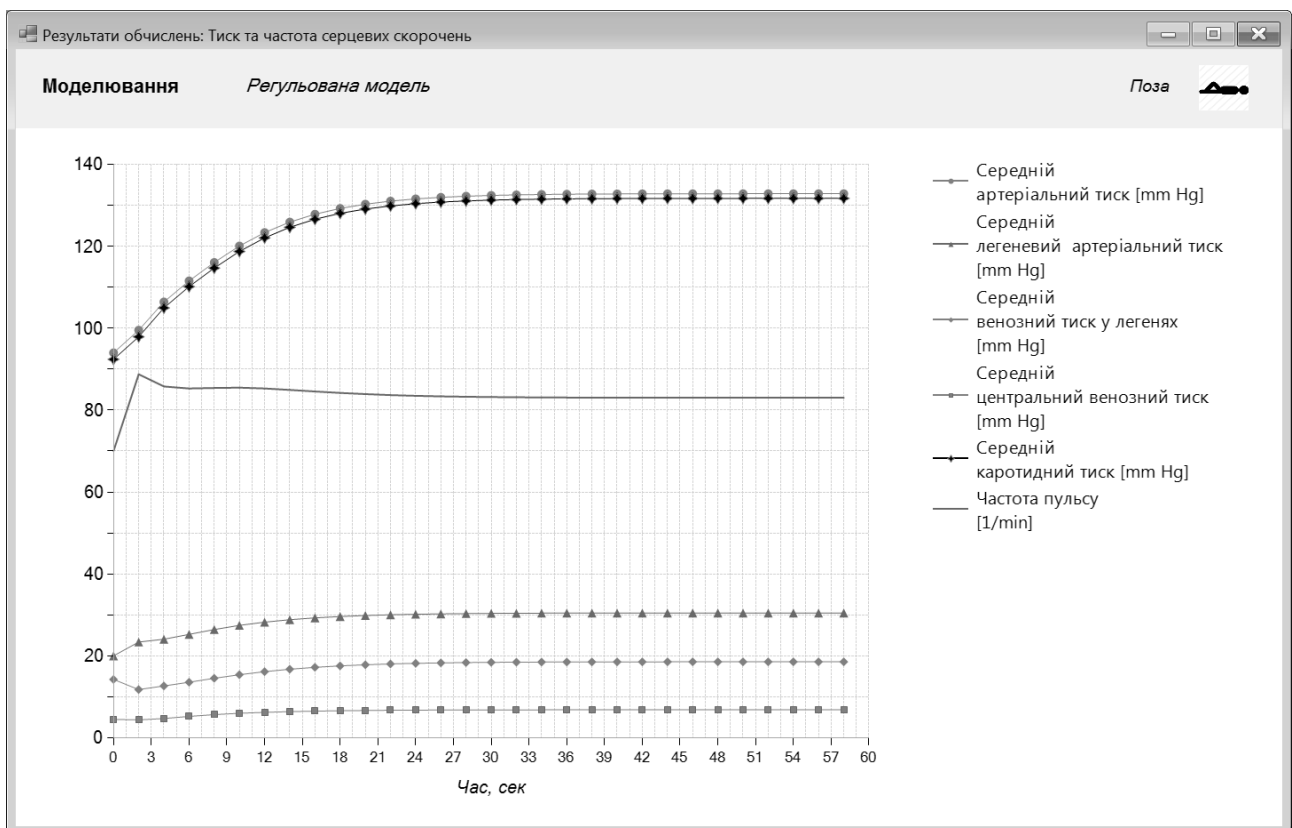


Рис. 5. Симуляція реакцій моделі, керованої за допомогою короткострокових рефлексів гемодинаміки на запуск розрахунків (людина лежить)

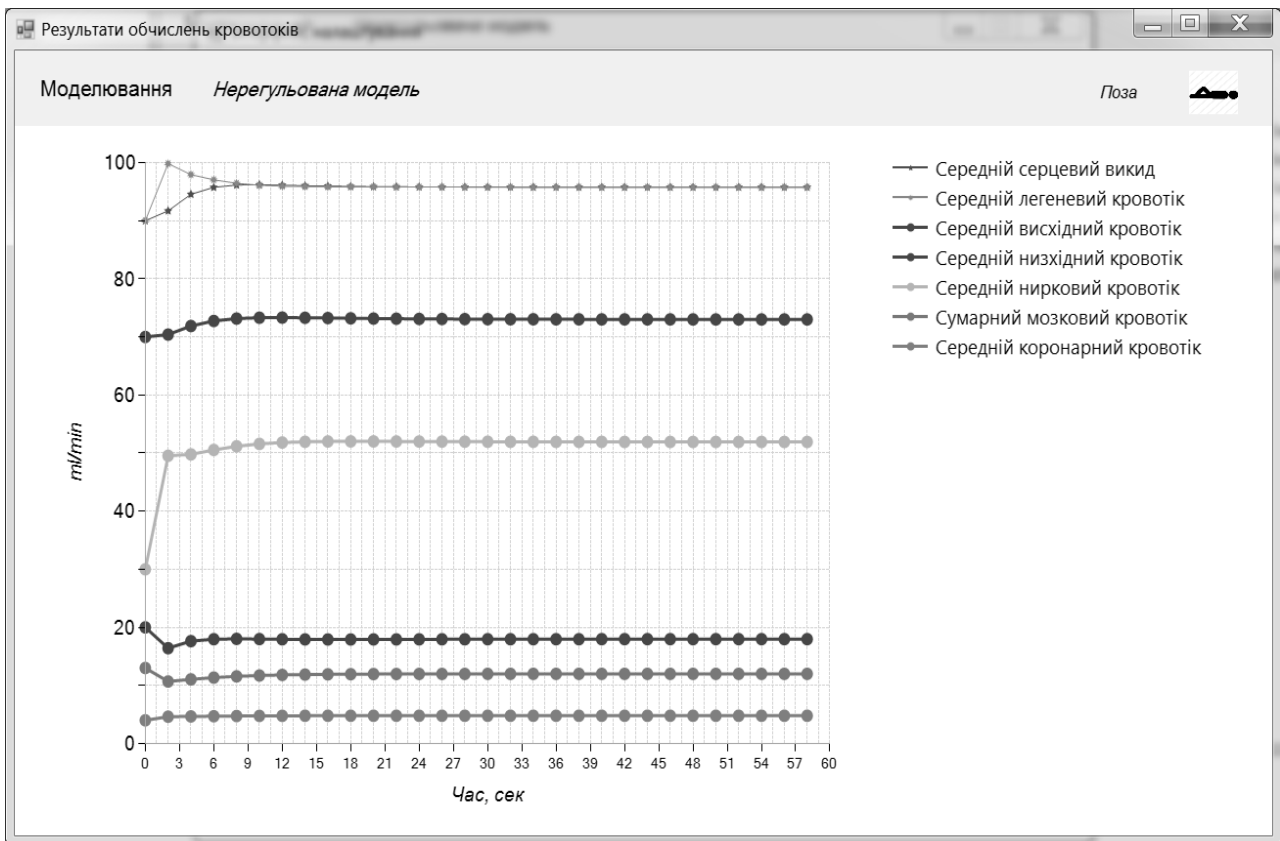


Рис. 6. Симуляція реакцій моделі некерованої гемодинаміки на запуск розрахунків (людина лежить). (Вікно “Кровотоки”)

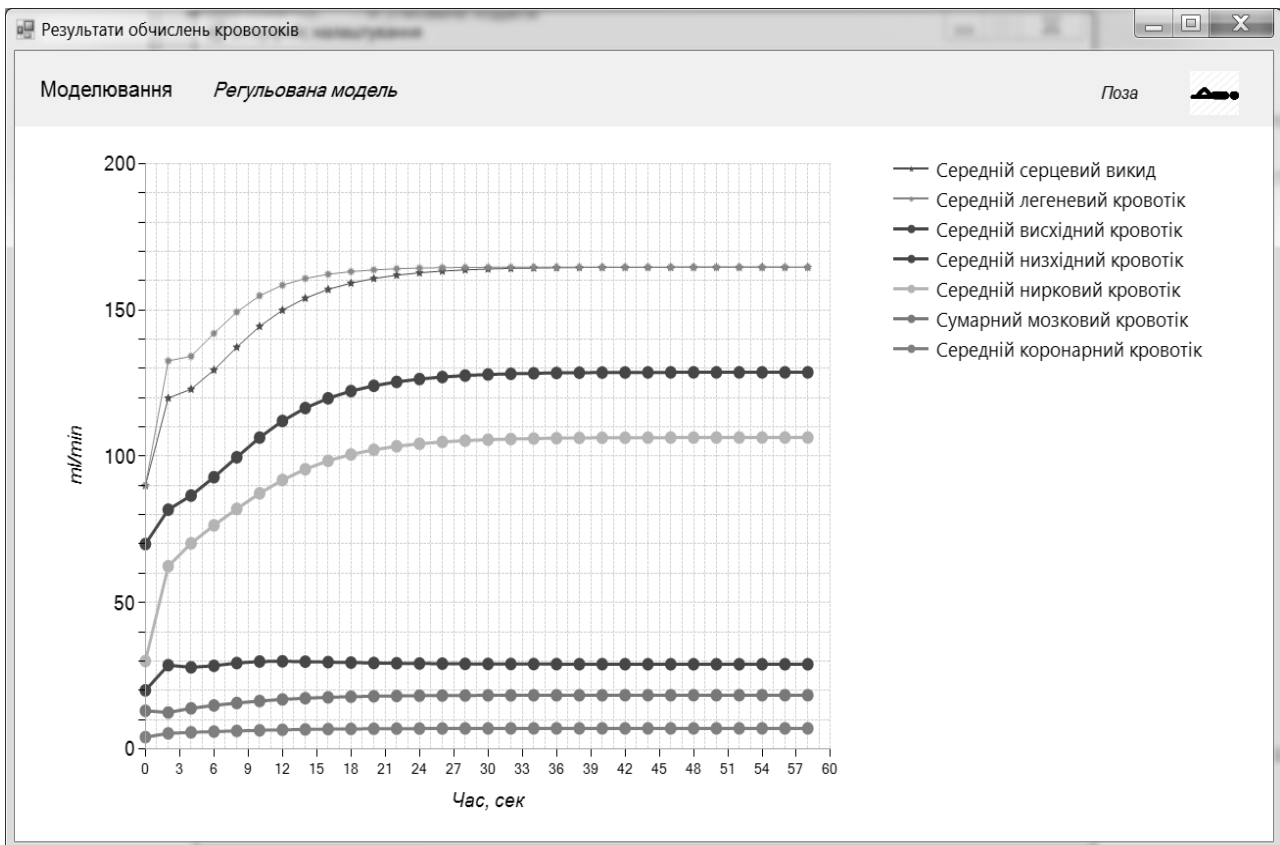


Рис. 7. Симуляція реакцій моделі, керованої за допомогою короткострокових рефлексів гемодинаміки на запуск розрахунків (людина лежить)''

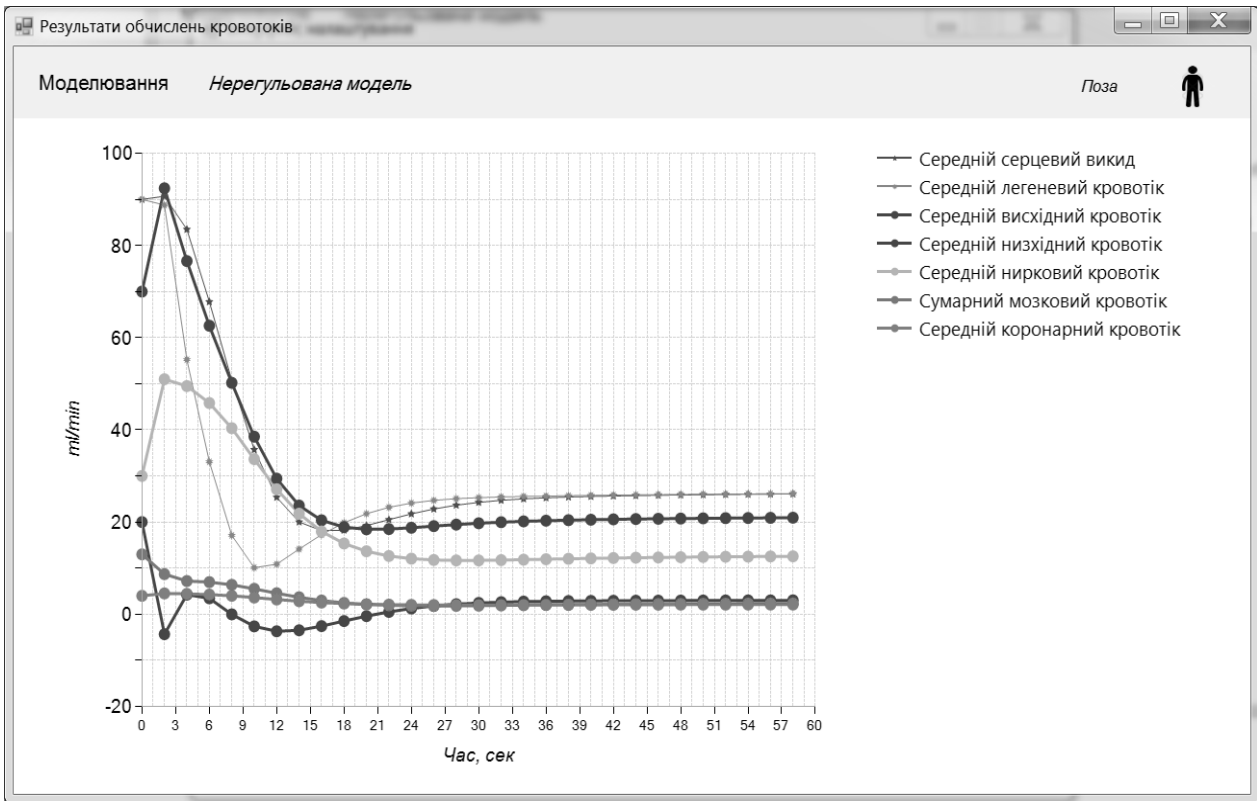


Рис. 8. Симуляція реакцій моделі некерованої гемодинаміки на запуск розрахунків (людина стоїть). (Вікно “Кровотоки”)

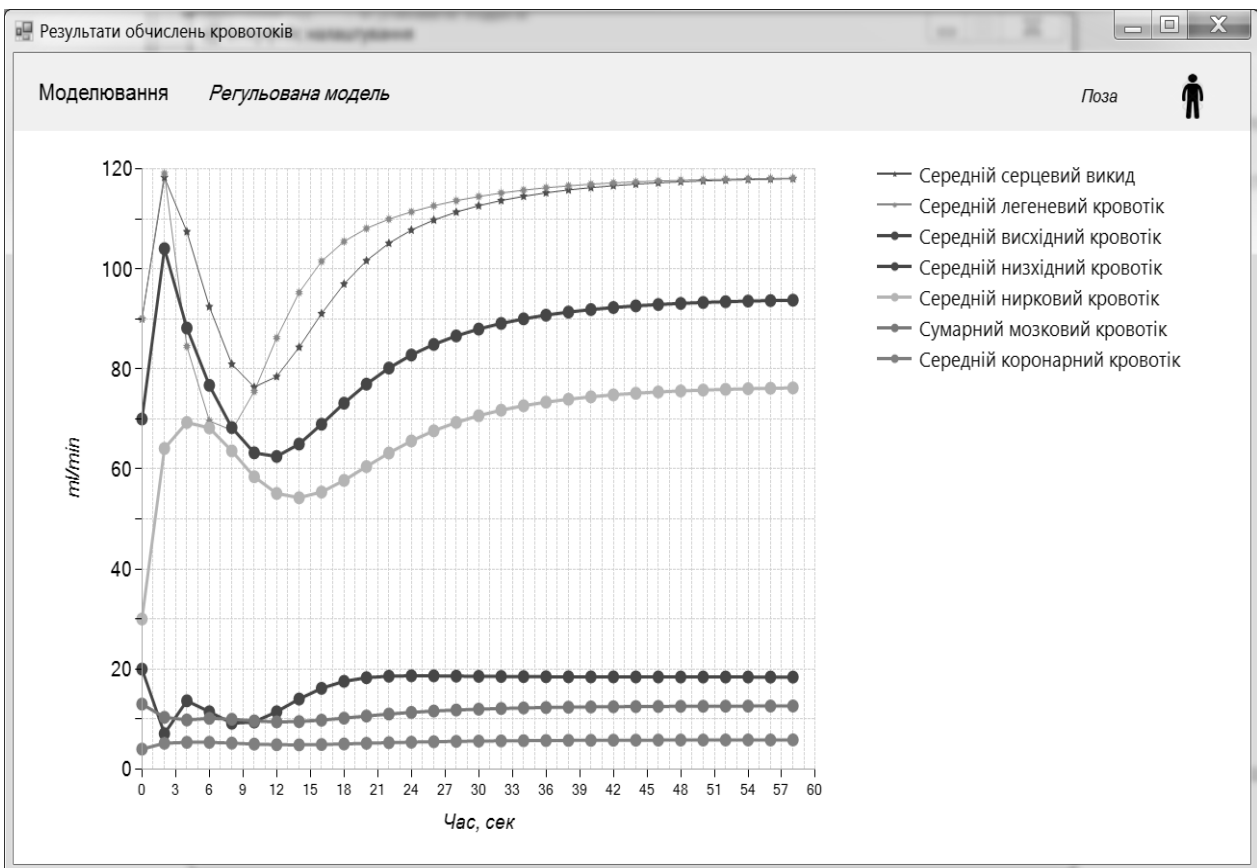


Рис. 9. Симуляція реакцій моделі, керованої за допомогою короткострокових рефлексів гемодинаміки на запуск розрахунків (людина стоїть). (Вікно “Кровотоки”)

Насправді симулятор надає можливість візуалізації набагато більшої кількості змінних центральної та регіональної гемодинаміки. Але в межах однієї статті не можна детально розглянути усі варіанти. Лише зазначимо, що розроблено спеціальну екранну форму, (рис. 10) за допомогою якої користувач може імітувати натуральні неоднорідності симпатичної іннервації у різних регіонах судин.

Висновок

Розроблено програмні засоби та технологію, які дозволяють прискорити процес кількісного налаштування компле-

ксу спеціалізованих математичних моделей, що описують гемодинаміку здорової людини з урахуванням майже усіх відомих фізіологічних механізмів ендогенного впливу на серце, судини та загальний об'єм крові. Наведено приклади комп'ютерних симуляцій у разі конкретних наборів констант моделей та продемонстровано окремі екранні форми, за допомогою яких можна встановлювати та змінювати будь-які можливі значення основних фізіологічних констант моделей людини. На базі технології та екранних форм буде розроблено спеціальний інтерфейс для фізіолога-дослідника.

| Регулюючі чинники | | | | | | | |
|-------------------|-----|---------|-----|--------|-----|--------|-----|
| SCUHA | 0,1 | SCUHV | 0,1 | SCUABA | 0,1 | SCUABV | 0,6 |
| SCDHA | 0,1 | SCDHV | 0,1 | SCDABA | 0,1 | SCDABV | 0,6 |
| SCUSA | 0,1 | SCUSV | 0,7 | SCUHA1 | 0,4 | SCUHV1 | 0,7 |
| SCDSA | 0,1 | SCDSV | 0,7 | SCDHA1 | 0,4 | SCDHV1 | 0,7 |
| SCUABDA | 0,5 | SCUABDV | 0,7 | SCUKA | 0,3 | SCUKV | 0,6 |
| SCDABDA | 0,5 | SCDABDV | 0,7 | SCDKA | 0,1 | SCDKV | 0,6 |

Зберегти у файлі Завантажити з файлу Запам'ятати

Рис. 10. Екранна форма для встановлення коефіцієнтів моделі, за допомогою яких в моделях враховується регіональна неоднорідність щільності симпатичної іннервації судин

Література

1. Larrabide I., Blanco P.J., Urquiza S.A., Dari E.A., Ve'nere M.J., de Souza e Silva N.A., Feijo' R.A. HeMoLab – Hemodynamics Modelling Laboratory: An application for modelling the human cardiovascular system. *Computers in Biology and Medicine*. 2012. V. 42. P. 993–1004.
2. Fresiello L., Ferrari G., Di Molfetta A., Zieliński K., Tzallas A., Jacobs S., et al. A cardiovascular simulator tailored for training and clinical uses. *J. Biomed. Inform.* 2015. V. 57. P. 100–112.
3. Григорян Р.Д. Проблемно-ориентированные компьютерные симуляторы для решения теоретических и прикладных задач физиологии человека. *Проблеми програмування*. 2017. № 3. С. 161-171.
4. Григорян Р.Д., Аксенова Т.В., Дегода А.Г., Компьютерный симулятор механизмов поддержания баланса энергии в клетках человека. *Кибернетика и вычислительная техника*. 2017. № 2 (188). С. 65–73.
5. Григорян Р.Д., Лиссов П.Н., Аксенова Т.В., Мороз А.Г. Специализированный программно-моделирующий комплекс «PHYSIOLRESP». *Проблеми програмування*. 2009. № 2. С. 67–82.
6. Григорян Р.Д., Лиссов П.Н. Программный имитатор сердечно-сосудистой системы человека на основе ее математической модели. *Проблеми програмування*. 2004. № 4. С. 100–111.
7. Григорян Р.Д., Дегода А.Г., Джурінський Є.А., Харсун В.С. Симулятор пульсирующего сердца. *Проблеми програмування*. 2017. № 4. С. 98–108 (Rus.).
8. Григорян Р.Д., Дегода А.Г., Харсун В.С., Джурінський Є.А. Симулятор механизмов срочной регуляции гемодинамики человека. *Проблеми програмування*. 2019. № 1. С. 90–98.
9. Григорян Р.Д., Дегода А.Г., Харсун В.С., Джурінський Є.А. Симулятор механизмов долговременной регуляции гемодинамики человека. *Проблеми програмування*. 2019. № 4. С. 111–120.
10. Grygoryan R.D. The optimal circulation: cells' contribution to arterial pressure. 2017. Nova Science. N.Y. 298 p.
11. Grygoryan R.D. The unknown aspects of arterial pressure. *Znanstvena misel journal*. 2019. № 33. P. 19–23.

References

1. Larrabide I., Blanco P.J., Urquiza S.A., Dari E.A., Ve'nere M.J., de Souza e Silva N.A., Feijo' R.A. HeMoLab – Hemodynamics Modelling Laboratory: An application for modelling the human cardiovascular system. *Computers in Biology and Medicine*. 2012. V. 42. P. 993–1004.
2. Fresiello L., Ferrari G., Di Molfetta A., Zieliński K., Tzallas A., Jacobs S., et al. A cardiovascular simulator tailored for training and clinical uses. *J Biomed Inform.* 2015. V. 57. P. 100–112.
3. Grygoryan R.D. Problem-oriented computer simulators for solving of theoretical and applied tasks of human physiology. *Problems of programming*. 2017. N 3. P. 102–111.
4. Grygoryan R.D., Aksenova T.V., Degoda A.G. A computer simulator of mechanisms providing energy balance in human cells. *Cybernetics and computing technologies*. 2017. N 2 (188). P. 65–73. (Rus).
5. Grygoryan R.D., Lissov P.N., Aksenova T.V., Moroz A.G. The specialized software-modeling complex “PhysiolResp”. *Problems of programming*. 2009. V. 2. P.140–150 (Rus).
6. Grygoryan R.D., Lissov P.N. A software-simulator of human cardiovascular system based on its mathematical model. *Problems of programming*. 2004. N 4. C. 100–111 (Rus).
7. Grygoryan R.D., Degoda A.G., Dzhurinsky Y.A., Kharsun V.S. A simulator of pulsatile heart. *Problems of programming*. 2017. N 4. C. 98–108 (Rus.).
8. Grygoryan R.D., Degoda A.G., Kharsun V.S., Dzhurinsky Y.A. A simulator of mechanisms of acute control of human hemodynamics. *Problems of programming*. 2019. V.1. P. 90–98. (Rus.)
9. Grygoryan R.D., Degoda A.G., Dzhurinsky Y.A. A simulator of mechanisms of long-term control of human hemodynamics. *Problems of programming*. 2019. V. 4. P. 111–120.
10. Grygoryan R.D. The optimal circulation: cells' contribution to arterial pressure. 2017. Nova Science. N.Y. 298 p.
11. Grygoryan R.D. The unknown aspects of arterial pressure. *Znanstvena misel journal*. 2019. V. 33. P. 19–23.

Про авторів:

Григорян Рафік Давидович,
завідуючий відділу, д-р. біол. наук.
Кількість наукових публікацій в
українських виданнях – 146.
Кількість наукових публікацій в
зарубіжних виданнях – 45.
Індекс Гірша – 10.
<http://orcid.org/0000-0001-8762-733X>.

Юрчак Оксана Іванівна,
провідний інженер-програміст.
Кількість наукових публікацій в
українських виданнях – 13.
Індекс Гірша – 0.
<https://orcid.org/0000-0003-3941-1555>.

Дегода Анна Григорівна,
старший науковий співробітник,
кандидат фізико-математичних наук.
Кількість наукових публікацій в
українських виданнях – 14.
Кількість наукових публікацій в
зарубіжних виданнях – 1.
Індекс Гірша – 3.
<http://orcid.org/0000-0001-6364-5568>.

Людовик Тетяна Владленівна
старший науковий співробітник,
кандидат технічних наук.
Кількість наукових публікацій в
українських виданнях – 29.
Кількість наукових публікацій в
зарубіжних виданнях – 16.
Індекс Гірша – 5.
<https://orcid.org/0000-0003-0209-2001>.

Місце роботи авторів:

Інститут програмних систем
НАН України, 03187, Київ,
проспект Академіка Глушкова, 40.

E-mail: rgrigoryan@gmail.com,
daravatan@gmail.com,
anna@silverlinecrm.com,
tetyana.lyudovyk@gmail.com