

Р.Д. Григорян, П.Н. Лиссов

## ПРОГРАММНЫЙ ИМИТАТОР СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ ЧЕЛОВЕКА НА ОСНОВЕ ЕЕ МАТЕМАТИЧЕСКОЙ МОДЕЛИ

Предложена математическая модель физиологических процессов в сердечно-сосудистой системе (ССС) человека, реализованная в виде программы для теоретических исследований гемодинамики. Насосная функция сердца моделируется на основе асинхронного изменения жесткости клеток миокарда в течение сердечного цикла. Нейрогуморальная регуляция сердца и тонуса сосудов малого и большого кругов кровообращения построена на основе сосудистой механорецепции, хеморецепции, изменения активности высших вегетативных центров, а также с учетом реакции на изменения температуры крови. Реакции ССС на внешние воздействия (гравитационные, барометрические, физические и эмоциональные нагрузки и др.) отслеживаются в динамике. Программа может быть использована самостоятельно или в составе специальной исследовательской технологии, интегрирующей комплекс физиологически сопряженных моделей при решении научных и некоторых прикладных задач физиологии и медицины.

### Введение

Для теоретических и прикладных медико-физиологических исследований количественных закономерностей функционирования сердечно-сосудистой системы (ССС) человека в норме и патологических состояниях уже несколько десятилетий используются компьютерные (программные) имитаторы гемодинамики [1-5]. Развитие программных технологий позволяет сделать такие модели все более удобными для пользователя при одновременном наращивании физиологической базы знаний. В идеале экспертам в предметной области хочется иметь такую компьютерную программу, которая сочетала бы в себе простоту и удобство использования с описанием всех известных физиологических закономерностей. Для этого создаются более полные математические модели и более привлекательные интерфейсные возможности.

Предложенная [6, 7] концепция комплексных математических моделей и компьютерных имитаторов физиологических функций человека, основанная на описании функционирования органов в тер-

минах гетерогенных популяций клеток с динамическими свойствами, позволила подойти к проблеме моделирования деятельности любого многоклеточного органа по-новому. Применительно к насосной функции сердца этот подход заключается в том, что моделирование базируется на учете асинхронности процессов как сокращения, так и расслабления разных кардиомиоцитов одной камеры сердца. Создаются предпосылки для охвата одной моделью практически всего спектра нормального и патологического функционирования сердца, что выгодно отличает такую модель от разработанных ранее. Более того, подход позволяет также моделировать возможные траектории адаптивных трансформаций состояния элементов (кардиомиоцитов) и изменений плотности вероятности их распределения в зависимости от коронарного кровотока. Обладая значительной новизной, такая технология моделирования может способствовать существенному продвижению компьютерных методов в медико-физиологические исследования. Поскольку модель и программный модуль являются составной частью разрабатываемого

нами специализированного программно-моделирующего комплекса, предназначенного для теоретических исследований причинно-следственных взаимоотношений в организме человека в процессе его взаимодействия с динамической внешней средой, есть необходимость их самостоятельного детального описания.

Целью настоящей публикации является описание оригинального метода моделирования функции сердца, модели гемодинамики с учетом физиологических механизмов регуляции, а также базового программного имитатора, позволяющего проводить компьютерные имитационные исследования по широкому кругу медико-физиологических проблем кровообращения человека.

#### **Описание математической модели**

Для того чтобы программный имитатор гемодинамики был адекватным исследовательским инструментом, модель должна описывать основные биофизические и физиологические закономерности в следующих компонентах ССС: 1. *Насосную деятельность сердца.* 2. *Гидродинамику в сосудистой сети.* 3. *Нейрогуморальную регуляцию функции сердца и тонуса сосудов.* 4. *Воздействия внешних по отношению к ССС факторов на характеристики сердца, сосудов и регуляторных структур.* В кибернетических терминах два первых пункта объединяют объект управления, третий пункт соответствует регулятору, а четвертый — среде. Как будет показано ниже, созданная программа позволяет произвести независимую настройку характеристик всех трех выделенных компонентов модели.

Модель насосной функции сердца строится исходя из того, что функциональная роль сердца в целостном организме состоит в увеличении энергии поступающего

на вход венозного потока до значений, необходимых для обеспечения последовательной прокачки крови по сети сосудов (артерии, артериолы, капилляры, вены) и возврата к сердцу. При этом достаточно моделировать деятельность желудочков, привязав ее к особенностям динамики входных и выходных клапанов, а также учитывая разные гидродинамические сопротивления малого и большого кругов кровообращения. В этом контексте рост энергии потока достигается за счет систолического сокращения кардиомиоцитов данной камеры сердца. Направленный поток крови происходит благодаря закрытию входных и открытию выходных клапанов под влиянием разницы давлений крови по обе стороны клапанных лепестков. После изгнания из желудочка порции крови наступает диастолическая фаза: миокард расслабляется, его жесткость снижается, падает внутреннее давление крови в желудочках, открываются входные клапаны и из вен под разницей давлений поступает новая порция крови. Чередование систолического роста и диастолического спада объемной жесткости правого —  $D_r(t)$  и левого —  $D_l(t)$  желудочков происходит с периодичностью, задаваемой пейсмекерными клетками синусного узла. Изменения температуры и химизма крови сдвигают величину потенциала покоя этих клеток, модулируя рост или снижение частоты сокращений сердца (ЧСС). Энергетика сердечного сокращения определяется интегральным инотропным состоянием кардиомиоцитов  $I_r(t)$ ,  $I_l(t)$ . Оно зависит от коронарного кровообращения и химических агентов (продуцируемых центральной нервной системой и надпочечниками), потенцирующих или ингибирующих сократительный эффект.

Скорость распространения нервного импульса по проводящей системе сердца на два порядка превышает скорость развития процесса электромеханического сопряжения. Это позволило [8] считать, что асинхронность сокращения кардиомиоцитов внутри их популяции в рамках данной камеры сердца является основной причиной формирования характерной динамики подъема жесткости миокарда в систолу. Этот же механизм лежит в основе формирования динамики диастолического спада жесткости. Как было показано в [9], динамике объемной жесткости желудочков внутри одного сердечного цикла удобно моделировать с помощью  $\beta$ -функции, определенной на интервале  $(0, 1)$  как

$$\beta(x) = \begin{cases} 0, & x \notin (0;1), \\ C(a,b)x^a(1-x)^b, & \end{cases} \quad (1)$$

где

$$C(a,b) = \frac{1}{\int_0^1 x^a(1-x)^b dx}. \quad (1a)$$

Для этого необходимо ввести связанные с длительностью сердечного цикла ( $T_c$ ), фаз систолы ( $\tau_s$ ) и диастолы ( $\tau_d$ ) промежуточные переменные, определяемые как

$$\theta = t/\tau_d, \quad t \leq \tau_d;$$

$$\theta = (T_c - t)/(T_c - \tau_s), \quad \tau_d < t \leq T_c. \quad (2)$$

$$D_i(t) = I_i(t) \begin{cases} \int_0^\theta \beta_i^s(x) dx, & 0 \leq \theta \leq \tau_s; \\ D_i(\tau_s) - \int_{\tau_s}^{T_c} \beta_i^d(x) dx, & \tau_s \leq \theta \leq T_c. \end{cases} \quad (*)$$

Таким образом, при известных значениях  $T_c$ ,  $\tau_d$  и  $\tau_s$  достаточно знать вид функций  $\tau_d = W_d(T_c)$ ;  $\tau_s = W_s(T_c)$  для задания значений  $D_i(t)$  ( $i=2$ ) и  $D_i(t)$  ( $i=5$ ) правого и лево-

го желудочков соответственно в виде общих формул (\*).

Для моделирования специфической динамики жесткости каждого желудочка в систоле и диастоле согласно (\*) необходимо и достаточно иметь 4 пары значений констант  $a$  и  $b$  в формуле (1) и привязанную к коронарному кровоснабжению характеристику их инотропного состояния  $I_i(t)$ .

Система уравнений, описывающая динамику объемов  $V_i(t)$ , давлений  $P_i(t)$  и объемной жесткости  $D_i(t)$  соответствующего желудочка сердца, а также объемной скорости крови  $Q_i(t)$ , задается следующей системой уравнений:

$$P_i(t) = [V_i(t) - U_i(t)]D_i(t), \quad (3)$$

$$V_i(t) = V_i(0) + \int_0^t [Q_{i-1}(t) - Q_i(t)] dt, \quad (4)$$

$$L_i dQ_i(t)/dt = [P_i(t) - P_{i+1}(t)]/R_i^v(t) - Q_i(t), \quad (5)$$

$$Q_i(t) = [P_i(t) - P_{i+1}(t)]/R_i^v(t), \quad L_i = 0, \quad (5a)$$

где  $U_i(t)$  — ненапряженный объем;  $L_i$  — постоянная времени, характеризующая инерционность процесса изменения потока крови на выходе желудочка в фазу изгнания, а динамика сопротивления входных и выходных клапанов  $R_i^v(t)$  соответствующих желудочков сердца задается как функция разности давлений  $P_i - P_{i+1}$  по обе стороны клапана в виде зависимости

$$R_i^v(t) = \begin{cases} R_i^{vc}, & P_i(t) < P_{i+1}(t), \\ R_i^{vo} + (R_i^{vc} - R_i^{vo}) \cdot e^{\delta [P_i(t) - P_{i+1}(t)]}, & \\ P_i(t) < P_{i+1}(t), & \end{cases} \quad (6)$$

где  $\delta$  — константа, характеризующая инерционность процесса открытия клапанов;  $R_i^{vo}$ ,  $R_i^{vc}$  — гидравлические сопротивления полностью открытого и полностью закрытого клапанов соответственно. Заметим, что простыми изменениями  $\delta$ ,  $R_i^{vo}$ ,  $R_i^{vc}$  можно имитиро-

вать широкий спектр вариаций патологии сердечных клапанов, в том числе и появление регургитации крови.

Таким образом, система уравнений (1)–(6) с учетом формулы (\*) представляет собой математическую модель, имитирующую кардиоциклические пульсации давлений, объемов и потоков крови в желудочках сердца.

*Гидродинамику в сосудистой сети*, представленной в модели в виде последовательно и параллельно соединенных участков сосудов с сосредоточенными параметрами, моделируем аналогичными (3)–(5а) уравнениями с некоторыми модификациями. Прежде всего, модификация относится к расчетной формуле для кровотоков. Поскольку в нашей модели сосудистая система представлена состоящей из относительно укрупненных участков, можно инерционность потока не учитывать и  $Q_i(t)$  рассчитать по формуле (5а). Помимо этого, выходные сопротивления сосудистых участков, зависящие от величины поперечного сечения сосуда, привязаны к значениям их текущих реальных объемов и ненапряженных объемов и определяются в соответствии со следующей формулой:

$$R_i(t) = R_i(0) \cdot [V(0)/V(t)]^2. \quad (7)$$

Формула (7) позволяет избежать парадоксальных ситуаций, нередко имевших место в моделях, основанных на раздельном управлении  $D_i(t)$ ,  $U_i(t)$  и  $R_i(t)$  центральными регуляторами, когда на фоне роста кровенаполнения сосуда возможно увеличение его сопротивления.

Следующая модификация касается формирования гидродвижущих сил. Поскольку некоторые сосудистые участки могут располагаться в полостях или тканях с разными экстрасосудистыми давлениями

(следовательно, возникают дополнительные факторы, участвующие в формировании градиентов давлений между участками), каждый участок сосуда имеет также свое независимое экстрасосудистое давление  $P_i^E(t)$ . Другой существенный модификатор гидродвижущих сил – это гидростатическое давление  $P_i^G(t)$ , зависящее от длины столба крови  $l_i$ , угла отклонения от горизонтали  $\varphi_i$  и величины ускорений  $a = ng$ , где  $n$  – гравитационная перегрузка:  $P_i^G(t) = ngl_i \sin \varphi_i$ . Таким образом, учет перечисленных дополнений в уравнениях определения скорости вытекающей из сосудистого участка крови позволяет моделировать также реакции ССС на динамические нагрузки ускорениями, гипо- и гипергравитацией, наружным барометрическим локальным или глобальным давлением. Приложение локального измененного экстрасосудистого давления к сосудистым участкам с сосредоточенными в них механорецепторами порождает двойкий эффект, обусловленный как непосредственным изменением кровенаполнения, так и рефлекторным компонентом, вызванным изменением активности рецепторов.

*Нейрогуморальную регуляцию функции сердца и тонуса сосудов* моделируем с учетом концентраций в крови основных кардио- и вазоактивных веществ – ацетилхолина ( $C_{Ah}$ ), адреналина ( $C_A$ ) и норадреналина ( $C_N$ ). Принято, что изменения  $C_A$  в крови направлены против изменений артериальной механорецепции ( $M_A$ ), активности волюмрецепторов сердца ( $\Omega$ ), хеморецепторов ( $X$ ). Наоборот, высшие вегетативные центры (ВВЦ) оказывают прямое стимулирующее ( $H^S$ ) или угнетающее ( $H^I$ ) влияние на продукцию этих медиаторов. Зависимости для  $C_{Ah}$  и  $C_A$  носят реципрокный характер, что отражает регуляцию по отрицательной

и положительной обратной связи. Что касается  $C_N$ , она изменяется однонаправленно с  $C_A$ , но инерционность ее динамики существенно больше. Математические выражения для моделирования перечисленных выше связей представлены ниже:

$$\Psi_1 \frac{dC_A}{dt} = -(a \cdot M_A + b \cdot \Omega + c \cdot X) + \varepsilon^S \cdot H^S - \varepsilon^I \cdot H^I - f_1 \cdot t, \quad (8)$$

$$\Psi_2 \frac{dC_{Ah}}{dt} = a \cdot M_A + b \cdot \Omega + c \cdot X + \varepsilon^S \cdot H^S - \varepsilon^I \cdot H^I - f_2 \cdot t, \quad (9)$$

где константы  $a, b, c, \varepsilon^S, \varepsilon^I, \Psi_1, \Psi_2$  отражают количественные различия между состояниями симпатического и парасимпатического отделов вегетативной нервной системы, а последние члены описывают процесс утилизации произведенного медиатора клеточными рецепторами с разными скоростями  $f_1$  и  $f_2$  для адреналина и ацетилхолина соответственно.

Производство норадреналина надпочечниками инициируется непосредственно мозговыми центрами. Наряду с этим установлено [10, 11], что существует положительная корреляция между активностью сердечно-сосудистых механорецепторов и уровнем  $C_N$ . За неимением более детальной физиологической информации динамику  $C_N$  в модели представили уравнением, аналогичным (8), но с учетом значительно большей инерционности как выделения, так и утилизации  $C_N$ .

$$\Psi_3 \frac{dC_N}{dt} = -(a \cdot M_A + b \cdot \Omega + c \cdot X) + \varepsilon^S \cdot H^S - \varepsilon^I \cdot H^I - f_3 \cdot t. \quad (10)$$

Опыт успешного применения [8, 9] подхода, в рамках которого характерная S-образная зависимость кривых, связывающих статический уровень рецепторной активности ( $Y$ ) в многоволоконном

афферентном нерве с надпороговым входным стимулом ( $Z$ ), аппроксимировалась формулой типа

$$Y_j(t) = Y_j^{\max} \frac{1 - e^{-\gamma \cdot Z_j}}{1 + \chi_j \cdot e^{-\gamma \cdot Z_j}}, j=1, k, \quad (11)$$

позволил использовать выражение (10) в данной модели как основу для описания дифференциальной формы искомой связи  $Y_j(\chi_j)$  в динамике кардиоцикла:

$$T_j \frac{dY_j(t)}{dt} = Y_j^{\max} \frac{1 - e^{-\gamma \cdot Z_j}}{1 + \chi_j \cdot e^{-\gamma \cdot Z_j}} - Y_j(t), j=1, k, \quad (12)$$

где индекс  $j$  относит величины к каждому из  $k$  включенных в контур регулирования рефлексогенных зон, а  $Y_j^{\max}, \gamma_j, \chi_j$  — константы аппроксимации. При подпороговых значениях входного стимула импульсация в рецепторах отсутствует.

В данном варианте модели  $k=3$ , поскольку рассматриваются всего три рефлекса ( $M_A, \Omega$  и  $X$ ).

Блок-схема модели представлена на рис. 1.

Регуляция функции сердца включает в себя изменения  $T_c$  и инотропного состояния правого и/или левого желудочков посредством  $C_{Ah}, C_N$  и  $C_A$ . Кроме того, учтено влияние температуры крови  $T_k$  на  $T_c$ . Соответствующие математические выражения выглядят как

$$T_c = T_c^A - \zeta C_A - \rho C_N + \mu C_{Ah} - \omega T_k, \\ I_i(t) = I_i^A + \zeta_I C_A + \rho_I C_N + \omega_I T_k, \quad (13)$$

где  $T_c^A, I_i^A$  — значения соответствующих переменных при функционировании сердца в режиме автоматизма и нормальных величинах констант аппроксимации  $T_k, \zeta, \rho, \mu, \omega, \zeta_I, \rho_I$ , характеризующих чувствительность  $T_c^A$  и  $I_i^A$  к соответствующим переменным состояниям.

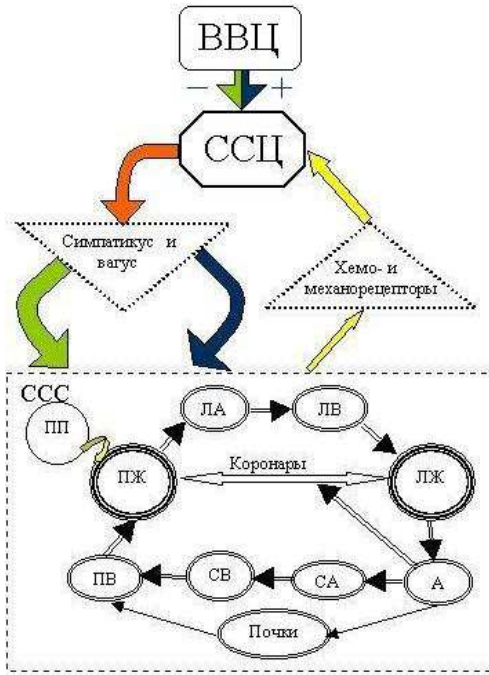


Рис. 1. Блок-схема модели ССС с учетом интегральной регуляции тонуса сосудов и функции сердца: ВВЦ – высшие вегетативные центры; ССЦ – сердечно-сосудистый центр; ПП – пейсмекеры предсердия; ПЖ, ЛЖ – правый и левый желудочки; ЛА, ЛВ – легочные артерия и вена; А – аорта; СА, СВ – системные артерии и вены; ПВ – полая вена

Данная разработка ориентирована на решение задач из области быстрой рефлекторной регуляции гемодинамики и проблемной области, связанной с долговременными адаптационными изменениями ССС под воздействием сопряженных систем организма. Поэтому модель построена для учета влияния на локальную гемодинамику максимального количества вазоактивных химических агентов. Все разнообразие подобных агентов по своему действию может быть подразделено на два типа: 1) сосудорасширяющий ( $v$ ) и 2) сосудосуживающий ( $\omega$ ). Каждый агент способен вызвать локальное изменение тонуса сосуда пропорционально своей концентрации ( $C$ ) и чувствительности ( $\eta$ ) сосуда к агенту. Полагая аддитивность конечных эффектов, интегральные изменения тонуса

сосудов, разложенного в предложенной модели на два компонента –  $D_i(t)$  и  $U_i(t)$ , можно записать в следующей форме:

$$D_i(t) = D^b_i + \sum_{j=1}^{M^\sigma} \eta^{\omega D}_{ij} \cdot C^\sigma_i - \sum_{l=1}^{M^v} \eta^{vD}_{il} \cdot C^v_i - \hbar^D \cdot (T_k - T_k^n), \quad (14)$$

$$U_i(t) = D^b_i - \sum_{j=1}^{M^\sigma} \eta^{\sigma U}_{ij} \cdot C^\sigma_i + \sum_{l=1}^{M^v} \eta^{vU}_{il} \cdot C^v_i + \hbar^U \cdot (T_k - T_k^n), \quad (15)$$

где  $D^b$ ,  $U^b$  – базальные значения, а последняя слагаемая отражает изменения тонуса сосуда под воздействием колебаний локальной температуры  $T_k$  относительно ее нормального значения  $T_k^n$ .

Заметим, что в формулах (14) и (15)  $C_N$  и  $C_A$  входят как составные сосудосуживающие агенты.

Таким образом, система уравнений (1)–(15) представляет собой базовую модель системного и легочного кровообращения в гемодинамически замкнутой, физиологически автономной ССС с параллельными контурами нейрогуморальной саморегуляции. Добавляя к ним условие (16), описывающее открытость ССС для обмена плазмой крови между внутри- и внесосудистыми пространствами как

$$V_s(t) = \sum_i V_i(t_0) + \Delta V_i(t), \quad (16)$$

получим необходимую минимальную модель, способную к взаимодействию с моделью почек, а также к имитации процессов транскапиллярного обмена плазмы крови, гемодинамических эффектов геморрагии и восполнения крови.

Воздействия внешних по отношению к ССС факторов на характеристики сердца, сосудов и регуляторных структур. При стабильных значениях констант модели будет иметь место стационарная осцилляция

давлений, кровотоков и объемов крови во всех выделенных участках ССС в соответствии с заданной динамикой  $D_i(t)$ . Уровни перечисленных переменных состояния ССС в модели определяются набором ее констант и  $V_s$ . Задав произвольный закон изменений любого из перечисленных параметров или их комбинаций, можно имитировать динамические возмущения и отслеживать реакции модели на используемые входные нагрузки. Наиболее затребованными в прикладных исследованиях являются такие входные нагрузки, которые отражают эффекты изменения внешних физических воздействий (перемена позы, ускорения, микрогравитация, локальное или глобальное барометрическое давление, температура), физиологических сдвигов (мышечная деятельность, изменения активности различных органов или регуляторных структур и др.), а также эмоционального состояния. Именно поэтому эти три группы воздействий включены в модель в виде формируемых пользователем их комбинаций на заданном интервале моделирования.

### **Описание программы**

Программная реализация модели ориентирована на обеспечение имитационных исследований в интерактивном режиме взаимодействия пользователь – имитатор. С этой целью перед каждым численным экспериментом необходимо задать конкретные значения констант модели, а также выбрать из меню соответствующие нагрузки, в том числе и произвольно конструируемые каждый раз. После запуска программы на исполнение в графической форме отображается динамика реакций гемодинамических показателей на выбранные внешние воздействия. Предусмотрена возможность отображения всех переменных величин ССС и использованных нагрузок, однако по умолчанию отображаются те по-

казатели кровообращения, которые наиболее часто анализируются физиологами и медиками. В этот список включены пульсирующее и среднее артериальные давления, ударный и минутный объемы сердца, центральное венозное давление, общее периферическое сопротивление и ЧСС. Данный список может быть расширен или изменен пользователем.

Подготовка к компьютерному эксперименту предусматривает процедуры актуализации констант модели или входных нагрузок, а также выбор режима просмотра результатов моделирования. Подготовка модели включает в себя изменения хотя бы одного значения констант в моделях объекта управления, регулятора или среды. Эти три модели оформлены в виде собственных экранных форм. Экранная форма окна программы, представляющего модель объекта управления, изображена на рис. 2. В нижней части этого окна отображаются численные значения констант  $\beta$ -распределения, моделирующие динамику объемной жесткости правого и левого желудочков сердца.

Приведенная на рис. 3 специальная экранная форма, доступ к которой организован из первой формы, позволяет с помощью "ползунков" плавно изменять форму кривых  $\beta$ -распределения для каждого желудочка. Причем отдельно настраиваются этапы систолического подъема и диастолического спада жесткостей.

Подготовка модели к компьютерному эксперименту включает в себя также настройку модели управления и выбор динамики соответствующих факторов среды. Последние задаются с помощью экранной формы рис. 4.

Для настройки параметров управления используется экранная форма, представленная на рис. 5.

### **Некоторые результаты моделирова-**

**ния и их обсуждение**

Прежде чем приступить к имитационным экспериментам для класса ситуаций, которые в явном виде не были использованы при построении данной модели, проверялась адекватность модели для широкого круга тестовых ситуаций. Рис. 6 иллюстрирует типичную динамику давлений в дуге аорты, в левом желудочке сердца, в легочных артериях, центрального венозного давления, кровенаполнения левого желудочка ( $V_{lv}$ ) в течение одного кардиоцикла при значении ЧСС=60 ударов в мин.

Представленные на рис. 6 характеристики отражают хорошо известные пульсации показателей центральной гемодинамики в состоянии покоя. Хотя пульсации гемодинамических параметров очевидны, такой режим можно назвать квазистационарным, поскольку дальнейшая экспозиция не выявит существенных различий между пульсациями внутри разных кардиоциклов. Небольшие различия между модельными и реальными данными являются следствием несколько упрощенного описания динамики аортальных клапанов и миогенной реакции артерий. Однако рассмотрение этих аспектов не входило в нашу задачу.

На практике наибольший интерес представляют реакции ССС на разные факторы среды. Будучи динамической, предлагаемая модель позволяет моделировать выход гемодинамических сдвигов, возникающих в ответ на комбинации изображенных на рис. 4 факторов среды. В отсутствие возможности детального анализа регуляторных эффектов при различных значениях чувствительности включенных в модель регулятора (см. рис. 5) контуров, продемонстрируем лишь наличие такой реактивности гемодинамики на комбинацию температурной и объемной нагрузок (рис. 7).

В данном случае имитировались два независимых воздействия: 1) рост со скоростью  $0,8^{\circ}\text{C}$  в секунду температуры крови по сравнению с нормой на  $3^{\circ}\text{C}$ , удержание температуры на максимальном уровне в течение 60 с, последующее ее снижение со скоростью  $0,55^{\circ}\text{C}$  в секунду на  $4,5^{\circ}\text{C}$  и восстановление до исходного значения за 50 с; 2) венозная геморрагия со скоростью 10 мл/с до достижения значения 500 мл и последующее восполнение потерь крови со скоростью 5 мл/с.

Как видно из рисунка, артериальное давление и ЧСС обнаруживают явные признаки изменений при таких динамических нагрузках. Направление изменений характеризует гомеостатическое поведение системы.



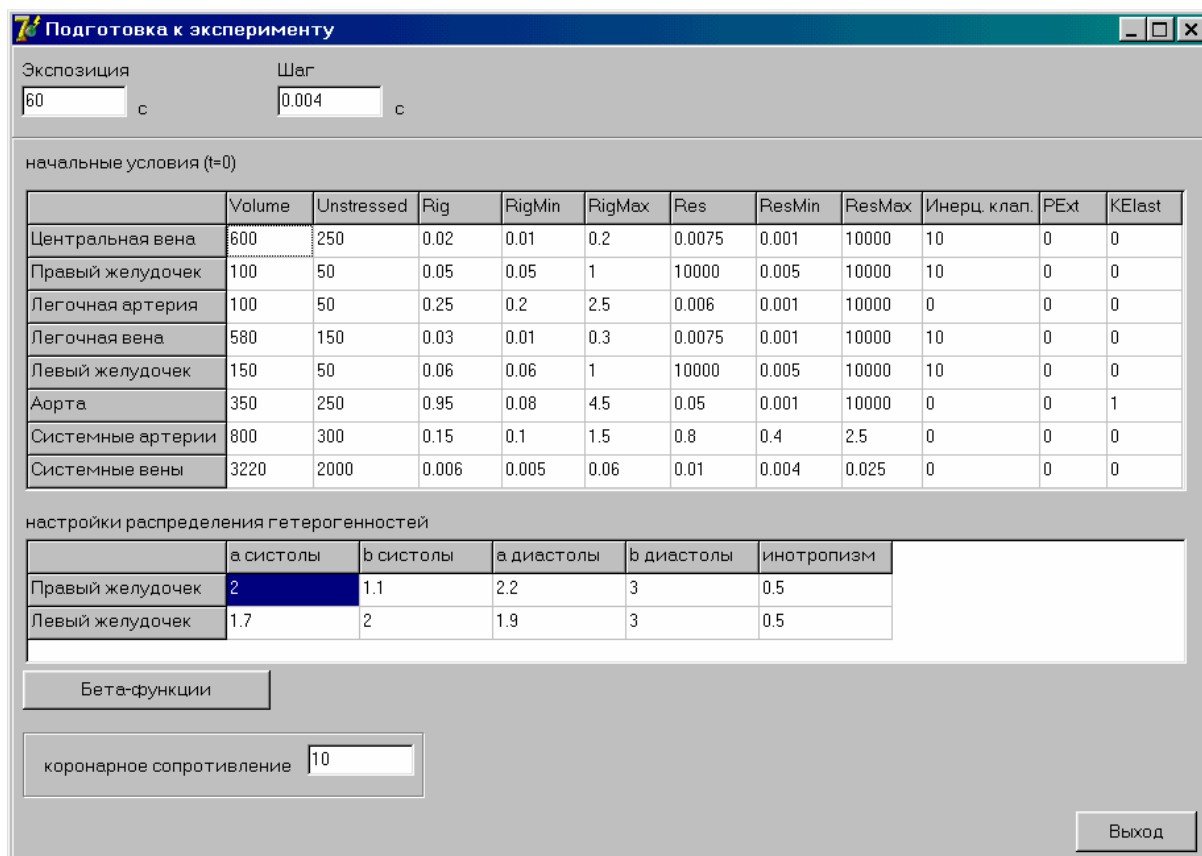


Рис. 2. Вид основного окна программы для подготовки модели объекта управления к компьютерному эксперименту

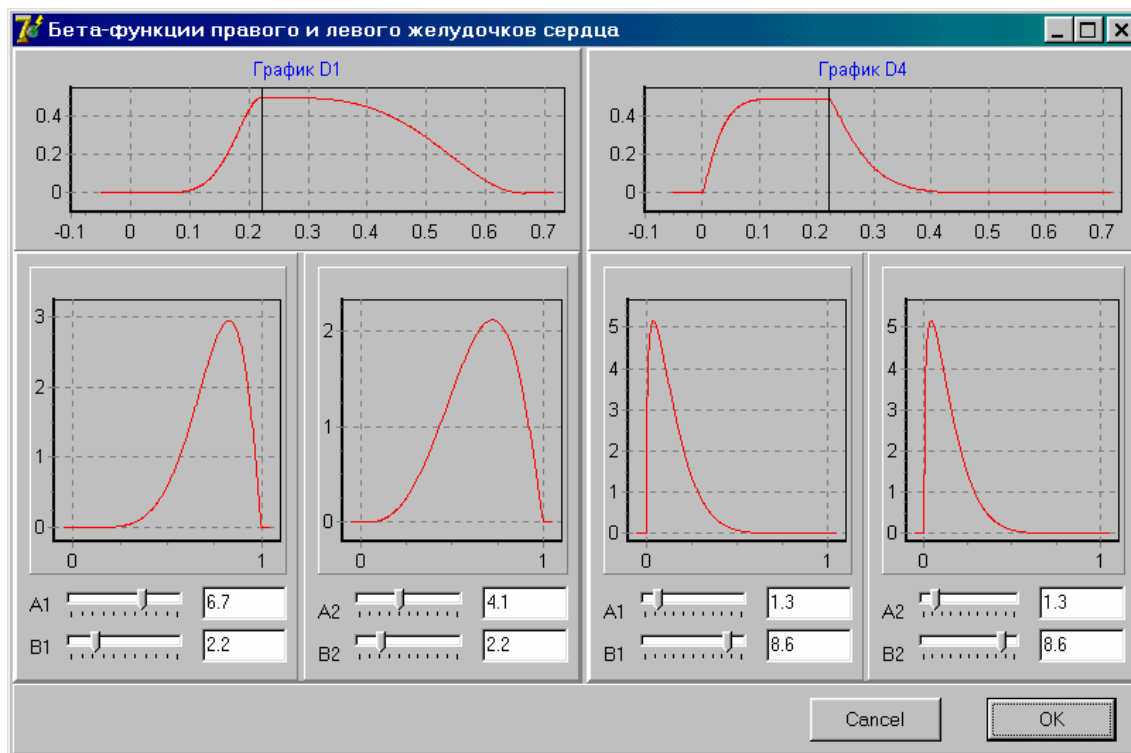


Рис. 3. Настройка динамики жесткости правого и левого желудочков сердца посредством соответствующих  $\beta$ -функций

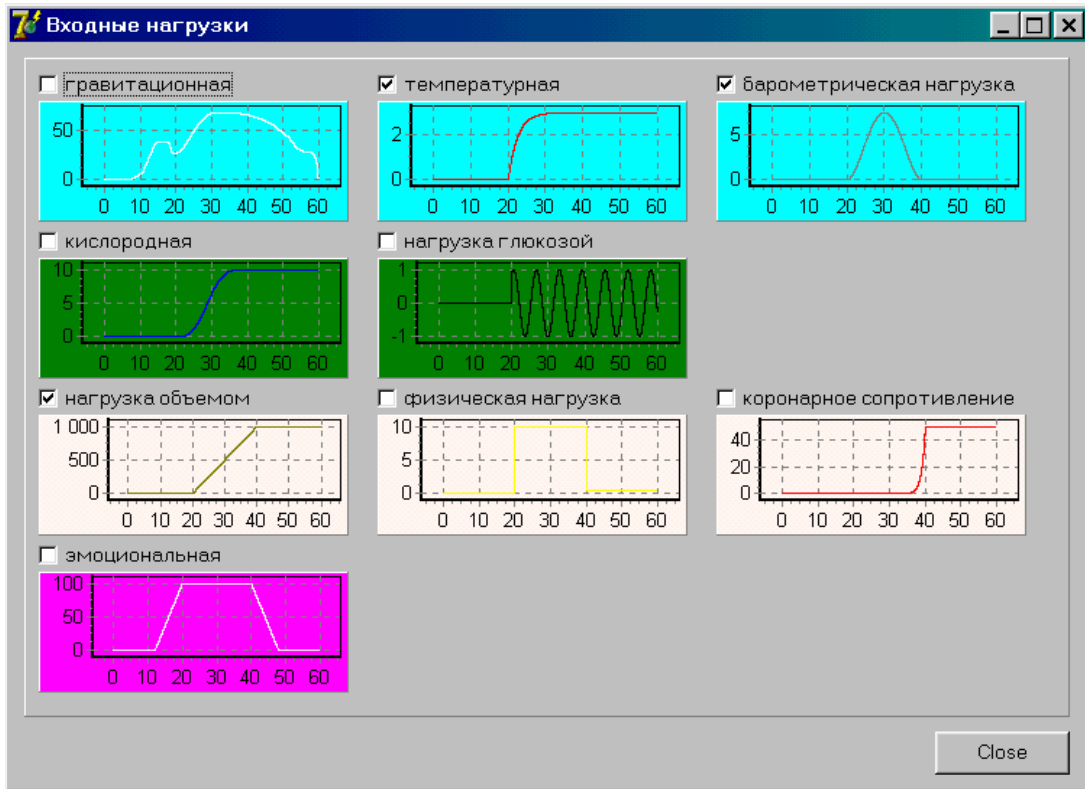


Рис. 4. Экранная форма для задания динамики факторов среды

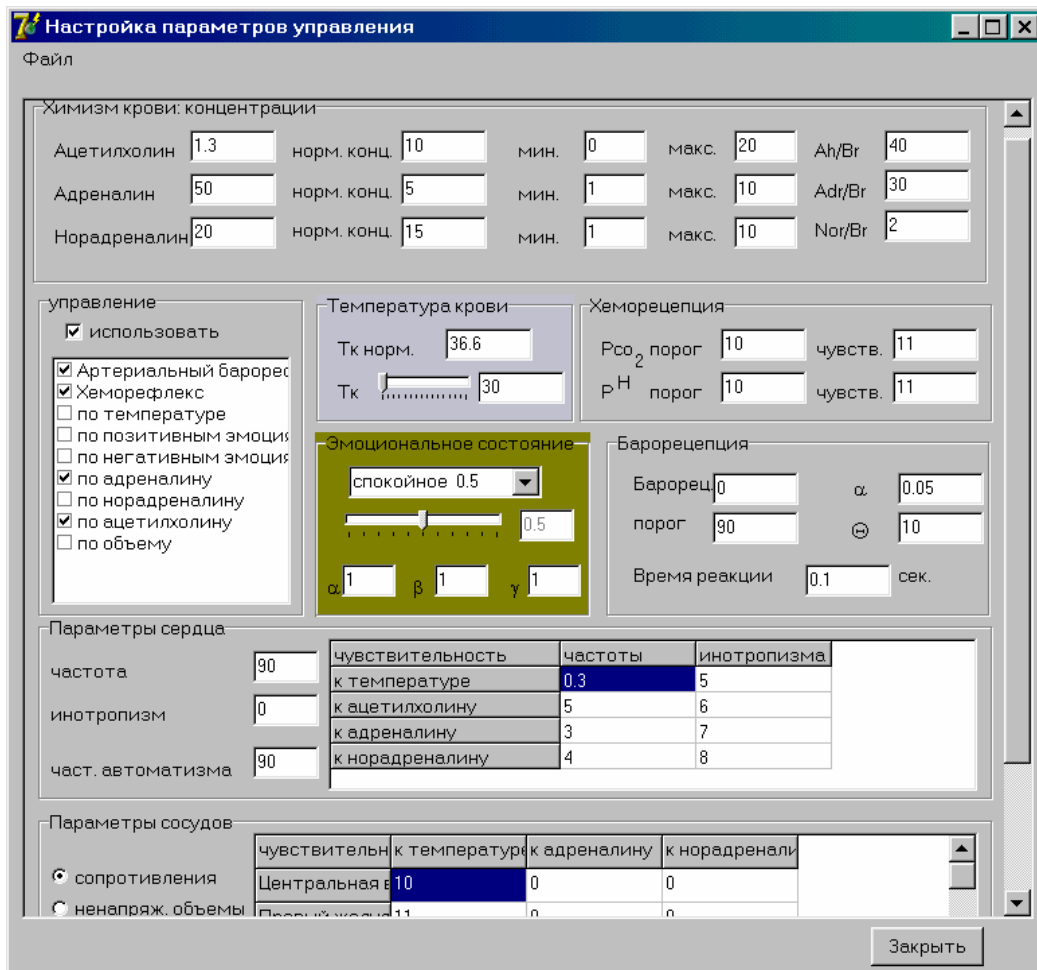


Рис. 5. Экранная форма для настройки параметров модели

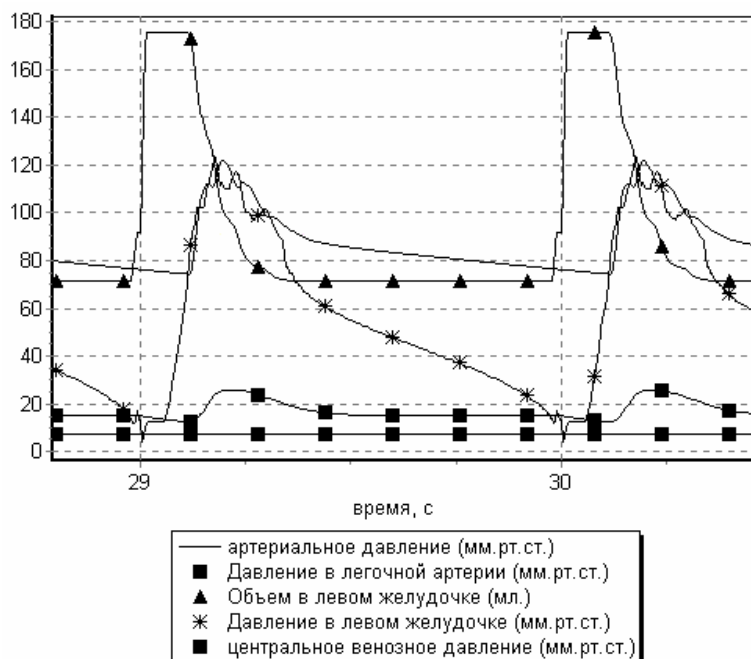


Рис. 6. Моделируемая динамика некоторых показателей центрального кровообращения. Отрезок времени (горизонтальная ось) после достижения квазиустановившегося режима гемодинамики выбран таким образом,

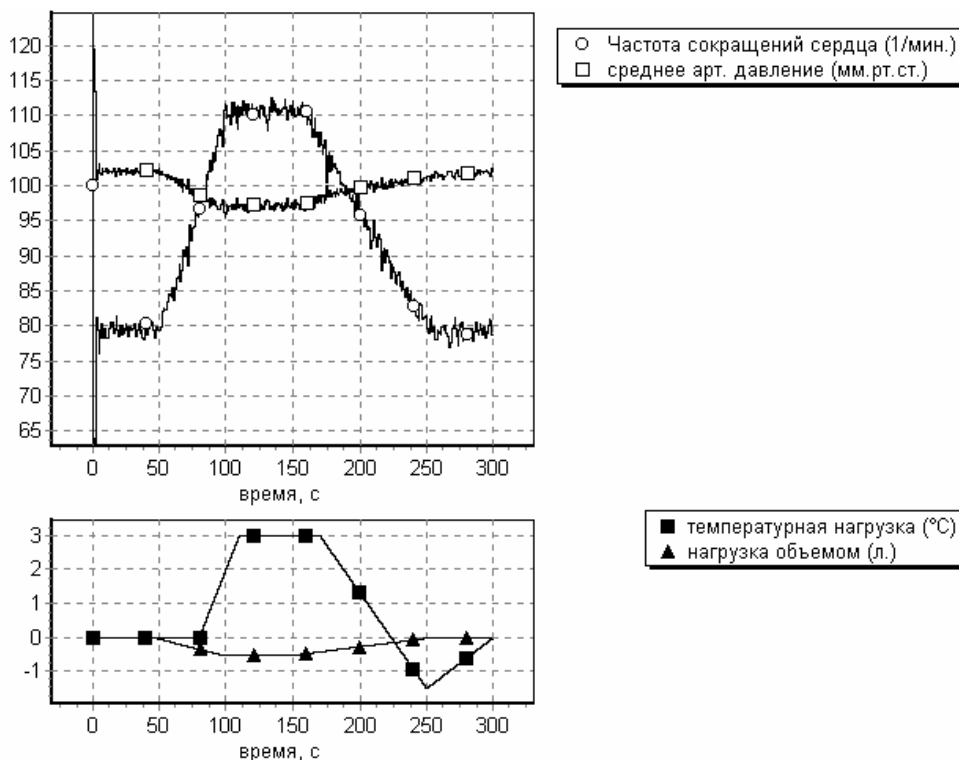


Рис. 7. Реакции частоты сокращений сердца и среднего артериального давления (верхняя часть) на комбинированные изменения температуры крови

### Заключение

Создана количественная математическая модель гемодинамики человека, реализованная в виде программы для имитационных исследований практически по всем проблемам нормальной и патологической физиологии кровообращения. Основное достоинство модели состоит в том, что она интегрирует в себе практически весь набор регуляторных контуров и обширный круг динамических внешних воздействий, что создает предпосылки для ее использования при решении как теоретических, так и прикладных задач. Тестовые исследования показали ее адекватность и удобство в пользовании. Примененный впервые к моделированию сократительной деятельности миокарда подход, основанный на результатах собственных исследований общих закономерностей популяционного функционирования клеток, позволил описание асинхронной деятельности кардиомиоцитов задать с помощью  $\beta$ -функции. Благодаря такому подходу имитационное моделирование различного рода кардиологических патологий становится легкой процедурой, позволяющей визуализировать основные причинно-следственные соотношения. Использование созданной технологии в медицине позволит повысить достоверность диагностики в условиях ограниченной информации об ССС, а также оптимизировать лечение путем предварительной имитации его ожидаемых эффектов на модели. Хотя данная реализация модели представляет собой автономный программный продукт, в недалеком будущем модель станет составной частью разрабатываемого нами сложного комплекса взаимодействующих физиологических систем организма. С появлением этого комплекса станет возможным исследовать причинно-следственные закономерности в

процессе краткосрочного реагирования системы на экзогенные возмущения, а также детали адаптации функций человеческого организма к изменениям экологических факторов. Модельный комплекс станет существенным дополнением в списке уже имеющихся [10–17] подходов к теоретическим методам в физиологии и медицине.

1. Guyton A.C., Coleman T.C., Grander H.J. Circulation: overall regulation // Ann. Rev. Physiol. – 1972. – Vol.34, №6. – P. 1072–1114.
2. Теоретическое исследование физиологических систем: Математическое моделирование / Н.М. Амосов, Б.Л.Палец, Б.Т. Агапов и др. – Киев: Наук. думка, 1977. – 245 с.
3. Guyton A.C., Coleman T.C., Manning B.D. Some problems and solutions for modelling overall cardiovascular regulation // Math. Biosc. – 1984. – Vol.72, №4. – P. 141–155.
4. Лишук В.А. Математическая теория кровообращения. – М.: Наука, 1991. – 256с.
5. Grygoryan R.D., Kochetenko E.M. Informational technology for modeling of fighters medical testing procedures by centrifuge accelerations // Selection & Training Advances in Aviation: AGARD Conference Proceedings 588; Prague, May 25–31, 1996. – P. 1–12.
6. Григорян Р.Д. Компьютерное моделирование физиологических процессов обеспечения деятельности человека: концепция и перспективы // Пробл. программирования. – 2003. – №1. – С. 57–67.
7. Григорян Р.Д., Подласов Е.И. Технология имитационного моделирования процессов жизнеобеспечения на клеточном и органном уровнях // Там же. – 2004. – №2–3. – С. 489–496.
8. Григорян Р.Д. Математические основы анализа квантовых закономерностей в мультикомпонентных образованиях биологической природы // Докл. АН СССР. Сер. Биофизика. – 1990. – Т. 314, №3. – С. 745–748.
9. Григорян Р.Д. Основы математической теории и имитационные исследования барорефлекторной регуляции гемодинамики // Дисс. докт. биол. наук, Киев. – 1992. – 202 с.
10. Cowley, A.W., Jr. Long-Term control of arterial blood pressure //

- Physiol. Rev. – 1992. – Vol. 72. – P. 231-300.
11. *Dampney R.A., Coleman M.J., Fontes M.A. et al* Central mechanisms underlying short- and long-term regulation of the cardiovascular system // Clin. Exp. Pharmacol. Physiol. – 2002. – Vol.29. – P. 261-268.
12. *Chizeck H.J.* Modelling, simulation and control in a datarich environment // Comput. Meth. Progr. Biomed. – 1987. – Vol. 25, №2. – P.135-146.
13. *Инженерная физиология и моделирование систем организма / Под ред. В.Н. Новосельцева.* – Новосибирск: Наука, 1987. – 233 с.
14. *Гродинз Ф.С.* Теория регулирования и биологические системы: Пер. с англ. – М.: Мир, 1966. – 256 с.
15. *Kunstaetler R.* Intelligent physiologic modelling: an application of knowledge based systems technology to medical education // 10-th Annu. Amer. Simp. Comput. Appl. Med. Care: Proceedings. – Washington, 1986. – P. 381.
16. *Ikeda N., Marumo F., Shirataca N.* A model of overall regulation of body fluid // IEEE Trans. Biomed. Eng. – 1979. – Vol. 7. – P. 135-166.
17. *Yermakova I., Lyabakh K.* Use of mathematical models in assessment of human health // Med.&Biol. Eng. And Computing. – 1999. – Vol.39, Suppl.2. – P. 860-861.

Получено 13.08.04

**Об авторах**

*Григорян Рафик Давидович*  
д-р биол. наук, зав. отделом  
*Лиссов Павел Николаевич*  
инженер-программист

*Место работы авторов:*  
Институт программных систем НАН Украины,  
Киев, просп. Акад. Глушкова, 40  
Тел. (044) 266 51 69  
E-mail: graf@isofts.kiev.ua