

## ВЛИЯНИЕ СТОХАСТИЧЕСКИХ ВОЗДЕЙСТВИЙ НА ГИДРОДИНАМИЧЕСКУЮ СВЯЗЬ АКТИВНОСТИ ЖЕЛУДОЧКОВ СЕРДЦА И НИЗКОЧАСТОТНЫХ КОЛЕБАНИЙ КРОВОТОКА В МИКРОЦИРКУЛЯТОРНОМ РУСЛЕ ЧЕЛОВЕКА

© 2019 г. А.А. Гриневич\* \*\*, А.В. Танканаг\*, Н.К. Чемерис\*

\*Институт биофизики клетки РАН – обособленное подразделение Федерального исследовательского центра  
«Пуцинский научный центр биологических исследований РАН»,  
142290, Пушкино Московской области, Институтская ул., 3

\*\*Институт теоретической и экспериментальной биофизики РАН,  
142290, Пушкино Московской области, Институтская ул., 3

E-mail: grin\_aa@mail.ru

Поступила в редакцию 02.11.18 г.

После доработки 02.11.18 г.

Принята к публикации 19.11.18 г.

Экспериментально обнаруженная высокая фазовая когерентность между низкочастотными колебаниями кожной перфузии на контралатеральных участках кожи предполагает наличие центрального механизма ее регуляции. В качестве такого механизма может выступать само сосудистое русло как замкнутая гидродинамическая система. В работе на базе математической модели сердечно-сосудистой системы человека показано, что низкоинтенсивное случайное воздействие на эластичность желудочков сердца приводит к формированию низкочастотных колебаний микроциркуляторного кровотока. Полученные результаты свидетельствуют о существовании связи между активностью сердца и низкочастотными колебаниями микроциркуляторного кожного кровотока, которая обусловлена гидродинамическими свойствами сосудистого русла без участия автономного контроля со стороны вегетативной нервной системы.

*Ключевые слова:* сердечно-сосудистая система, микроциркуляторное русло, колебания кожного кровотока, математическое моделирование.

**DOI:** 10.1134/S0006302919010174

Известно, что колебания скорости кровотока в сердечно-сосудистой системе (ССС) человека, в том числе и в микроциркуляторном русле (МЦР), носят поличастотный характер [1]. В настоящее время общепринятым является выделение нескольких ритмических процессов с характерными частотами, которые формируют колебательную кинетику течения крови по микрососудам кожи. Колебания в каждом из диапазонов обусловлены следующими физиологическими процессами, протекающими в организме: сердечными сокращениями (0,6–2,0 Гц) [2], движениями грудной клетки в процессе дыхания (0,145–0,60 Гц) [3], миогенной активностью гладкомышечных клеток стенок

сосудов (0,056–0,145 Гц) [4], механизмами нейрогенной природы (0,021–0,056 Гц) [5] и сосудодвигательной активностью эндотелия сосудов (0,005–0,021 Гц) [2,6–8].

Колебания с частотами, лежащими ниже частоты дыхания (0,25 Гц), принято считать низкочастотными. Проблема формирования таких колебаний как в ССС человека в целом, так и в МЦР в частности, до сих пор остается не решенной. Существующие представления о локальных механизмах регуляции кровотока в МЦР [2] не дают ясного ответа на вопрос о роли самого сосудистого русла как гидродинамической системы, в формировании низкочастотных колебаний. Полученные нами ранее данные о наличии высокой фазовой когерентности между низкочастотными колебаниями (эндотелиальными, нейрогенными, миогенными) кожной перфузии на контралатеральных участках кожи [9,10] предполагают существование центрального механизма регуляции кожной пер-

Сокращения: ССС – сердечно-сосудистая система, МЦР – микроциркуляторное русло, ОСР – обобщенный сосудистый резервуар, ЭГС – эффективное гидродинамическое сопротивление, БШО – белый шум с ограниченной полосой частот.

фузии в области низких частот. Мы считаем, что в качестве такого механизма может выступать само сосудистое русло как замкнутая гидродинамическая система, которая осуществляет связь между сердечным выбросом и микроциркуляторным кровотоком не только в диапазоне частот кардиоритма, но и области более низких частот (эндотелиальный, нейрогенный и миогенный ритмы). Ранее наличие такой связи было проверено на более простых моделях [11–13]. В настоящей работе будет показано, что формирование низкочастотных колебаний кровотока в МЦР может быть обусловлено низкоинтенсивной шумовой модуляцией сердечной деятельности на более сложной модифицированной модели, представленной в работе [14].

МОДЕЛЬ

Разработанная модель представляет собой расширенную гидродинамическую математическую модель ССС человека [14] с учетом многоуровневого микроциркуляторного русла (рис. 1). Модель описывает четырехкамерное сердце, системный (большой) и легочный (малый) круги кровообращения. Четыре камеры сердца соответствуют левому и правому предсердиям, а также левому и правому желудочкам. Остальные сосудистые резервуары представляют собой легочную и системную артерии; легочную и системную периферические артерии; легочную и системную периферические вены; системный обобщенный сосудистый резервуар (ОСР), включающий в себя все сосуды, которые не описываются явным образом; микроциркуляторное русло.

Левое и правое предсердия являются пассивными, а левый и правый желудочки – активными элементами, выполняющими насосную функцию. Зависимость мгновенного давления крови в желудочках от времени описывается следующей формулой:

$$P_{iv}(t) = P_{\max,iv}(t)(1 - k_{R,iv}Q_{o,iv}(t)), \quad i = l, r, \quad (1)$$

где символ  $i$  в индексах обозначает левый ( $i = l$ ) и правый ( $i = r$ ) отделы сердца, составной индекс  $iv$  обозначает  $i$ -й желудочек,  $k_{R,iv}$  – константа, определяющая известный эффект снижения мгновенного давления за счет выходящего из  $i$ -го желудочка потока крови  $Q_{o,iv}$  [15]. Изометрическое давление  $i$ -го желудочка  $P_{\max,iv}$  связано с изменением объема  $V_i$  этого желудочка соотношением:

$$P_{\max,iv}(t) = \varphi(t)E_{\max,iv}(V_{iv}(t) - V_{u,iv}) + (1 - \varphi(t))P_{0,iv}(e^{k_{E,iv}(V_{iv}(t) - V_{u,iv})} - 1), \quad (2)$$

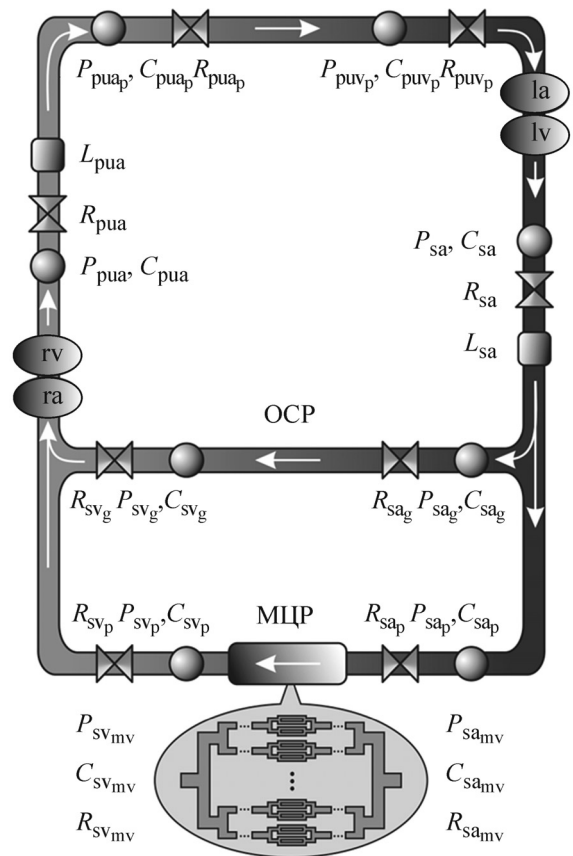


Рис. 1. Схема моделируемого сердечно-сосудистого русла человека: ra, rv, la, lv – соответственно правое предсердие и желудочек, левое предсердие и желудочек;  $P_n, C_n, R_n$  – давление, эластичность и сопротивление  $n$ -го сосудистого резервуара. Обозначения резервуаров: pua – пульмональная обобщенная артерия, puap – артериальная часть пульмональной обобщенной периферии, pvp – венозная часть пульмональной обобщенной периферии, sa – системная обобщенная артерия, sag – артериальная часть системного ОСР, sap – артериальная часть системной обобщенной периферии, samv – артериальная часть системного МЦР, svmv – венозная часть системного МЦР, svp – венозная часть системной обобщенной периферии, svg – венозная часть системного ОСР. Стрелками показано направление движения крови.

где

$$\varphi(t) = \begin{cases} \sin^2 \left[ \frac{\pi T}{T_{\text{sys}}} u(t) \right], & 0 \leq u \leq T_{\text{sys}}/T, \\ 0, & T_{\text{sys}}/T < u \leq 1, \end{cases}$$

$$u(t) = \text{frac} \left[ \int_{t_0}^t \frac{d\tau}{T} + u(t_0) \right].$$

Здесь  $E_{\max,iv}$  – жесткость стенок  $i$ -го желудочка,  $V_{u,i}$  – невозмущенный объем  $i$ -го желудочка,  $P_{0,iv}, k_{E,iv}$  – константы, определяющие

диастолическое расслабление  $i$ -го желудочка,  $T$  и  $T_{\text{sys}}$  – период сердечного цикла и период систолы соответственно. Предполагается, что в модели  $T$  и  $T_{\text{sys}}$  – константы, что позволяет исследовать роль только гидродинамических характеристик сосудистого русла в формировании низкочастотных компонент колебаний кровотока.

Входящие  $Q_{\text{in},iv}$  и выходящие  $Q_{\text{o},iv}$  потоки крови для желудочков описываются следующими формулами:

$$Q_{\text{in},iv} = \begin{cases} 0, & P_{ia} \leq P_{iv} \\ \frac{P_{ia} - P_{iv}}{R_{ia}}, & P_{ia} > P_{iv} \end{cases} \quad (3)$$

$$Q_{\text{o},iv} = \begin{cases} 0, & P_{\text{max},iv} \leq P_{\alpha\alpha} \\ \frac{P_{\text{max},iv} - P_{\alpha\alpha}}{R_{iv}}, & P_{\text{max},iv} > P_{\alpha\alpha} \end{cases} \quad \alpha = s, pu,$$

где символ  $\alpha$  в индексах обозначает системный ( $\alpha = s$ ) и легочный ( $\alpha = pu$ ) круги кровообращения, составной индекс  $ia$  обозначает  $i$ -е предсердие,  $P_{ia}$  – давление крови в  $i$ -м предсердии,  $P_{\alpha\alpha}$  – давление крови в обобщенной артерии  $\alpha$ -го круга кровообращения,  $R_{ia}$  – эффективное гидродинамическое сопротивление (ЭГС)  $i$ -го предсердия,  $R_{iv} = k_{R,iv} P_{\text{max},iv}$  – гидродинамическое сопротивление  $i$ -го желудочка, которое пропорционально изометрическому давлению желудочка. Здесь и далее предполагается, что ЭГС не зависят от гематокрита и являются константами для всех резервуаров сосудистого русла за исключением желудочков. Входящие и выходящие потоки крови определяют изменение объема крови  $V_{iv}(t)$  в желудочках согласно следующему уравнению:

$$\frac{dV_{iv}(t)}{dt} = Q_{\text{in},iv} - Q_{\text{o},iv} \quad (4)$$

Далее из желудочков кровь выбрасывается в артерии соответствующих кругов кровообращения.

**Системный круг кровообращения.** Для системной артерии поток  $Q_{\text{sa}}(t)$ , объем  $V_{\text{sa}}(t)$  и давление  $P_{\text{sa}}(t)$  крови описываются следующими уравнениями:

$$\frac{dQ_{\text{sa}}(t)}{dt} = \frac{1}{L_{\text{sa}}} (P_{\text{sa}}(t) - P_{\text{sa}_p}(t) - R_{\text{sa}} Q_{\text{sa}}(t)),$$

$$\frac{dV_{\text{sa}}(t)}{dt} = Q_{\text{o},lv}(t) - Q_{\text{sa}}(t), \quad (5)$$

$$P_{\text{sa}}(t) = \frac{1}{C_{\text{sa}}} (V_{\text{sa}}(t) - V_{\text{u,sa}}),$$

где  $L_{\text{sa}}$  – инерционность потока в системной артерии,  $R_{\text{sa}}$ ,  $C_{\text{sa}}$ ,  $V_{\text{u,sa}}$  – ЭГС, эластичность и невозмущенный объем системной артерии соответственно,  $P_{\text{sa}_p}$  – давление крови в системной периферической артерии.

Системная периферическая артерия разделяется на сосуды МЦР, моделирующие сосудистое русло небольшого (несколько квадратных миллиметров) участка кожи, и на ОСР. Уравнения, описывающие изменение объема ветвления системной периферической артерии на МЦР  $V_{\text{sa}_p}(t)$ , объема артериальной части ОСР  $V_{\text{sa}_g}(t)$  и давления  $P_{\text{sp}}(t)$  крови в системной периферической артерии имеют следующий вид:

$$\frac{dV_{\text{sa}_{p,g}}(t)}{dt} = Q_{\text{sa}}(t) - \frac{P_{\text{sa}_p}(t) - P_{\text{sv}_g}(t)}{R_{\text{sa}_g}} - \frac{P_{\text{sa}_p}(t) - P_{\text{sa}_{mv}}^1(t)}{R_{\text{sa}_p}},$$

$$V_{\text{sa}_{p,g}}(t) = V_{\text{sa}_p}(t) + V_{\text{sa}_g}(t), \quad (6)$$

$$V_{\text{sa}_p}(t) = C_{\text{sa}_p} P_{\text{sa}_p}(t) + V_{\text{u,sa}_p},$$

$$V_{\text{sa}_g}(t) = C_{\text{sa}_g} P_{\text{sa}_p}(t) + V_{\text{u,sa}_g},$$

$$P_{\text{sa}_p}(t) = \frac{1}{C_{\text{sa}_p} + C_{\text{sa}_g}} (V_{\text{sa}_{p,g}}(t) - V_{\text{u,sa}_p} - V_{\text{u,sa}_g}),$$

где  $R_{\text{sa}}$ ,  $C_{\text{sa}_p}$ ,  $V_{\text{u,sa}_p}$ ,  $R_{\text{sa}_g}$ ,  $C_{\text{sa}_g}$ ,  $V_{\text{u,sa}_g}$  – ЭГС, эластичность и невозмущенный объем ветвления системной периферической артерии на МЦР, ЭГС, эластичность и невозмущенный объем артериальной части ОСР, а  $P_{\text{sv}_g}$  и  $P_{\text{sa}_{mv}}^1$  – давление крови в венозной части ОСР и в МЦР на первом уровне ветвления соответственно.

Модель МЦР представляет собой древовидную структуру с десятью уровнями ветвления в артериальной и десятью уровнями ветвления в венозной части русла. Ветвление сосудов на каждом уровне является бифуркационным – один в два в артериальной части и два в один – в венозной части. Предполагая, что сосуды одного уровня одинаковы по своим гидродинамическим характеристикам, более того, что в каждой части МЦР (артериальной и венозной) эластичности сосудов одинаковы, МЦР можно описать следующей системой уравнений:

$$\frac{dV_{\text{sa}_{mv}}^k(t)}{dt} = Q_{\text{sa}_{mv}}^{k-1}(t) - 2Q_{\text{sa}_{mv}}^k(t),$$

$$\begin{aligned}
 P_{sa_{mv}}^k(t) &= \frac{1}{C_{sa_{mv}}} \left( V_{sa_{mv}}^k(t) - V_{u,sa_{mv}}^k \right), \\
 &\dots \\
 \frac{dV_{sa_{mv}}^n(t)}{dt} &= Q_{sa_{mv}}^{n-1}(t) - 2Q_{sa_{mv},sv_{mv}}^n(t), \\
 P_{sa_{mv}}^n(t) &= \frac{1}{C_{sa_{mv}}} \left( V_{sa_{mv}}^n(t) - V_{u,sa_{mv}}^n \right), \\
 \frac{dV_{sv_{mv}}^n(t)}{dt} &= Q_{sa_{mv},sv_{mv}}^n(t) - Q_{sv_{mv}}^n(t), \\
 P_{sv_{mv}}^n(t) &= \frac{1}{C_{sv_{mv}}} \left( V_{sv_{mv}}^n(t) - V_{u,sv_{mv}}^n \right), \\
 &\dots
 \end{aligned}
 \tag{7}$$

$$\frac{dV_{sv_{mv}}^k(t)}{dt} = 2Q_{sv_{mv}}^{k+1}(t) - Q_{sv_{mv}}^k(t),$$

$$\begin{aligned}
 P_{sv_{mv}}^k(t) &= \frac{1}{C_{sv_{mv}}} \left( V_{sv_{mv}}^k(t) - V_{u,sv_{mv}}^k \right), \\
 Q_{sa_{mv}}^k &= \frac{P_{sa_{mv}}^k - P_{sa_{mv}}^{k+1}}{R_{sa_{mv}}^k},
 \end{aligned}$$

$$Q_{sa_{mv},sv_{mv}}^n = \frac{P_{sa_{mv}}^n - P_{sv_{mv}}^n}{R_{sa_{mv}}^n}, \quad Q_{sv_{mv}}^k = \frac{P_{sv_{mv}}^k - P_{sv_{mv}}^{k-1}}{R_{sv_{mv}}^k},$$

Здесь верхний индекс обозначает номер уровня ветвления сосудов, который изменяется от 1 до  $n$ , где  $n = 10$ ;  $C_{sa_{mv}}$  и  $C_{sv_{mv}}$  – эластичность сосудов артериальной и венозной частей МЦР соответственно. Предполагается, что ЭГС сосудов МЦР зависит от номера ветвления сосудов линейным образом:

$$\begin{aligned}
 R_{sa_{mv}}^k &= \eta \frac{l_{sa_{mv}}^1 + (l_{sa_{mv}}^n - l_{sa_{mv}}^1) \frac{k-1}{n-1}}{\left( r_{sa_{mv}}^1 + (r_{sa_{mv}}^n - r_{sa_{mv}}^1) \frac{k-1}{n-1} \right)^4}, \\
 R_{sv_{mv}}^k &= \eta \frac{l_{sv_{mv}}^1 + (l_{sv_{mv}}^n - l_{sv_{mv}}^1) \frac{k-1}{n-1}}{\left( r_{sv_{mv}}^1 + (r_{sv_{mv}}^n - r_{sv_{mv}}^1) \frac{k-1}{n-1} \right)^4},
 \end{aligned}
 \tag{8}$$

где  $l_{sa_{mv}}^1, l_{sa_{mv}}^n, r_{sa_{mv}}^1, r_{sa_{mv}}^n, l_{sv_{mv}}^1, l_{sv_{mv}}^n, r_{sv_{mv}}^1, r_{sv_{mv}}^n$  – длины и радиусы на первом и  $n$ -м уровнях ветвления сосудов артериальной ( $a_{mv}$ ) и венозной ( $v_{mv}$ ) части МЦР,  $\eta$  – параметр, связанный с эффективной вязкостью крови. Невозмущенные объемы сосудов МЦР вычисляются через геометрические свойства сосудов следующим образом:

$$\begin{aligned}
 V_{u,sa_{mv}}^k &= \pi \left( r_{sa_{mv}}^1 + (r_{sa_{mv}}^n - r_{sa_{mv}}^1) \frac{k-1}{n-1} \right)^2 \times \\
 &\times \left( l_{sa_{mv}}^1 + (l_{sa_{mv}}^n - l_{sa_{mv}}^1) \frac{k-1}{n-1} \right), \\
 V_{u,sv_{mv}}^k &= \pi \left( r_{sv_{mv}}^1 + (r_{sv_{mv}}^n - r_{sv_{mv}}^1) \frac{k-1}{n-1} \right)^2 \times \\
 &\times \left( l_{sv_{mv}}^1 + (l_{sv_{mv}}^n - l_{sv_{mv}}^1) \frac{k-1}{n-1} \right).
 \end{aligned}
 \tag{9}$$

Изменение объема  $V_{sv_p}$  и давления  $P_{sv_p}$  венозной части ответвления системной периферической вены на МЦР описывается следующими уравнениями:

$$\begin{aligned}
 \frac{dV_{sv_p}(t)}{dt} &= 2 \frac{P_{sv_{mv}}^1(t) - P_{sv_p}(t)}{R_{sv_{mv}}^1} - \frac{P_{sv_p}(t) - P_{ra}(t)}{R_{sv_p}}, \\
 P_{sv_p}(t) &= \frac{1}{C_{sv_p}} \left( V_{sv_p}(t) - V_{sv_p} \right),
 \end{aligned}
 \tag{10}$$

где  $R_{sv_p}, C_{sv_p}, V_{u,sv_p}$  – соответственно ЭГС, эластичность и невозмущенный объем ответвления системной периферической вены на МЦР.

Изменение объема  $V_{sv_g}(t)$  и давления  $P_{sv_g}(t)$  крови в венозной части ОСР запишем, используя закон сохранения количества крови во всем сердечно-сосудистом русле:

$$\begin{aligned}
 V_{sv_g}(t) &= V_{tot} - \sum_j V_j(t) - \sum_{k=1}^{10} 2^k \left[ V_{sa_{mv}}^k(t) + V_{sv_{mv}}^k(t) \right], \\
 j &= pua, pua_p, puv_p, sa, sa_p, sa_g, sv_p, la, lv, ra, rv,
 \end{aligned}
 \tag{11}$$

$$P_{sv_g}(t) = \frac{1}{C_{sv_g}} \left( V_{sv_g}(t) - V_{u,sv_g} \right),$$

где  $V_{tot}$  – объем всей крови,  $C_{sv_g}, V_{u,sv_g}$  – соответственно эластичность и невозмущенный объем венозной части ОСР.

Далее кровь из венозной части ОСР и ответвления периферической вены на МЦР системного круга кровообращения попадает в правое предсердие. Объем  $V_{ra}(t)$  и давление  $P_{ra}(t)$  крови в правом предсердии описываются следующими уравнениями:

$$\begin{aligned}
 \frac{dV_{ra}(t)}{dt} &= \frac{P_{sv_g}(t) - P_{ra}(t)}{R_{sv_g}} + \frac{P_{sv_p}(t) - P_{ra}(t)}{R_{sv_p}} - Q_{in,rv}(t), \\
 P_{ra}(t) &= \frac{1}{C_{ra}} \left( V_{ra}(t) - V_{u,ra} \right).
 \end{aligned}
 \tag{12}$$

Здесь  $R_{sv_p}$  – ЭГС венозной части ОСР системного круга кровообращения,  $C_{ra}$ ,  $V_{u,ra}$  – эластичность и невозмущенный объем правого предсердия.

**Легочный круг кровообращения.** Для легочной артерии поток  $Q_{pua}(t)$ , объем  $V_{pua}(t)$  и давление  $P_{pua}(t)$  крови описываются следующими уравнениями:

$$\begin{aligned} \frac{dQ_{pua}(t)}{dt} &= \frac{1}{L_{pua}}(P_{pua}(t) - P_{pua_p}(t) - R_{pua}Q_{pua}(t)), \\ \frac{dV_{pua}(t)}{dt} &= Q_{o,rv}(t) - Q_{pua}(t), \\ P_{pua}(t) &= \frac{1}{C_{pua}}(V_{pua}(t) - V_{u,pua}). \end{aligned} \quad (13)$$

Здесь  $L_{pua}$  – инерционность потока в легочной артерии,  $R_{pua}$ ,  $C_{pua}$ ,  $V_{u,pua}$  – соответственно ЭГС, эластичность и невозмущенный объем легочной артерии,  $P_{pua_p}$  – давление крови в легочной периферической артерии.

Уравнения, описывающие изменение объема легочной периферической артерии  $V_{pua_p}(t)$  и давления  $P_{pua_p}(t)$  крови в легочной периферической артерии, имеют следующий вид:

$$\begin{aligned} \frac{dV_{pua_p}(t)}{dt} &= Q_{pua}(t) - \frac{P_{pua_p}(t) - P_{puv_p}(t)}{R_{pua_p}}, \\ P_{pua_p}(t) &= \frac{1}{C_{pua_p}}(V_{pua_p}(t) - V_{u,pua_p}), \end{aligned} \quad (14)$$

где  $R_{pua_p}$ ,  $C_{pua_p}$ ,  $V_{u,pua_p}$  – соответственно ЭГС, эластичность и невозмущенный объем легочной периферической артерии,  $P_{puv_p}$  – давление крови в легочной периферической вене.

Уравнения, описывающие изменение объема  $V_{puv_p}(t)$  и давления  $P_{puv_p}(t)$  крови в легочной периферической вене, имеют вид:

$$\begin{aligned} \frac{dV_{puv_p}(t)}{dt} &= \frac{P_{pua_p}(t) - P_{puv_p}(t)}{R_{pua_p}} - \frac{P_{puv_p}(t) - P_{la}(t)}{R_{puv_p}}, \\ P_{puv_p}(t) &= \frac{1}{C_{puv_p}}(V_{puv_p}(t) - V_{u,puv_p}), \end{aligned} \quad (15)$$

где  $R_{puv_p}$ ,  $C_{puv_p}$ ,  $V_{u,puv_p}$  – ЭГС, эластичность и невозмущенный объем легочной периферической вены.

Далее кровь из легочной периферической вены попадает в левое предсердие. При этом объем  $V_{la}(t)$  и давление  $P_{la}(t)$  крови в левом

предсердии описываются следующими уравнениями:

$$\begin{aligned} \frac{dV_{la}(t)}{dt} &= \frac{P_{puv_p}(t) - P_{la}(t)}{R_{puv_p}} - Q_{in,lv}(t), \\ P_{la}(t) &= \frac{1}{C_{la}}(V_{la}(t) - V_{u,la}). \end{aligned} \quad (16)$$

Здесь  $C_{la}$ ,  $V_{u,la}$  – соответственно эластичность и невозмущенный объем левого предсердия.

## МЕТОДЫ

Параметризация модели была проведена таким образом, чтобы величины давления в сердце и в сосудистых резервуарах соответствовали физиологической норме в покое (табл. 1 и 2, рис. 2) при частоте сердцебиения 1,2 Гц или примерно 72 уд/мин. При этом учитывалось соответствие модельных значений общего объема крови и ударного объема физиологической норме (табл. 3). В результате моделирования получали записи объемной скорости и давления кровотока для всех сосудистых резервуаров. Длительность записей составляла 600 с. Для дальнейшего анализа брали объемные скорости кровотока в системной артерии и в МЦР.

Исследование колебательных режимов системного и микроциркуляторного кровотока проводилось при следующих возмущающих воздействиях на сердечно-сосудистое русло: 1) влияние случайных шумовых флуктуаций на жесткость стенок желудочков; 2) влияние случайных шумовых флуктуаций на эластичность сосудов МЦР. Шумовые возмущения представляли собой физический белый шум с ограниченной полосой частот (БШО) с нулевым средним, единичной дисперсией и временем корреляции 0,1 с.

Моделирование шумового воздействия на жесткость стенок желудочков осуществляли добавкой независимых случайных членов к изометрическому давлению:

$$P_{max,iv}^{noise}(t) = P_{max,iv}(t) + \delta \left( \frac{\zeta_i(t)}{\sqrt{t_s}} + \kappa \right), \quad i = l, r, \quad (17)$$

где  $\delta = 7,071 \cdot 10^{-1}$  (мм рт. ст.)·с и  $\kappa = 1,414 \text{ с}^{-1}$  – масштабные параметры, а  $t_s = 1,0 \cdot 10^{-1}$  с – время корреляции,  $\zeta_i(t)$  – белый гауссов шум, воздействующий на жесткость стенок  $i$ -го желудочка. Далее в уравнении (1) вместо детерминированного изометрического давления  $P_{max,iv}(t)$  ис-

**Таблица 1.** Средние значения давлений крови в сосудах

Сосуд	Давление, мм рт. ст.	
	Физиологическая норма	Модель
Аорта	100–120	92
Магистральные артерии	100–120	
Ветвящиеся артерии	80–90	
Терминальные артерии	80–90	87
Артериолы	40–60	
Капилляры	15–25	
Венулы	12–18	19
Терминальные вены	10–12	
Ветвящиеся вены	5–8	
Венозные коллекторы	3–5	4.4
Полые вены	1–3	

Примечание. Экспериментальные физиологические данные взяты из источника [19].

**Таблица 2.** Давления крови в полостях сердца

Полость сердца	Давление, мм рт. ст.		
	Физиологическая норма	Модель	
Правое предсердие:	систола	5–8	4,55
	диастола	0	4,20
Правый желудочек:	систола	25–30	25
	диастола	0	4
Левое предсердие:	систола	5–8	9,9
	диастола	0	9,57
Левый желудочек:	систола	115–125	120
	диастола	0	2

Примечание. Экспериментальные физиологические данные взяты из источника [20].

пользовалось давление с шумовой добавкой  $P_{\max,iv}^{\text{noise}}(t)$ .

Влияние шума на эластичность сосудов МЦР системного круга кровообращения моделировали аддитивной добавкой БШО к параметрам эластичности МЦР:

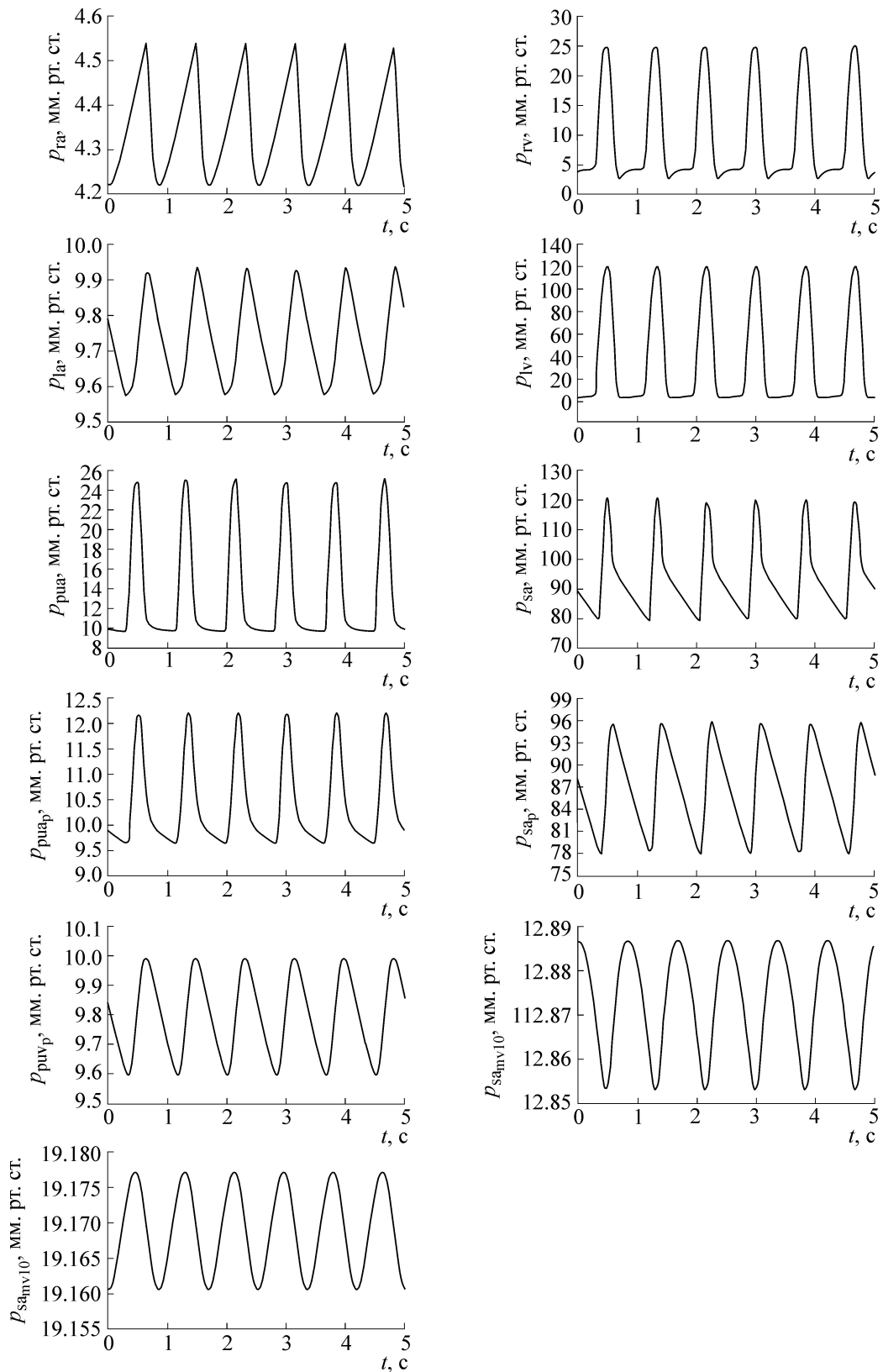
$$C_{sa_{mv}}^{\text{noise}}(t) = C_{sa_{mv}} + \delta_{mv} \frac{\zeta_{mv}(t)}{\sqrt{t_{s,mv}}},$$

$$C_{sv_{mv}}^{\text{noise}}(t) = C_{sv_{mv}} + \delta_{mv} \frac{\zeta_{mv}(t)}{\sqrt{t_{s,mv}}},$$
(18)

где  $\delta = 7,071 \cdot 10^{-4}$  (мм рт. ст.)<sup>-1</sup>·с – масштабный параметр, а  $t_{s,mv} = 1,0 \cdot 10^{-1}$  с – время корреляции.

$\zeta_{mv}(t)$  – белый гауссов шум. Далее в систему уравнений (7) вместо постоянных значений эластичности МЦР  $C_{sa_{mv}}$  и  $C_{sv_{mv}}$  подставляли значения эластичности с шумовой добавкой  $C_{sa_{mv}}^{\text{noise}}(t)$  и  $C_{sv_{mv}}^{\text{noise}}(t)$ .

Далее записи объемных скоростей в системной артерии и в МЦР разлагали на спектральные составляющие при помощи метода адаптивного вейвлет-преобразования [16]. При этом для МЦР делалось предварительное усреднение по четырем уровням (amv9, amv10, vmv10, vmv9), на которые приходится более 75% всех микрососудов моделируемого МЦР. Таким образом, полученные записи объемных скоростей в МЦР являлись модельными аналогами изме-



**Рис. 2.** Модельные записи колебаний давления кровотока в левом и правом предсердиях ( $P_{la}$ ,  $P_{ra}$ ), в левом и правом желудочках ( $P_{lv}$ ,  $P_{rv}$ ), в системной артерии ( $P_{sap}$ ), в пульмональной артерии ( $P_{pua}$ ), в периферической системной ( $P_{sap_p}$ ) и пульмональной ( $P_{pua_p}$ ) артерии, в МЦР на десятом уровне ветвления ( $P_{sap_mv10}$ ), в венозной части ОСР ( $P_{sv}$ ) и в пульмональной периферической вене ( $P_{puv_p}$ ).

Таблица 3. Общий объем крови и ударный объем сердца

	Объем (мл)	
	Физиологическая норма	Модель
Общий объем	4500–5400	4500
Ударный объем	40–70	52

Примечание. Экспериментальные физиологические данные взяты из источников [21,22].

ряемой экспериментально методом лазерной доплеровской флоуметрии кожной перфузии, которая характеризует колебания объемной скорости кровотока в микрососудах кожи, расположенных приблизительно в  $1 \text{ мм}^3$  зондируемого объема ткани.

Численное решение системы уравнений (1)–(16) проводили в модуле Simulink пакета Matlab (MathWorks Inc., США) с использованием численной схемы интегрирования Дорманда–Принса с переменным шагом интегрирования. Параметры модели, используемые при решении уравнений (1)–(16), приведены в табл. 4.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

На рис. 2 представлены фрагменты записей колебаний давления кровотока в сердце и в сосудистых резервуарах. Записи получены без внешнего воздействия в покое при частоте сердцебиения  $F_h = 1,2 \text{ Гц}$ . Они демонстрируют кинетику и количественные величины давления кровотока (табл. 1 и 2), которые соответствуют физиологической норме.

На рис. 3 представлены амплитудно-частотные спектры колебаний объемных скоростей кровотока невозмущенной системы. Видно, что как на системном (рис. 3а), так и на микроциркуляторном (рис. 3б) уровнях в спектрах

присутствует только компонент на частоте сердечных сокращений ( $F_h = 1,2 \text{ Гц}$ ) и гармоника этого компонента (пик меньшей амплитуды справа).

На рис. 4а и 4б показаны спектры колебаний объемных скоростей кровотока в моделируемой ССС при возмущающем воздействии на жесткость стенок желудочков низкоинтенсивным шумом, спектральная мощность которого не превышала 0,5% от спектральной мощности колебаний давления крови в левом желудочке. Моделирование шумового воздействия на жесткость стенок желудочков осуществляли добавлением независимых случайных членов к изометрическому давлению по формуле (17). Модельные кривые представляют собой усредненные данные по десяти независимым реализациям шумового сигнала. Также на рис. 4в приведена экспериментальная кривая спектра кожной перфузии по данным лазерной доплеровской флоуметрии у 29 молодых (18–26 лет) испытуемых на подушечке указательного пальца в покое [17]. Из рисунка видно, что на системном уровне (рис. 4а) низкочастотный отклик практически не формируется, в то время как на микроциркуляторном уровне (рис. 4б) низкочастотный отклик достигает значительной величины и качественно схож с экспериментальными данными (рис. 4в).

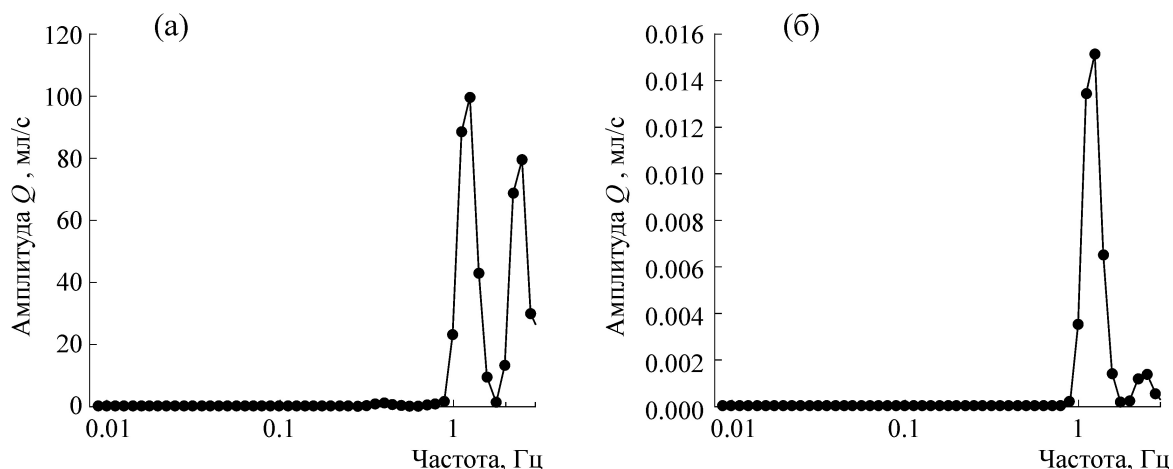


Рис. 3. Спектры колебаний модельной объемной скорости кровотока в системной обобщенной артерии (а) и в МЦР невозмущенной системы (б).



Таблица 4. Параметры модели

Параметр	Значение	Единицы измерения
Сердце		
$k_{R,lv}$	$7,0 \cdot 10^{-4}$	с·мл <sup>-1</sup>
$k_{R,rv}$	$1,4 \cdot 10^{-3}$	с·мл <sup>-1</sup>
$E_{max,lv}$	$6,5 \cdot 10^{-1}$	(мм рт. ст.)·мл <sup>-1</sup>
$E_{max,rv}$	$4,0 \cdot 10^{-1}$	(мм рт. ст.)·мл <sup>-1</sup>
$k_{E,lv}$	$7,0 \cdot 10^{-3}$	мл <sup>-1</sup>
$k_{E,rv}$	$1,1 \cdot 10^{-2}$	мл <sup>-1</sup>
$P_{0,lv}$	$8,0 \cdot 10^{-1}$	мм рт. ст.
$P_{0,rv}$	1,3	мм рт. ст.
$V_{u,lv}$	$7,0 \cdot 10^1$	мл
$V_{u,rv}$	$4,08 \cdot 10^1$	мл
$R_{la}$	$5,0 \cdot 10^{-2}$	(мм рт. ст.)·с·мл <sup>-1</sup>
$R_{ra}$	$5,0 \cdot 10^{-3}$	(мм рт. ст.)·с·мл <sup>-1</sup>
$C_{la}$	$8,0 \cdot 10^1$	(мм рт. ст.) <sup>-1</sup> ·мл
$C_{ra}$	$1,0 \cdot 10^2$	(мм рт. ст.) <sup>-1</sup> ·мл
$V_{u,la}$	$2,5 \cdot 10^1$	мл
$V_{u,ra}$	$4,0 \cdot 10^1$	мл
Пулмональная артерия		
$C_{pua}$	$4,0 \cdot 10^{-1}$	(мм рт. ст.) <sup>-1</sup> ·мл
$R_{pua}$	$5,0 \cdot 10^{-2}$	(мм рт. ст.)·с·мл <sup>-1</sup>
$L_{pua}$	$1,8 \cdot 10^{-4}$	(мм рт. ст.)·мл·с <sup>-2</sup>
$V_{u,pua}$	0,0	мл
Пулмональная периферическая артерия		
$C_{pua_p}$	4,0	(мм рт. ст.) <sup>-1</sup> ·мл
$R_{pua_p}$	$1,0 \cdot 10^{-2}$	(мм рт. ст.)·с·мл <sup>-1</sup>
$V_{u,pua_p}$	$1,23 \cdot 10^2$	мл
Пулмональная периферическая вена		
$C_{puv_p}$	$5,0 \cdot 10^1$	(мм рт. ст.) <sup>-1</sup> ·мл
$R_{puv_p}$	$1,0 \cdot 10^{-3}$	(мм рт. ст.)·с·мл <sup>-1</sup>
$V_{u,puv_p}$	$1,2 \cdot 10^2$	мл
Системная артерия		
$C_{sa}$	$3,0 \cdot 10^{-1}$	(мм рт. ст.) <sup>-1</sup> ·мл
$R_{sa}$	$1,0 \cdot 10^{-1}$	(мм рт. ст.)·с·мл <sup>-1</sup>
$L_{sa}$	$2,2 \cdot 10^{-4}$	(мм рт. ст.)·мл·с <sup>-2</sup>
$V_{u,sa}$	$3,5 \cdot 10^1$	мл
Ответвление системной периферической артерии на МЦР		
$C_{sa_p}$	$9,0 \cdot 10^{-1}$	(мм рт. ст.) <sup>-1</sup> ·мл
$R_{sa_p}$	1,3	(мм рт. ст.)·с·мл <sup>-1</sup>
$V_{u,sa_p}$	$3,0 \cdot 10^1$	мл

Параметр	Значение	Единицы измерения
Ответвление системной периферической артерии на ОСР		
$C_{sa_g}$	$9,0 \cdot 10^{-1}$	$(\text{мм рт. ст.})^{-1} \cdot \text{мл}$
$R_{sa_g}$	1,3	$(\text{мм рт. ст.}) \cdot \text{с} \cdot \text{мл}^{-1}$
$V_{u,sa_g}$	$5,0 \cdot 10^1$	мл
МЦР		
$C_{sa_{mv}}$	$1,8 \cdot 10^{-3}$	$(\text{мм рт. ст.})^{-1} \cdot \text{мл}$
$l_{sa_{mv}}^1$	$4,0 \cdot 10^{-1}$	см
$l_{sa_{mv}}^{10}$	$1,0 \cdot 10^{-1}$	см
$r_{sa_{mv}}^1$	$1,5 \cdot 10^{-3}$	см
$r_{sa_{mv}}^{10}$	$3,0 \cdot 10^{-4}$	см
$l_{sv_{mv}}^1$	$4,0 \cdot 10^{-1}$	см
$l_{sv_{mv}}^{10}$	$1,0 \cdot 10^{-1}$	см
$r_{sv_{mv}}^1$	$5,0 \cdot 10^{-3}$	см
$r_{sv_{mv}}^{10}$	$4,0 \cdot 10^{-4}$	см
$\eta$	$8,59 \cdot 10^{-17}$	$(\text{мм рт. ст.}) \cdot \text{с}$
Ответвление системной периферической вены на МЦР		
$C_{sv_p}$	$5,5 \cdot 10^1$	$(\text{мм рт. ст.})^{-1} \cdot \text{мл}$
$R_{sv_p}$	1,3	$(\text{мм рт. ст.}) \cdot \text{с} \cdot \text{мл}^{-1}$
$V_{u,sv_p}$	$1,0 \cdot 10^1$	мл
Ответвление системной периферической вены на ОСР		
$C_{sv_g}$	$5,0 \cdot 10^1$	$(\text{мм рт. ст.})^{-1} \cdot \text{мл}$
$R_{sv_g}$	$1,5 \cdot 10^{-1}$	$(\text{мм рт. ст.}) \cdot \text{с} \cdot \text{мл}^{-1}$
$V_{u,sv_g}$	$2,0 \cdot 10^1$	мл

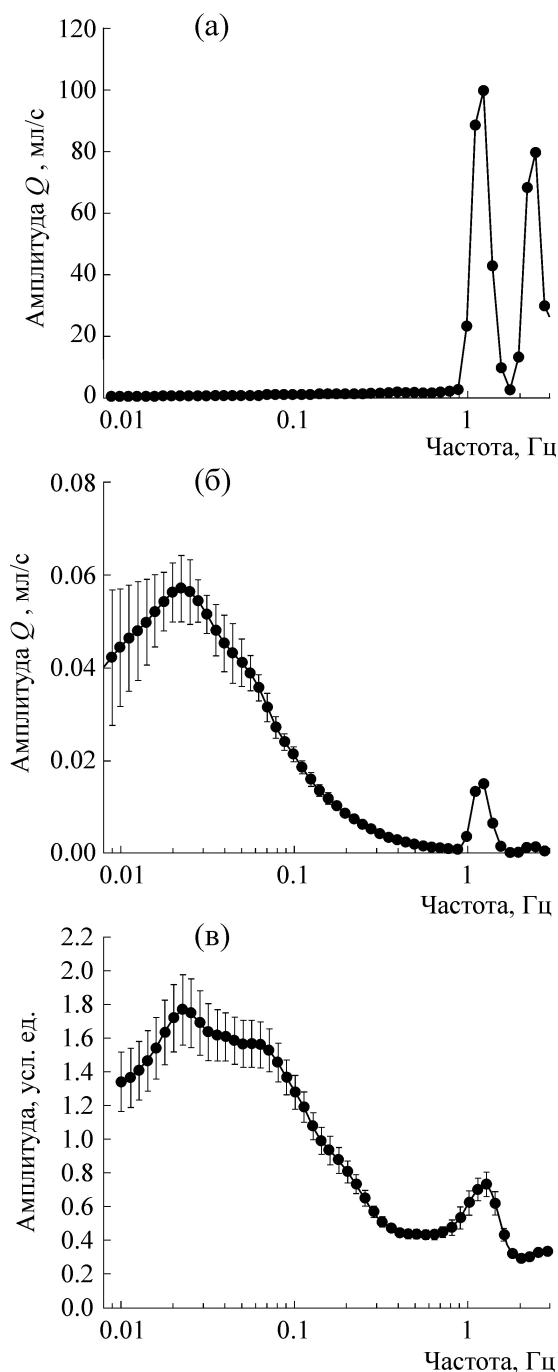
Влияние шума на эластичность сосудов МЦР моделировалось аддитивной добавкой БШО к параметрам эластичности по формуле (18). Интенсивность шумового воздействия не превышала 0,4% от эластичности системной обобщенной периферической артерии. На рис. 5 показан результат влияния БШО на эластичность сосудов МЦР. Видно, что в данном случае низкочастотные колебания кровотока не формируются в отличие от шумового воздействия на жесткость стенок желудочков сердца (рис. 4).

#### ОБСУЖДЕНИЕ

Проблема формирования низкочастотных ритмов как в ССС человека в целом, так и в

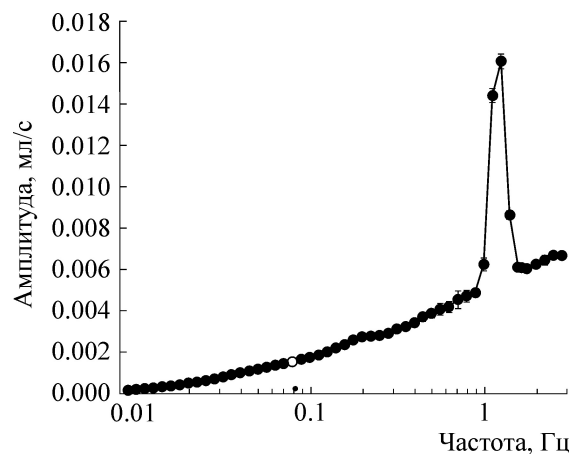
МЦР в частности, до сих пор остается не решенной. Существующие представления о локальных механизмах регуляции кровотока в МЦР [2–8] не дают ясного ответа на вопрос о роли самого сосудистого русла как гидродинамической системы в формировании низкочастотных ритмов.

В данной работе мы представили гидродинамическую модель ССС человека с четырехкамерным сердцем, системным и легочным кругами кровообращения и периферическим микроциркуляторным руслом с многоуровневым ветвлением сосудов. В модель не заложена автономная регуляция со стороны вегетативной нервной системы. Такой подход позволяет исследовать роль сосудистого русла в формировании колебатель-



**Рис. 4.** Спектры колебаний модельной объемной скорости кровотока в системной обобщенной артерии (а) и в МЦР (б) в условиях случайного воздействия на жесткость стенок желудочков сердца низкоинтенсивным шумом. Данные представлены как среднее  $\pm$  стандартное отклонение по десяти реализациям случайного сигнала. (в) – Экспериментальная кривая спектра кожной перфузии условно здоровых добровольцев [17]. Данные представлены как среднее  $\pm$  стандартное отклонение.

ной динамики кровотока как на системном, так и на микроциркуляторном уровнях.



**Рис. 5.** Спектр колебаний модельной объемной скорости кровотока в МЦР при воздействии на эластичность сосудов МЦР низкоинтенсивным шумом.

Подбор параметров модели является важным моментом математического моделирования биологических процессов. Параметры представленной модели подобраны таким образом, чтобы при частоте сердечных сокращений, равной 1,2 Гц, значения давлений крови в основных сосудистых резервуарах и в камерах сердца соответствовали физиологической норме (табл. 1 и 2, рис. 2). Кроме того, значения общего объема крови и ударного объема также соответствовали физиологической норме (табл. 3).

Численное решение уравнений (1)–(16) для невозмущенной системы дает ожидаемые результаты по спектральному составу (рис. 3). Они заключаются в том, что в колебаниях как системного, так и микроциркуляторного кровотока отсутствуют выраженные спектральные компоненты в низкочастотной области.

Картина меняется при воздействии на эластичность желудочков сердца низкоинтенсивным шумом. При этом на системном уровне видимых изменений не происходит (рис. 4а), в то время как на микроциркуляторном уровне в низкочастотной области формируются колебания, которые приблизительно в три раза превосходят по амплитуде колебания на частоте кардиоритма (рис. 4б). Сходные спектры наблюдаются в экспериментальных исследованиях кожной перфузии фаланги указательного пальца руки (рис. 4в, [17]). Ранее нами были получены аналогичные результаты для колебаний кровотока в МЦР на упрощенной модели, которая описывала одну камеру сердца (левый желудочек) и только системный круг кровообращения [11–13]. Было показано, что в МЦР формируются низкочастотные колебания с вы-

раженным максимумом на частоте 0,1 Гц при воздействии БШО как на эластичность стенок желудочка, так и на функционирование его клапанов.

В рамках представленной в настоящей работе расширенной модели мы также исследовали влияние шума на эластичность сосудов МЦР и каким образом подобное воздействие отразится на микроциркуляторном кровотоке. Оказалось, что добавление шума не приводит к формированию низкочастотных ритмов в микроциркуляторном кровотоке (рис. 5). По-видимому, в этом случае недостаточен учет только гидродинамических свойств сосудистого русла и в модель необходимо включать более высокие контуры регуляции, например, автономный контроль со стороны вегетативной нервной системы.

Таким образом, можно предположить, что связь между активностью сердца и низкочастотными колебаниями кожного кровотока в МЦР может базироваться только на гидродинамических свойствах сосудистого русла даже в отсутствие вегетативного контроля. Сами же колебания могут формироваться пассивно без активного участия процессов регуляции эндотелиальной, нейрогенной и миогенной природы, как это принято в современных представлениях о регуляции кожной перфузии [2–8].

Наличие связи между активностью сердца и низкочастотными колебаниями кожной перфузии подтверждается экспериментально. Например, авторами работы [18] показано, что между кардиоритмом и низкочастотными колебаниями кожной перфузии в миогенном диапазоне (0,056–0,145 Гц) существует фазовая когерентность, а форма связи между фазами носит синусоидальный характер.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На базе математической модели ССС человека, описывающей четырехкамерное сердце, системный и легочный круги кровообращения и системное периферическое МЦР, было показано, что низкоинтенсивное случайное воздействие на эластичность желудочков сердца приводит к формированию низкочастотных колебаний кровотока в МЦР. В отличие от этого, низкоинтенсивное случайное воздействие на эластичность сосудов МЦР не дает такого эффекта. Полученные результаты свидетельствуют о существовании связи между активностью сердца и низкочастотными колебаниями кожного кровотока в МЦР, которая обусловлена гидродинамическими свойствами сосудистого

русла без участия вегетативного контроля. Сами же колебания формируются пассивно без активного участия процессов регуляции эндотелиальной, нейрогенной и миогенной природы.

Исследование выполнено при финансовой поддержке Российского научного фонда (грант № 16-15-00248).

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. U. Hoffmann, A. Yanar, U. K. Franzeck, et al., *Microvasc. Res.* **40** (3), 293 (1990).
2. A. Stefanovska, M. Bracic, and H. D. Kvernmo, *IEEE Trans. Biomed. Engineer.* **46** (10), 1230 (1999).
3. M. E. Mück-Weymann, H.-P. Albrecht, D. Hager, et al., *Microvasc. Res.* **52** (1), 69 (1996).
4. S. Bertuglia, A. Colantuoni, and M. Intaglietta, *Microvasc. Res.* **48** (1), 68 (1994).
5. S.A. Landsverk, P. Kvandal, T. Kjelstrup, et al., *Anesthesiology* **105** (3), 478 (2006).
6. P. Kvandal, S. A. Landsverk, A. Bernjak, et al., *Microvasc. Res.* **72** (3), 120 (2006).
7. A. Bernjak, P. B. M. Clarkson, P. V. E McClintock, et al., *Microvasc. Res.* **76** (3), 224 (2008).
8. J. M. Stewart, I. Taneja, M. S. Goligorsky, et al., *Microcirculation* **14** (3), 169 (2007).
9. A. V. Tankanag, A. A. Grinevich, T. V. Kirilina, et al., *Microvasc. Res.* **95**, 53 (2014).
10. A. V. Tankanag, A. A. Grinevich, I. V. Tikhonova, et al., *Biophysics* **62**, 629 (2017).
11. A. A. Grinevich, A. V. Tankanag, V. G. Safronova, et al., *Doklady Biol. Sci.* **468**, 106 (2016).
12. A. A. Grinevich, A. V. Tankanag, and N. K. Chemeris, *Math. Biol. Bioinformatics* **11**, 233 (2016).
13. A. A. Grinevich, A. V. Tankanag, and N. K. Chemeris, in *Proc. SPIE, Saratov Fall Meet. 2016: Laser Physics and Photonics XVII and Computational Biophysics and Analysis of Biomedical Data III*, **10337**, 103371A (2017).
14. M. Ursino, *Am. J. Physiol.* **275**, H1733 (1998).
15. S. G. Shroff, J. S. Janicki, and K. T. Weber, *Am. J. Physiol.* **249**, H358 (1985).
16. A. V. Tankanag and N. K. Chemeris, *Phys. Med. Biol.* **53**, 5967 (2008).
17. G. V. Krasnikov, M. Y. Tyurina, A. V. Tankanag, et al., *Respir. Physiol. Neurobiol.* **185** (3), 562 (2013).
18. V. Ticcinelli, T. Stankovski, D. Iatsenko, et al., *Frontiers Physiol.* **8**, 749 (2017).
19. <http://meduniver.com/Medical/Physiology/357.html> (дата обращения: 30.10.2018).
20. <http://www.amedgrup.ru/davlen.html> (дата обращения: 30.10.2018).
21. <http://www.km.ru/zdorove/encyclopedia/pokazateli-deyatelnosti-serdtsa> (дата обращения: 30.10.2018).
22. <http://medbiol.ru/medbiol/anatomia/000007e7.htm> (дата обращения: 30.10.2018).

## **The Impact of Stochastic Perturbations to the Hydrodynamic Relation between the Activity of Cardiac Ventricles and Low-Frequency Blood Flow Oscillations in the Human Microcirculatory Bed**

**A.A. Grinevich\* \*\*, A.V. Tankanag\*, and N.K. Chemeris\***

*\*Institute of Cell Biophysics, Russian Academy of Sciences,  
Institutskaya ul. 3, Pushchino, Moscow Region, 142290 Russia*

*\*\*Institute of Theoretical and Experimental Biophysics, Russian Academy of Sciences,  
Institutskaya ul. 3, Pushchino, Moscow Region, 142290 Russia*

The experimentally revealed high phase coherence between low-frequency oscillations in the cutaneous blood perfusion signal at the contralateral skin sites surmises the existence of a central mechanism of its regulation. We assume that the vascular bed can be such a regulatory mechanism because it is a closed hydrodynamic system. Using the mathematical model of the human cardiovascular system it has been shown that the impact of low-intensity stochastic perturbations to elasticity of the cardiac ventricles leads to the formation of low-frequency oscillations in microvascular blood flow. The results show that there is a relation between the activity of the heart and low-frequency oscillations of microcirculatory skin blood flow, which is due to the hydrodynamic properties of the vascular bed without the involvement of autonomous control from vegetative nervous system.

*Keywords: cardiovascular system, microcirculatory bed, skin blood flow oscillations, mathematical modeling*