

УДК: 51–76; 612.178.5; 612.213

Исследование зависимости спектров сердечного ритма человека от контролируемой частоты дыхания

Гриневич А.А.* , Танканаг А.В., Чемерис Н.К.

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт биофизики клетки Российской академии наук, Пущино, Московская область, 142290, Россия

Аннотация. При помощи модифицированной комплексной имитационной математической модели «PNEUMA» исследована зависимость variability сердечного ритма от контролируемой частоты дыхания. Показано, что включение в модель частотной зависимости коэффициентов передачи сигналов по парасимпатическому и бета-симпатическому путям регуляции частоты сердечных сокращений приводит к колоколообразной форме зависимости variability сердечного ритма от контролируемой частоты дыхания с пиком на частоте 0.1 Гц, что качественно согласуется с экспериментальными данными.

Ключевые слова: математическое моделирование, variability сердечного ритма, вегетативный контроль, респираторная синусовая аритмия, амплитудно-частотный спектр, адаптивный вейвлет.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- BCP – variability сердечного ритма.
- ЧСС – частота сердечных сокращений.
- РСА – респираторная синусовая аритмия.
- БВК – блок вегетативного контроля.
- АД – артериальное давление.
- САД – системное артериальное давление.
- РВР – респираторный водитель ритма.
- АЧС – амплитудно-частотный спектр.
- ССС – сердечно-сосудистая система.
- СА – синоатриальный узел.
- ЦНС – центральная нервная система.

ВВЕДЕНИЕ

Вариability сердечного ритма (BCP) человека представляет собой изменение интервала времени между началом одного цикла сердечного сокращения и началом другого, следующего, цикла. Она связана с базовыми механизмами человеческого организма, определяющими его адаптационную способность к изменению внешних и внутренних факторов, таких как физические нагрузки, положение тела, психоэмоциональные состояния и др. [1]. Сами вариации выглядят как сложный

*grin_aa@mail.ru

колебательный процесс с определённой спектральной плотностью мощности, которая может включать в себя несколько частотных диапазонов [2–6]. Считается, что частотные компоненты ВСР обусловлены процессами различной природы. В частности, среди них выделяют нейрогенные и гуморальные ритмы. Вместе с тем, особую роль в ВСР или, другими словами, в изменении частоты сердечных сокращений (ЧСС) играет дыхание. Связь ВСР с дыхательным ритмом заключается в циклическом увеличении ЧСС в фазу вдоха и её уменьшении в фазу выдоха (см., например, [7–9]). При этом в спектре плотности мощности формируется спектральная компонента с частотой, совпадающей с частотой дыхания. Такое явление называется респираторной синусовой аритмией (РСА). Заметим, что степень выраженности дыхательного ритма в ВСР может носить нетривиальный характер, что особенно видно в условиях контролируемого дыхания. Например, было показано [10–13], что при контроле частоты дыхания амплитуда спектральной компоненты на частоте дыхания меняется с изменением этой частоты. Характер таких изменений носит резонансно-подобную форму колокола с максимумом на частоте дыхания, равной 0.1 Гц. Аналогичная зависимость наблюдается и при других напряжённых режимах дыхания, где осуществляется контроль не только частоты, но и глубины и формы экскурсии грудной клетки [14–16].

Существует две основные гипотезы, объясняющие феномен РСА [8, 9, 17]: это центрогенная теория и механизм обратной барорефлекторной петли. Последний включает в себя нелинейные компоненты, которые могут приводить к нелинейным эффектам зависимости ВСР от частоты дыхания. Кроме того, вегетативный контроль ЧСС сам может изменяться с изменением частоты дыхания [10, 12]. Например, экспериментально было показано [10], что помимо общепринятой точки зрения, рассматривающей РСА как вагогенный феномен, значимую роль в её формировании играет и симпатическая иннервация, особенно при редком дыхании.

Ясного и однозначного понимания механизмов формирования колоколообразной зависимости ВСР от частоты дыхания в условиях контролируемого дыхания нет. Вышеназванные гипотезы не объясняют форму этой зависимости. Например, до сих пор не ясно, является ли куполообразный вид кривой следствием непосредственного контроля со стороны центральной нервной системы или это результат чисто физического взаимодействия двух или нескольких колебательных систем. Возможно, причиной являются оба фактора, тогда каков вклад каждого из них? Что касается вегетативного контроля, то хотелось бы знать, модуляция какого из отделов – симпатического или парасимпатического – может приводить к столь нетривиальной зависимости?

Несомненно, исследование этой проблемы с помощью теоретических методов, а именно с использованием детального имитационного математического моделирования, которое за последние десять-пятнадцать лет интенсивно развивается и широко применяется на разных уровнях организации организма [18–21], будет полезно как в фундаментальном, так и в прикладном смысле. Для этого в качестве базовой модели нами была выбрана комплексная интегративная модель Ченга и соавторов [20]. Эта модель обладает наиболее полным описанием сердечно-сосудистой, респираторной и вегетативной систем организма человека, а также учитывает переходы между состояниями «сон-бодрствование».

МОДЕЛЬ «PNEUMA»

В работе использовалась комплексная имитационная математическая модель «PNEUMA 2.0» (<http://bmsr.usc.edu/software/pneuma/>), которая позволяет имитировать работу и взаимодействие респираторной, сердечно-сосудистой и вегетативной систем организма человека в покое и во время сна. Модель «PNEUMA» имеет модульную

структуру и состоит из четырёх основных блоков: блок респираторной системы, блок сердечно-сосудистой системы, блок вегетативного контроля и блок контроля состояний «сон-бодрствование». Возможности последнего блока в данной работе не используются, поскольку предполагается, что рассматриваемые случаи моделируются в условиях состояния бодрствования. Для этого в данной работе индекс, описывающий состояния сна и бодрствования, всегда фиксирован в значении, которое отвечает состоянию бодрствования системы. Подробное описание функционирования блока контроля состояний «сон-бодрствование» можно посмотреть в оригинальных работах [22–24].

Респираторный блок

Респираторный блок описывает динамические и газообменные свойства дыхания. Динамика дыхания основана на модели Риддла и Йонеса [25], в которой моделируется нелинейная связь между напряжением лёгочной мускулатуры и изменением лёгочного объёма. Изменяющийся объём лёгких за счёт разницы внешнего (атмосферного) и внутреннего давлений воздуха приводит к формированию воздушного потока, пропорционального скорости этого изменения. Само давление, как плевральное, так и альвеолярное, рассчитывается с учётом эластичных и вязкостных свойств грудной стенки и лёгочной ткани.

Газообмен между газовой смесью в лёгких и капиллярным кровотоком моделируется с учётом эффектов Бора–Холдена. Эти эффекты определяют кривые диссоциации O_2 от оксигемоглобина и сродство CO_2 с гемоглобином в зависимости от концентраций этих газов в крови и от величины рН. Здесь также учитываются структурные особенности лёгких, моделируемых шестью последовательно связанными компартментами. Пять из них представляют компартменты «мёртвого» дыхательного пространства, а последний – альвеолярный газообмен. Последующее перемешивание газов O_2 и CO_2 в крови и достижение соответствующих уровней парциальных давлений происходит в сердце и кровеносном русле. При этом время запаздывания, за которое новые концентрации газов достигают сердца и артерий (где находятся периферические хеморецепторы), обратно пропорционально скорости кровотока. Метаболизация газов в тканях моделируется единым тканевым компартментом, где скорость метаболизма, без учёта состояний «сон-бодрствование», постоянна и находится на заданном уровне.

Периодичность актов дыхания управляется системой автономного контроля и зависит от информации, приходящей в дыхательный центр от центральных хеморецепторов, отслеживающих уровень CO_2 в церебральном кровотоке, и от периферических хеморецепторов, отслеживающих уровни O_2 и CO_2 в артериальном кровотоке. Из суммарного сигнала от хеморецепторов в дальнейшем формируется управляющий сигнал для дыхательного центра. Далее, согласно модели Даффина и соавторов [26], из этого сигнала формируется респираторный ритм со ступенько-подобной частотой дыхания, остающейся постоянной во время одного акта «вдоха-выдоха».

В модели также описывается движение воздуха через верхний дыхательный путь, проводимость которого оценивается из соотношения между разностью внешнего и трансмурального давлений и порогового давления, величина последнего может меняться в зависимости от циркадных ритмов. В нашем случае эта зависимость не рассматривается, и проводимость верхнего дыхательного пути остаётся постоянной.

Сердечно-сосудистый блок

Сердечно-сосудистый блок описывает сократительную работу сердца с учётом левого и правого предсердий, левого и правого желудочков, а также гемодинамику через артериальное, венозное и периферические русла с учётом пульмонального и

системного циклов кровообращения и учётом локального контроля периферического сопротивления [27, 28]. Синоатриальный (СА) узел моделируется как простой водитель ритма, работающий по принципу «накопил и выстрелил», и управляется сигналами через парасимпатическую и бета-симпатическую иннервацию. В результате активности СА узла формируется непрерывно меняющаяся ЧСС, которая затем преобразуется в дискретную ступенчко-образную частоту, сохраняющую своё значение в пределах одного акта сердечного сокращения.

Сократительная активность желудочков в модели описывается с учётом нелинейной зависимости эластичности их мышечных стенок от времени. Это влияет на период систолы и сердечный выброс. Время диастолы вычисляется как разность между периодом сердечных сокращений и периодом систолы. Считается, что активация левого и правого желудочков происходит полностью синхронно. Формируемый при этом ударный объём зависит как от кровотока и объёма крови в возвратной вене, так и от периода сердечных сокращений и силы сердечного сжатия. С другой стороны, скорость кровотока через пульмональное и системное русла зависит от ударного объёма и от периферического тонуса сосудов.

Изменение периферического тонуса сосудов моделируется как периферическое обобщённое сопротивление, зависящее от альфа-симпатической иннервации. Обобщённое сопротивление включает периферическое сопротивление как таковое и свободный, не возмущённый объём крови в сосудах в висцеральной, невисцеральной и в мышечной периферической циркуляции. Кроме того, скорость локального кровотока контролируется локальным сопротивлением мышечных, коронарных и церебральных сосудов, которое зависит от парциальных давлений кислорода и углекислого газа в крови этих компартментов. Отслеживание барорецепторами каротидного синуса величины артериального давления рассматривается в модели как активность барорефлекторной петли [29], преобразующей изменение давления крови в нервные импульсы, передающиеся затем в систему автономного контроля.

Блок вегетативного контроля (БВК)

Вегетативная нервная система в модели «PNEUMA» описывается двумя отделами – парасимпатическим и симпатическим. Симпатический отдел разделяется на альфа-симпатический и бета-симпатический пути. Активность вегетативной системы может меняться за счёт хеморецепторов, барорецепторов, рецепторов растяжения лёгких и за счёт ответа центральной нервной системы (ЦНС) на содержание газов O_2 и CO_2 в артериальном и церебральном кровотоке [30]. Таким образом, блок вегетативного контроля имеет несколько входящих сигналов и несколько выходящих (рис. 1). Входящие сигналы формируются обратными интерорецептивными связями, передающими информацию от хеморецепторов, барорецепторов, рецепторов растяжения лёгких и ЦНС в мозг. Выходящие сигналы представляют собой альфа-симпатический, бета-симпатический и парасимпатический пути и сигнал управления респираторной системой (имитация дыхательного центра). При этом реакция симпатического отдела всегда описывается экспоненциальными зависимостями, в то время как реакция парасимпатического отдела описывается в основном линейными зависимостями, за исключением барорефлекса, где зависимость экспоненциальная с модулируемой амплитудой. Кроме того, нами в БВК были внесены изменения в виде коммутатора, позволяющего изменять управление дыхательным ритмом между автономным контролем со стороны дыхательного центра и «сознательно-волевым» – со стороны коры головного мозга. Все сигналы, входящие и выходящие из БВК, выражаются через частотные характеристики, которые определяются количеством импульсов или разрядов, генерируемых рецепторами или нейронами в единицу времени.

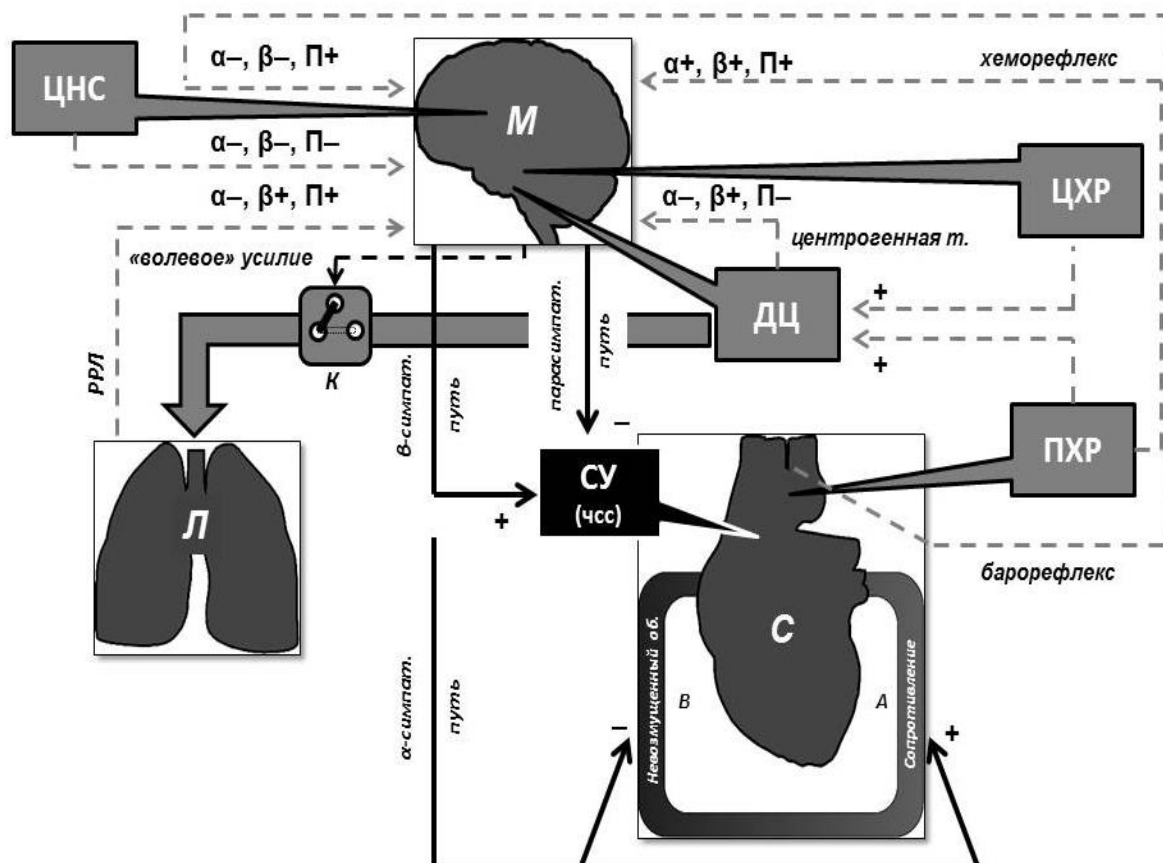


Рис. 1. Схема вегетативного контроля. Чёрные сплошные стрелки – выходящие сигналы из БВК. Серые пунктирные стрелки – входящие сигналы в БВК. Чёрная пунктирная стрелка – «сознательно-волевое» управление дыханием. *Л, М, С* – лёгкие, мозг, сердце, соответственно. *ПХР, ЦХР* – периферические и центральные хеморецепторы, соответственно. *БР* – барорецепторы. *РРЛ* – рецепторы растяжения лёгких. *ЦНС* – центральная нервная система. *ДЦ* – дыхательный центр. *СУ* – синусовый узел. *В* – венозное русло. *А* – артериальное русло. *К* – коммутатор. α , β , Π – альфа-, бета- и пара- симпатическая регуляция, соответственно. «+»/«-» – увеличение/уменьшение значения параметра или активности компонента системы.

Как было уже сказано, хеморецепторы разделяются на центральные и периферические. Центральные хеморецепторы имитируют работу физиологических рецепторов, расположенных в стволе головного мозга, и отслеживают уровень CO_2 в церебральном кровотоке. Изменение парциального давления $P_{b\text{CO}_2}$ в кровотоке мозга происходит за счёт его производства как продукта метаболизма кислорода в тканях мозга, входа с током крови из артериального русла и вымывания в венозное русло. Математическое описание этого процесса основано на работах [31, 32] и представляет собой обыкновенное дифференциальное уравнение первого порядка на $P_{b\text{CO}_2}$.

Информация от центральных хеморецепторов вместе с информацией от периферических хеморецепторов, отслеживающих уровни O_2 и CO_2 в артериальном кровотоке, которые изменяются в результате процессов газообмена в альвеолярном компартменте лёгких и в тканевом компартменте, передаётся затем в дыхательный центр. Там она согласно модели Даффина и соавторов трансформируется в дыхательный ритм и в нейрональный сигнал, участвующий в формировании РСА. В модели эта часть РСА феномена выражается в уменьшении альфа-симпатической и парасимпатической активности и увеличении бета-симпатической активности. Кроме того, информация от периферических хеморецепторов напрямую увеличивает

симпатическую и парасимпатическую активность благодаря формированию хеморефлекса согласно описанию в [28].

Изменяющийся тидальный объём лёгких также участвует в модуляции вегетативной активности, что можно рассматривать как ещё одну часть феномена РСА. Для этого в модели имитируется работа рецепторов растяжения лёгких. Реагируя на изменение тидального объёма, рецепторы формируют сигнал, который, попадая в вегетативную систему, уменьшает активность альфа-симпатического пути и, напротив, увеличивает активность бета-симпатического и парасимпатического путей.

Важным моментом в модели «PNEUMA» является описание механизма обратной барорефлекторной петли. Для этого в модель введены каротидные барорецепторы, которые экспоненциальным образом отслеживают уровень артериального давления (АД) крови в системной артерии. Сигнал от барорецепторов поступает в блок вегетативного контроля и через экспоненциальные зависимости изменяет вегетативную активность. При этом симпатическая активность снижается, а парасимпатическая – возрастает.

Чувствительность нейрональных ядер вегетативной системы к внешним стимулам в модели выражается в терминах сдвигов. Каждый сдвиг представляет собой величину, описывающую реакцию ЦНС на изменение уровней O_2 и CO_2 в кровеносной системе. Сдвиги симпатического отдела изменяют его активность зависимым от уровней O_2 и CO_2 в крови образом, в то время как сдвиг парасимпатического отдела постоянен и не зависит от концентрации газов в крови. Чувствительность альфа-симпатического отдела зависит от уровней O_2 и CO_2 в артериальном и периферийном кровотоке, а чувствительность бета-симпатического отдела – от уровней газов в церебральном кровотоке. При этом увеличение сдвига приводит к снижению чувствительности, и наоборот, его уменьшение повышает чувствительность симпатического отдела к внешним стимулам.

В целом можно сказать, что блок вегетативной нервной системы способен моделировать феномен РСА, модуляцию кровяного давления и скорости течения крови по пульмональному руслу за счёт изменения плеврального давления, а также влияние активности хеморецепторов на периферическое сопротивление через альфа-симпатический путь. Изменения в сердечно-сосудистой системе, в свою очередь, могут влиять на контроль респираторной системы через динамику газообмена и через изменение временных задержек, зависящих от скорости кровотока. Ответ ЦНС на изменение парциальных давлений O_2 и CO_2 в артериальном и церебральном кровотоке влияет на альфа- и бета-симпатическую активность через изменение чувствительности этих отделов к сигналам, приходящим по интерорецептивным связям.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Для анализа взаимодействия сердечно-сосудистой и респираторной систем в условиях контролируемого дыхания мы использовали модифицированную комплексную интегративную модель «PNEUMA». В рамках этой модели мы исследовали отклик сердечно-сосудистой системы (ЧСС, ВСР и АД) на дыхание с фиксированными частотами (0.03, 0.05, 0.07, 0.1, 0.16 и 0.25 Гц) и неконтролируемыми (свободными) динамическими параметрами цикла «вдох-выдох» (параметрами динамики вентиляции лёгких).

В рассматриваемой исходной модели «PNEUMA» формирование дыхательного ритма в условиях спонтанного дыхания основано на механизме функционирования респираторного водителя ритма (РВР). РВР расположен в дыхательном центре, а его работа обусловлена информацией, поступающей от центральных и периферических хеморецепторов. При контролируемом дыхании респираторный ритм формируется в центральной нервной системе «сознательно-волевым усилием» независимо от

сигналов, поступающих с центральных и периферических хеморецепторов. Для воспроизведения таких условий в исходной модели был отключен механизм формирования респираторного ритма водителем ритма, а частота дыхания задавалась принудительно. Однако все регуляторные связи, обеспечивающие взаимодействие респираторной и сердечно-сосудистой систем, были сохранены, то есть вся система альфа-, бета- и парасимпатической регуляции функционирования сердечно-сосудистой системы оставалась прежней. На рисунке 1 переключение между «сознательно-волевым» и автономным управлением дыханием представлено в виде коммутатора. Следует подчеркнуть, что в условиях естественного непроизвольного дыхания его частота меняется в узком диапазоне с центральной частотой около 0.3 Гц, а в условиях контролируемого дыхания эту частоту можно изменять, в частности, снижать до 0.03 Гц, а в отдельных случаях и ниже. Такой подход позволил нам моделировать параметры дыхания, контролируемого «сознательно-волевым усилием», в диапазоне частот от 0.03 до 0.25 Гц и исследовать отклик сердечно-сосудистой системы на дыхательную периодичу с любой заданной нами частотой.

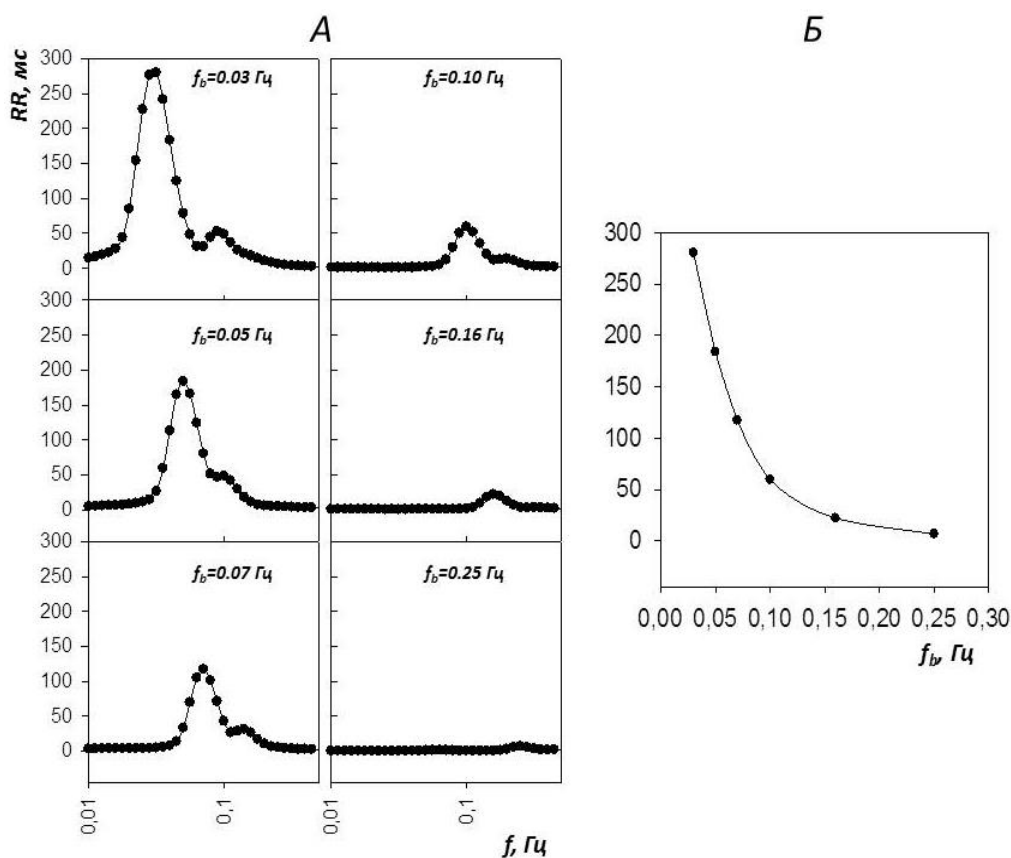


Рис. 2. Спектры ВСР при различных частотах (f_b) контролируемого дыхания (А), и их максимальные значения (Б), полученные для оригинальных (неизменённых) значений параметров модели.

В качестве анализируемых физиологических параметров, таких как ЧСС и АД, использовали мгновенные значения соответствующих выходных параметров рассмотренной математической модели. Построение амплитудно-частотных спектров (АЧС) производилось с помощью метода адаптивного вейвлет-анализа [33–36], который позволяет эффективно и с высокой точностью рассчитывать спектры коротких сигналов в низкочастотной области. Численные расчёты производились в модуле Simulink программного пакета Matlab (Mathworks, Inc.) с применением метода Рунге-Кутты 4-го порядка с изменяемым шагом интегрирования.

Заметим, что ВСР это многокомпонентный колебательный процесс. При амплитудно-спектральном разложении можно увидеть вклады колебаний различной частоты, выраженные в амплитудных единицах. То есть общая амплитуда колебаний ВСР (максимальное значение минус минимальное) определяется амплитудами составляющих колебаний, основной вклад из которых вносит респираторный ритм. Поэтому мы рассматриваем зависимость амплитуды ВСР от респираторного ритма, пренебрегая остальными вкладами, и строим зависимость амплитуды ВСР от частоты дыхания, беря эти точки из амплитудно-частотных спектров, которые там соответствуют пикам максимальной «высоты».

Для выяснения вопроса, может ли модель «PNEUMA» воспроизводить зависимость амплитуды ВСР от частоты дыхания, схожую с экспериментально наблюдаемой при фиксировании частот в диапазоне от 0.03 до 0.25 Гц и со значениями остальных параметров модели, соответствующими естественному дыханию, мы провели предварительные расчеты и обнаружили, что амплитудно-частотные спектры ВСР на всех частотах дыхания имеют характерный максимальный пик на частоте, совпадающей с частотой дыхания, что явным образом показывает наличие РСА в моделируемой ВСР (рис. 2,А). Однако при снижении частоты дыхания от 0.25 Гц до 0.03 Гц амплитуда ВСР увеличивается в 40 раз и достигает максимального значения 280 мс на частоте дыхания $f_b = 0.03$ Гц (рис. 2,Б). Это не согласуется с экспериментальными данными, в которых зависимость ВСР от частоты дыхания имеет колоколообразный вид. Таким образом, модель «PNEUMA» при значениях параметров нервной регуляции, соответствующих спонтанному (естественному) дыханию, не воспроизводит характерную колоколообразную зависимость ВСР от частоты дыхания. Мы предположили, что получить такую колоколообразную зависимость можно, если считать, что коэффициенты передачи сигналов по пара- альфа- и бета-симпатическим путям зависят от частоты дыхания. Исходя из этого, целью нашей работы была попытка проверить эту гипотезу в частном случае для пара- и бета-симпатической регуляции.

Помимо ЧСС и ВСР, еще одним критическим параметром состояния сердечно-сосудистой системы является АД, изменения которого не должны выходить за границы физиологической нормы при варьировании параметров модели. Мы проверили, как изменяется величина АД при проведении численных расчётов с вышеописанными условиями, где, кроме изменения частоты дыхания, других изменений не происходит. Для этого мы использовали записи мгновенных значений системного артериального давления (САД), максимальные значения (систолическое давление) и минимальные значения (диастолическое давление) которых интерполировали огибающими. Затем вычисляли среднее арифметическое для каждой огибающей и интерпретировали их как среднее систолическое и среднее диастолическое давление. Оказалось, что эти величины в условиях контролируемой частоты дыхания и при сохранении остальных параметров модели неизменными, то есть соответствующими спонтанному дыханию, практически не изменяются с изменением частоты дыхания (рис. 3). А их значения при этом находятся в пределах физиологической нормы.

Таким образом, при значениях параметров нервной регуляции, которые соответствуют спонтанному (естественному) дыханию, колоколообразная зависимость ВСР от частоты дыхания не наблюдается. При этом амплитуда ВСР с уменьшением частоты дыхания монотонно увеличивается, а значения САД остаются неизменными.

Для проверки предложенной выше гипотезы мы попытались выяснить, каким образом необходимо модифицировать параметры нервной регуляции ВСР, чтобы получить колоколообразную зависимость ВСР от частоты дыхания.

В модели реализовано два пути управления ВСР (ЧСС); первый – это непосредственная регуляция работы синусового узла через парасимпатическую и бета-

симпатическую системы; второй – прямая регуляция синусового узла через парасимпатическую систему вместе с опосредованной регуляцией ЧСС через альфа-симпатическую систему и барорефлекс. В рамках частного случая, рассматриваемого в данной работе, мы будем исследовать только первый путь. Таким образом, согласно сделанному ранее предположению, если при «сознательно-волевом» контроле частоты дыхания коэффициенты передачи сигналов по бета-симпатическому и парасимпатическому путям зависят от этой частоты, то при оптимальном подборе коэффициентов передачи можно ожидать формирования колоколообразной зависимости моделируемой ВСП от частоты дыхания.

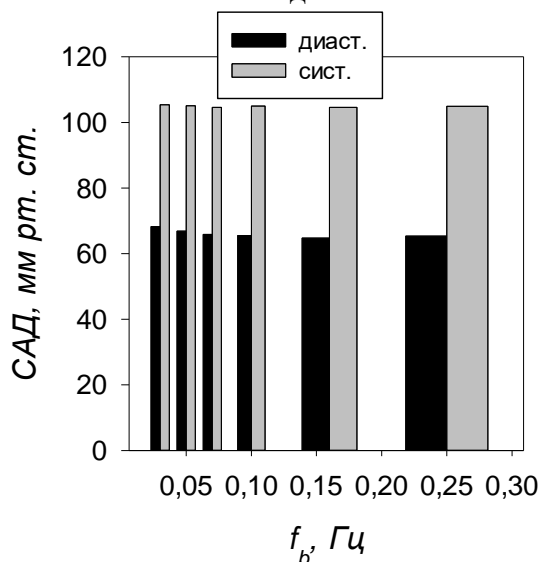


Рис. 3. САД для контролируемого дыхания. Данные получены в ходе численного эксперимента для оригинальных значений параметров модели.

Для выявления зависимости коэффициентов передачи сигналов по симпатическому и парасимпатическому путям от частоты дыхания примем во внимание тот факт, что характерный пик зависимости ВСП от частоты дыхания приходится на частоту 0.1 Гц. Следовательно, учитывая монотонный характер кривой ВСП для случая исходных параметров модели (рис. 2,Б), можно предположить, что степень участия симпатического и парасимпатического путей зависит от этой частоты таким образом, что при снижении частоты до 0.1 Гц зависимость пренебрежимо мала, а при дальнейшем уменьшении частоты она резко возрастает. Чтобы выяснить, насколько сильной должна быть зависимость коэффициентов передачи от частоты дыхания при снижении её ниже 0.1 Гц, мы попытались понять, как зависит ЧСС от коэффициентов передачи симпатической регуляции (S_β) при различном влиянии парасимпатической регуляции (S_p) для редкого дыхания ($f_b = 0.03$ Гц).

На рисунке 4 можно видеть, что на вдохе максимальные значения ЧСС имеют приблизительно одинаковые значения при различных коэффициентах передачи парасимпатической активности для всего набора заданных коэффициентов передачи β -симпатической активности, тогда как на выдохе минимальные значения ЧСС имеют выраженную зависимость от этих коэффициентов. При этом при 100% коэффициенте передачи парасимпатической регуляции ($S_p = 100\%$) наблюдается наибольшая разность между максимальными и минимальными значениями ЧСС для всех S_β . Если же коэффициент передачи S_p снижать (увеличивать влияние на парасимпатическую регуляцию), то разность между максимальными и минимальными значениями ЧСС для заданного S_β снижается. Также эта разность снижается и при уменьшении коэффициента передачи S_β . В обоих случаях уменьшение варибельности ЧСС выходит

на плато и дальнейшее увеличение коэффициентов передачи регулирующих сигналов не эффективно.

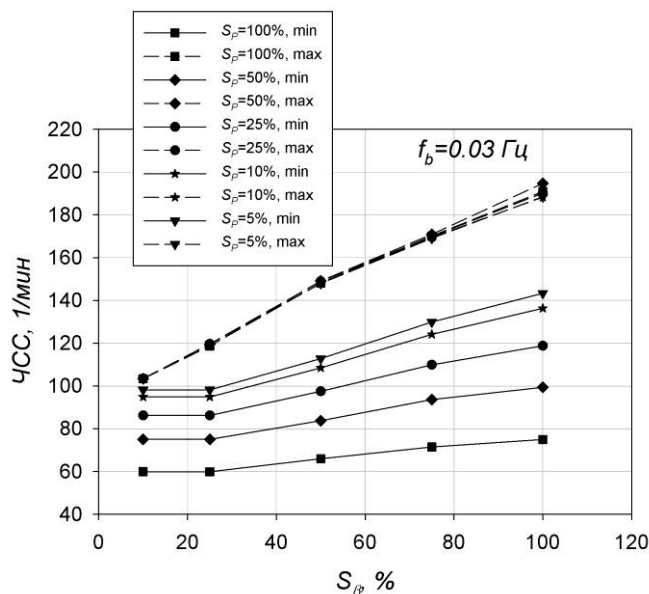


Рис. 4. Зависимости ЧСС от значений коэффициента передачи β -симпатической активности (S_β) при различных коэффициентах передачи парасимпатической (S_p) активности. Сплошными линиями показаны минимальные значения ЧСС, пунктирными – максимальные. f_b – частота дыхания.

Исходя из вышесказанного понятно, что для формирования колоколообразной зависимости величины ВСП от частоты дыхания необходимо частотно-зависимым образом снижать коэффициент передачи по парасимпатическому и β -симпатическому путям регуляции ЧСС и ВСП при дыхании с частотой ниже 0,1 Гц, а при частотах дыхания выше 0,1 Гц эти коэффициенты передачи должны выходить на плато с величиной, близкой к единице. Следуя этому подходу, для формирования колоколообразной зависимости ВСП от частоты дыхания были подобраны коэффициенты передачи по пара- и бета-симпатическому путям регуляции, которые представлены на рисунке 5.

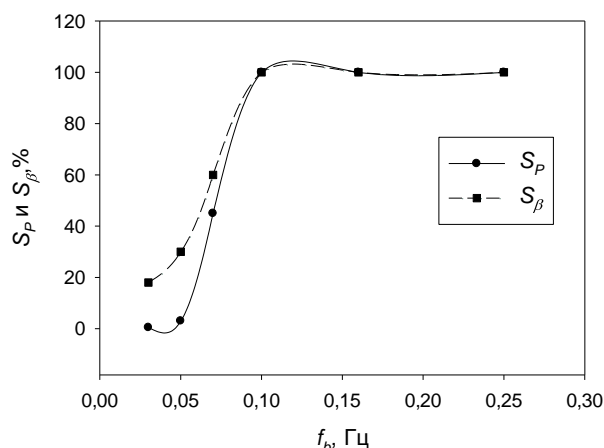


Рис. 5. Зависимость коэффициентов передачи парасимпатического (S_p) и бета-симпатического (S_β) путей регуляции ЧСС от частоты дыхания. Величины представляют собой процентное отношение изменённой амплитуды сигнала (интенсивности нервных импульсов) передающихся по бета-симпатическому и парасимпатическому путям, выраженных в единицах частоты (спайков в секунду) к неизменённой. 100% – оригинальный неизменённый сигнал.

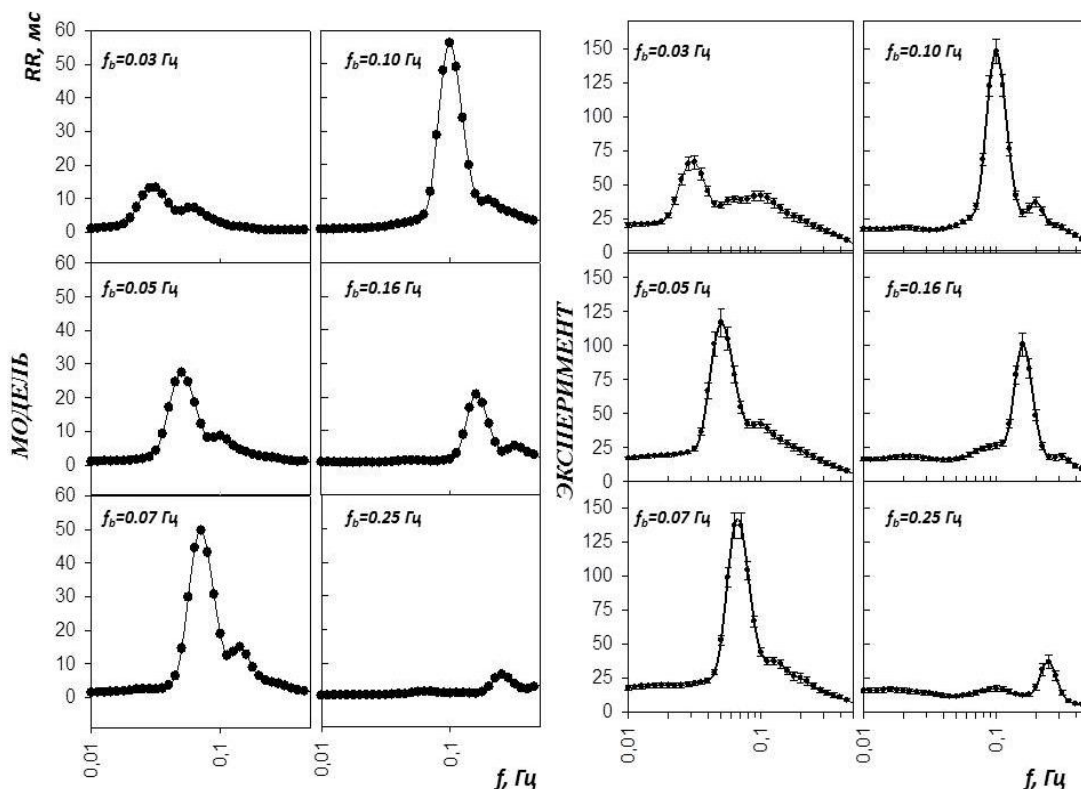


Рис. 6. Спектры ВСР при различных частотах контролируемого дыхания. Слева – данные модели, полученные для частотно-зависимой парасимпатической и бета-симпатической регуляции ЧСС. Справа – экспериментальные данные, взятые из [16].

АЧС ВСР для таких коэффициентов передачи представлены на рисунке 6 слева. Справа, для сравнения, представлены экспериментальные данные. Можно видеть, что качественно формы кривых для модельных и экспериментальных данных хорошо согласуются между собой. В частности, расположение пиков и их количество в случае модели такое же, как и у экспериментальных кривых. Если посмотреть на пики АЧС для модели, то видно, что их значения приходятся на частоты, совпадающие с частотами дыхания для рассматриваемых кривых. Это говорит о том, что модель воспроизводит феномен RSA даже при частотно-зависимой парасимпатической и бета-симпатической активности. Более того, максимальные значения АЧС моделируемых данных, которые являются амплитудами ВСР для соответствующих частот дыхания, хорошо укладываются на колоколообразную кривую (рис. 7), характерную для реальных физиологических экспериментов. Пик такой зависимости, как и в реальных экспериментальных данных, приходится на частоту дыхания $f_b = 0.1$ Гц.

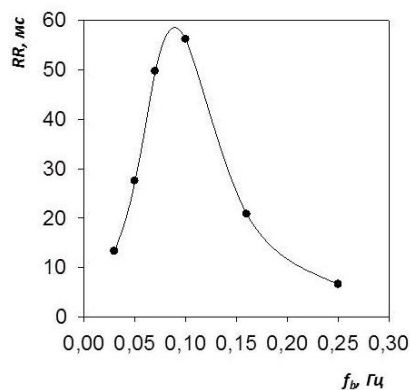


Рис. 7. Максимальные значения спектров ВСР для контролируемого дыхания. Данные получены для случая частотно-зависимой пара- и бета-симпатической регуляции ЧСС.

Как ведёт себя САД при частотно-зависимой парасимпатической и бета-симпатической активности видно из рисунка 8, где, как и в отсутствие зависимости от частоты коэффициентов передачи, представлены средние значения систолического и диастолического давлений. Если пренебречь слабым снижением среднего систолического давления в области редкого дыхания, то в целом значения САД практически не изменяются при изменении активности управляющих сигналов и остаются в пределах физиологической нормы.

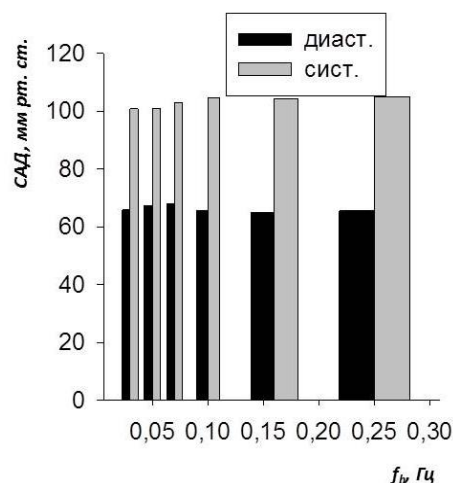


Рис. 8. Моделируемое САД для контролируемого дыхания. Данные модели получены для случая частотно-зависимой пара- и бета-симпатической регуляции ЧСС.

ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты модельных экспериментов, представленные в этой статье, были получены для случая контролируемой частоты дыхания, при этом на объём лёгких и на форму кривой вентиляции лёгких никаких ограничений не накладывалось. Изменение объёма и вентиляции лёгких описывалось теми же уравнениями, что и при свободном естественном дыхании. Как было сказано выше (см. введение), даже в случае контроля только частоты дыхания ВСП зависит от этой частоты таким же образом, как это происходит и в случае более полного контроля, где помимо частоты дыхания контролируется и объём лёгких, и форма экскурсии грудной клетки.

Важно отметить, что, несмотря на хорошее качественное сходство данных, полученных при моделировании, с экспериментальными кривыми, количественное различие между ними, тем не менее, оказалось значительным (рис. 6). Например, для максимального пика при частоте дыхания $f_b = 0.1$ Гц величина эффекта более чем в 2 раза ниже, чем в экспериментальных данных. Одним из объяснений такого различия может быть то, что в случае модели на амплитуду изменения объёма лёгких, определяемую как разницу объёма лёгких (воздуха) на вдохе (максимальное значение) и объёма лёгких (воздуха) на выдохе (минимальное значение), не накладывалось каких-либо ограничений, в то время как экспериментальные данные, с которыми проводится сравнение, были получены для фиксированного объёма, значение которого задавалось как 40% от жизненной ёмкости лёгких испытуемых [16]. Как известно, именно объём лёгких является ещё одним фактором, определяющим степень РСА или величину ВСП. Это происходит как за счёт рефлексии сигналов с рецепторов растяжения лёгких, так и за счёт присасывающей функции лёгких, изменяющей давление в нижней полой вене.

Проведённые численные исследования показали, что колоколообразная зависимость ВСП от контролируемой частоты дыхания может быть получена при частотно-зависимом изменении коэффициентов передачи сигналов, управляющих работой ССС со стороны системы вегетативного контроля. При этом в данной работе был рассмотрен

только один случай – частотно-зависимая парасимпатическая и бета-симпатическая регуляция ЧСС. Замечательным оказалось то, что при такой регуляции не только удалось воспроизвести колоколообразный вид феномена RSA при фиксированных частотах дыхания, но и удержать гемодинамические характеристики модели, по крайней мере, САД, в рамках диапазона физиологической нормы.

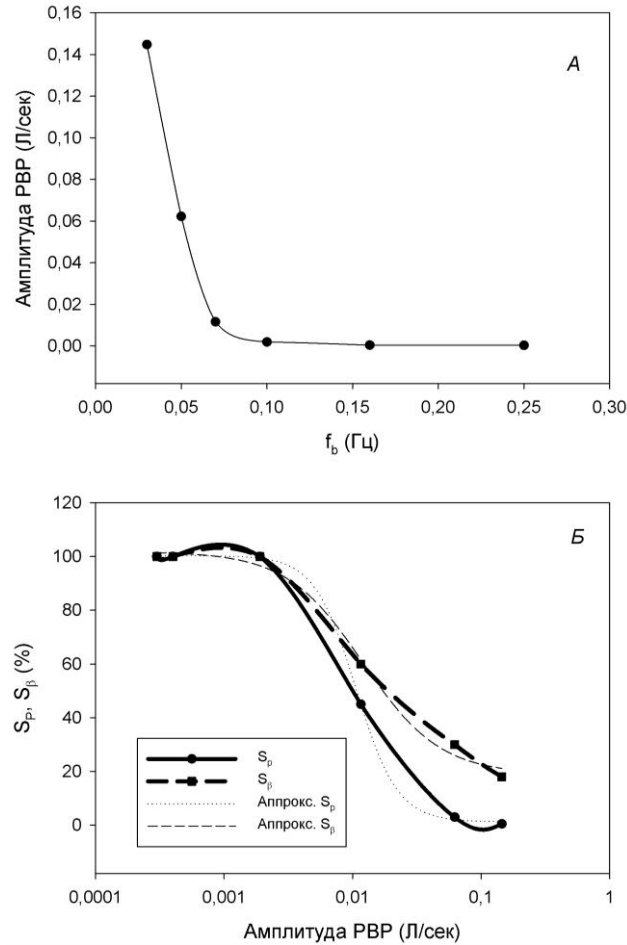


Рис. 9. Зависимость амплитуды респираторного водителя ритма (РВР) от частоты дыхания (А). Зависимость коэффициентов передачи сигналов по пара- (S_p) и бета- (S_β) симпатическому путям от РВР (Б). На рис. Б ось абсцисс взята в логарифмическом масштабе.

Гипотетически частотная зависимость коэффициентов передачи при «сознательно-волевом» управлении респираторным ритмом может быть обусловлена частотной зависимостью нейронального сигнала, формируемого дыхательным центром на основе информации от хеморецепторов. В автономном режиме этот сигнал определяет частоту дыхания в зависимости от газового состава крови, играя роль РВР. Оказывается, что амплитуда РВР существенным образом зависит от частоты контролируемого дыхания (рис. 9,А). Если построить зависимости коэффициентов передачи сигналов бета-симпатического и парасимпатического путей регуляции ЧСС от амплитуды РВР, то они будут выглядеть так, как показано на рис. 9,Б. Мы аппроксимировали эти зависимости методом наименьших квадратов, и получили следующую закономерность:

$$S_i(A_{RD}) = S_{\min i} + \frac{S_{\max i}}{1 + (A_{RD} / a_i)^{\gamma_i}}, \quad (1)$$

где A_{RD} – амплитуда РВР, $i = p, \beta$. Значения параметров $S_{\min i}$, $S_{\max i}$, a_i , γ_i , представлены в таблице 1.

Таблица 1. Значения параметров аппроксимации зависимостей коэффициентов передачи сигналов по парасимпатическому (S_p) и бета-симпатическому (S_β) путям регуляции ЧСС от амплитуды РВР

i	$S_{\min i}$	$S_{\max i}$	$a_i, \text{Л/сек}$	γ_i
p	1.27	99.05	0.011	2.69
β	18.94	82.86	0.012	1.45

Исходя из вышесказанного, можно заключить, что в условиях напряжённых режимов дыхания в рамках рассмотренной модели изменение активности вегетативного контроля может приводить к нетривиальной колоколообразной зависимости ВСР от контролируемой частоты дыхания с пиком на частоте, равной 0.1 Гц. При этом само изменение активности вегетативного контроля может быть связано с частотной зависимостью амплитуды респираторного водителя ритма. Очевидно, что полученная нами связь в виде обратной степенной закономерности требует экспериментальной проверки.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Баевский Р.М., Берсенева А.П. *Оценка адаптационных возможностей организма и риск развития заболеваний*. Москва: Медицина, 1997.
2. Task Force of the European Society of Cardiology and North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. *Circulation*. 1996. V. 93. P. 1043–1065. (Русский перевод: *Вестник Аритмологии*. 1998. Т. 11. С. 53–78).
3. Berntson G.G., Bigger J.T., Eckberg D.L., Grossman P., Kaufmann P.G., Malik M., Nagaraja H.N., Porges S.W., Saul J.P., Stone P.H., van der Molen M.W. Heart rate variability: origins, methods and interpretive caveats. *Psychophysiology*. 1997. V. 34. P. 623–648.
4. Рябыкина Г.В., Соболев А.В. *Вариабельность ритма сердца*. Москва: Стар'Ко, 1998. 215 с.
5. Флейшман А.Н. *Медленные колебания гемодинамики. Теория, практическое применение в клинической медицине и профилактике*. Новосибирск: Наука, 1998. 266 с.
6. Kleiger R.E., Stain P.K., Bigger J.T. Heart rate variability: measurement and clinical utility. *Ann. Nucl. Eng.* 2005. V. 10. P. 88–101.
7. Angelone A., Coulter N.A. Jr. Respiratory sinus arrhythmia: a frequency dependent phenomenon. *J. Appl. Physiol.* 1964. V. 19. P. 479–482
8. Bernardi L.C., Porta A., Gabutti L., Spicuzza L., Sleight P. Modulatory effects of respiration. *Auton. Neurosci. Basic and Clin.* 2001. V. 90. P. 47–56.
9. Cohen M.A., Taylor J.A. Short-term cardiovascular oscillations in man: measuring and modeling the physiologies. *J. Physiol.* 2002. V. 542. P. 669–683.
10. Taylor J.A., Myers C.W., Halliwill J.R., Seidel H., Eckberg D.L. Sympathetic restraint of respiratory sinus arrhythmia: implications for vagal-cardiac tone assessment in humans. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2001. V. 280. P. 2804–2814.
11. Song H.-S., Lehrer P.M. The Effects of Specific Respiratory Rates on Heart Rate and Heart Rate Variability. *App. Psychophysiology and Biofeedback*. 2003. V. 28. № 1. P. 13–23.
12. Киселев А.Р., Киричук В.Ф., Посненкова О.М., Гриднев В.И. Изучение природы периодических колебаний сердечного ритма на основе проб с управляемым дыханием. *Физиология человека*. 2005. Т. 31. № 3. С. 76–83.
13. Гриднев В.И., Киселев А.Р., Котельникова Е.В., Посненкова О.М., Довгалецкий П.Я., Киричук В.Ф. Влияние внешних периодических стимулов на вариабельность

- сердечного ритма у здоровых лиц и у пациентов с ишемической болезнью сердца. *Физиология человека*. 2006. Т. 32. № 5. С. 74–83.
14. Красников Г.В., Пискунова Г.М., Танканаг А.В., Тюрина М.Й., Чемерис Н.К. Резонансно-подобное взаимодействие колебаний кровотока в микроциркуляторном русле кожи человека при контролируемом дыхании. *Вестник новых медицинских технологий*. 2010. Т. XVII. № 4. С. 15–17.
 15. Тюрина М.Й., Красников Г.В., Танканаг А.В., Пискунова Г.М., Чемерис Н.К. Спектры девиации частоты сердечных сокращений человека при контролируемом дыхании. *Регионарное кровообращение и микроциркуляция*. 2011. № 2. С. 64–70.
 16. Krasnikov G.V., Tyurina M.Y., Tankanag A.V., Piskunova G.M., Chemeris N.K. Analysis of heart rate variability and skin blood flow oscillations under deep controlled breathing. *Respir. Physiol. Neurobiol.* 2013. V. 185. № 3. P. 562–570.
 17. Киселев А.Р., Гриднев В.И. Колебательные процессы в вегетативной регуляции сердечно-сосудистой системы. *Саратовский научно-медицинский журнал*. 2011. Т. 7. № 1. С. 34–39.
 18. Лахно В.Д. Математическая клетка. Концепции построения математических моделей переноса заряда в живой клетке. *Вестник РУДН, Серия Прикладная и компьютерная математика*. 2003. Т. 2. № 2. С. 77–84.
 19. Karr Jonathan R., Sanghvi Jayodita C., Macklin Derek N., Gutschow Miriam V., Jacobs Jared M., Bolival Benjamin, Assad-Garcia Nacyra, Glass John I., Covert Markus W. A Whole-Cell Computational Model Predicts Phenotype from Genotype. *Cell*. 2012. V. 150. № 2. P. 389–401.
 20. Cheng L., Ivanova O., Fan H.-H., Khoo M.C.K. An integrative model of respiratory and cardiovascular control in sleep-disordered breathing. *Respiratory Physiology & Neurobiology*. 2010. V. 174. P. 4–28.
 21. Киселев И.Н., Семисалов Б.В., Бибердорф Э.А., Шарипов Р.Н., Блохин А.М., Колпаков Ф.А. Модульное моделирование сердечно-сосудистой системы человека. *Математическая биология и биоинформатика*. 2012. Т. 7. № 2. С. 703–736.
 22. Daan S., Beersma D.G., Borbely A.A. Timing of human sleep: recovery process gated by a circadian pacemaker. *Am. J. Physiol.* 1984. V. 246. P. R161–R183.
 23. Borbely A.A., Achermann P. Sleep homeostasis and models of sleep regulation. In: *Principles and Practice of Sleep Medicine*. Eds. Kogger M.H., Roth T., Dement W.C. Philadelphia: Saunders WB, 2000.
 24. Achermann P., Borbely A.A. Mathematical models of sleep regulation. *Front. Biosci.* 2003. V. 8. P. s683–s693.
 25. Riddle W., Younes M. A model for the relation between respiratory neural and mechanical outputs. II. Methods. *J. Appl. Physiol.* 1981. V. 51. P. 979–989.
 26. Duffin J., Mohan R.M., Vasiliou P., Stephenson R., Mahamed S. A model of the chemoreflex control of breathing in humans: model parameters measurement. *Respir. Physiol.* 2000. V. 120. P. 13–26.
 27. Ursino M., Magosso E. Acute cardiovascular response to isocapnic hypoxia. I. A mathematical model. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2000. V. 279. P. H149–H165.
 28. Magosso E., Ursino M. A mathematical model of CO₂ effect on cardiovascular regulation. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2001. V. 281. P. H2036–H2052.
 29. Ursino M. Interaction between carotid baroregulation and the pulsating heart: a mathematical model. *Am. J. Physiol.* 1998. V. 275. P. H1733–H1747.
 30. Ursino M., Magosso E. Short-term autonomic control of cardiovascular function: a mini-review with the help of mathematical models. *J. Integr. Neurosci.* 2003. V. 2. P. 219–247.
 31. Read D.J., Leigh J. Blood-brain tissue Pco₂ relationships and ventilation during rebreathing. *J. Appl. Physiol.* 1967. V. 23. P. 53–70.

32. Khoo M.C. A model-based evaluation of the single-breath CO₂ ventilatory response test. *J. Appl. Physiol.* 1990. V. 68. P. 393–399.
33. Tankanag A., Chemeris N. Application of adaptive wavelet transform for analysis of blood flow oscillations in the human skin. *Phys. Med. Biol.* 2008. V. 53. № 21. P. 5967–5976.
34. Танканаг А.В., Чемерис Н.К. Адаптивный вейвлет-анализ колебаний периферического кровотока кожи человека. *Биофизика*. 2009. Т. 54. № 3. С. 537–544.
35. Tankanag A.V., Chemeris N.K. A method of adaptive wavelet filtering of the peripheral blood flow oscillations under stationary and non-stationary conditions. *Phys. Med. Biol.* 2009. V. 54. № 19. P. 5935–5948.
36. Tankanag A.V. Applications of the Adaptive Wavelet Transform for Analyzing Peripheral Blood Flow Oscillations in the Human Skin. *Medical Physics*. Ed. Balcerzyk M. NY: Nova Science Publishers, 2013. P. 85–104.

Материал поступил в редакцию 05.11.2013, опубликован 09.12.2013.