

Информатика и кибернетика
УДК 519+612.51.001.57
Р.Д. Григорян, П.Н.Лиссов

**Математическое моделирование динамики жидких сред
организма в условиях экзобародинамики**

(Представлено академиком НАН Украины Ф.И. Андоном)

Введение

Чувствительность человека к изменениям атмосферных условий известна [1–5], но эмпирические исследовательские технологии не позволяют проследить причины этого явления на всех уровнях организации биофизических и физиологических процессов. Альтернативой эмпирическому подходу может быть исследование механизмов метеочувствительности путем их компьютерного моделирования.

Изменения параметров (давления, температуры, влажности, скорости ветра, статического заряда) атмосферы оказывают биологическое воздействие, но их относительный вклад в метеочувствительности неизвестен. В медицине объектом воздействия измененной атмосферы почти исключительно считается сердечно-сосудистая система (ССС) [1–3, 6]. Для такого утверждения нет достаточных оснований. Моделирование жизненных явлений на разных уровнях их организации [7–10] позволяет утверждать, что экзогенные воздействия отражаются на процессах, протекающих в клетках. Научное решение проблемы метеочувствительности требует ее декомпозиции на компоненты и последовательного исследования их с помощью проблемно-ориентированных математических моделей, описывающих фундаментальные процессы во взаимосвязанных структурно-функциональных отделах организма.

Для моделирования наиболее подготовленными являются реакции организма к изменениям температуры воздуха и атмосферного давления (АД). Температурные реакции многократно моделировались [11–14], а моделей, описывающих реакции человека на экзобародинамику, нет. Для создания адекватной модели барочувствительности человека недостаточно описать корреляционные связи между колебаниями АД и статистикой учащения кардиологической патологии. Необходимо создать модель причинных отношений между функциями ССС и сопряженных с ней систем организма. Решение этой проблемы требует раскрытия механизмов, определяющих динамику жидких сред организма как решающего условия, определяющего объем крови и режимы функционирования ССС.

Цель статьи - установление основных закономерностей динамики жидких сред организма и гемодинамики человека при изменениях АД методом математического моделирования.

Концепция моделирования

Базой для разработки адекватной концептуальной модели послужили изложенные в [7–10] представления об общих закономерностях адаптации

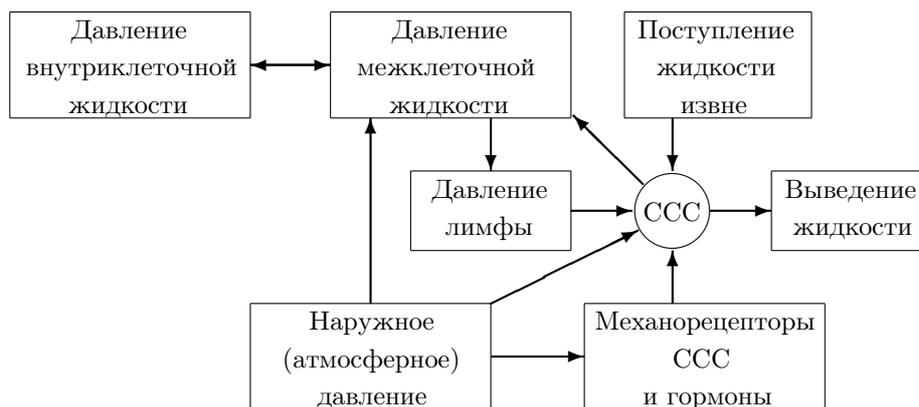


Рис. 1: Структурно-функциональная схема, объясняющая физические взаимосвязи между давлениями жидкости в функциональных компартментах тела и атмосферным давлением.

клетки и многоклеточного организма к сдвигам в окружающей среде. Ядром моделей является модель геодинамики, но с учетом связи ССС с лимфатической системой. Количество лимфы связано с динамикой давления межклеточной жидкости. С учетом сказанного, применение общей теории адаптации [14] к взаимодействию организма с конкретным внешним фактором - АД - позволило сформулировать следующие исходные положения:

1. При стабильном АД имеет место равновесие между силами, действующими на тело извне, и силами, которые, развиваясь в разных тканях и полостях тела, противодействуют внешней силе;
2. Экзобародинамика нарушает статику сил, появляются внутренние движущие силы, действующие до тех пор, пока наступит новое равновесие сил;
3. Моделированию подлежат процессы перераспределения жидкости между сообщающимися системами организма (ССС, лимфатическая система, межклеточное пространство, суммарное внутриклеточное пространство);
4. Организм - открытая система, обменивающаяся жидкостью с внешней средой;
5. Механорецепторы ССС и специальные гормональные агенты контролируют гемодинамику и суммарный объем крови в ССС;
6. Нет ограничений на количество энергии (молекул АТФ) для осуществления биологических работ по поддержанию цитоплазматического гомеостаза;
7. АД может иметь произвольную динамику.

Концепция моделирования схематически изображена на рис.1.

Несжимаемая краниальная полость предопределяет гемодинамическую обратную связь как между объемами ликвора и крови, так и между регионарными кровенаполнениями артерий и вен. Модели также учитывают, что экстрасосудистые давления в эластичных грудной и брюшной полостях взаимосвязаны посредством диафрагмы, перемещения которой модулируют плевральное давление [13].

Математическая модель

При изменениях АД на функцию ССС действуют два механизма с разными динамическими характеристиками. Во-первых, изменяется частота афферентации из механорецепторов ССС. Рефлекторный ответ стремится демпфировать гемодинамические колебания, связанные со сдвигом трансмурального давления в рефлексогенных зонах. Во-вторых, медленно развиваются процессы перераспределения жидкостей из сосудистой системы в межклеточное пространство (или наоборот). Таким образом, объем крови в ССС модулируется измененным АД.

Модель сердца. Нас интересуют медленно развивающиеся процессы, длительность которых на два-три порядка превышает длительность сердечного цикла. Опишем насосную деятельность сердца статическим генератором потока:

$$qi = a_i \cdot k_i(P_i^V - P_i^0) \cdot (F - F_0) \quad (1)$$

где qi – поток крови через желудочек i , k_i – инотропизм желудочка, P_i^V – венозное давление, F – частота сердечных сокращению, a_i , P_i^0 , F_0 – константы. Индекс i относит параметры к правому и левому желудочкам сердца.

Модель сосудистой гемодинамики. Сосудистая система легких, почек, кожи, головы моделируется в виде сети участков артериального, капиллярного и венозного сосудов с сосредоточенными параметрами. Это позволяет моделировать региональные особенности передачи экстрасосудистого давления в соответствующий сосуд.

Формулы (2) - (6) применяются для расчета давления, объема и потока в каждом участке.

$$P_i = D_i \cdot PV_i(V_i - U_i) + P_i^{ext} \quad (2)$$

$$\frac{dV_i}{dt} = \sum_{j \in \Omega_i} Q_{ij} - \sum_{k \in \Psi_i} Q_{ki} \quad (3)$$

$$Q_{ij} = \frac{(P_i + P_i^{gr}) - (P_j + P_j^{gr})}{R_{ij}} \quad (4)$$

$$R_{ij} = R_j^{In} \cdot R_i^{Out} \quad (5)$$

$$R_i^{Out} = \frac{V_i^0}{V_i} \cdot R_i^{Out}(0) \quad (6)$$

где P_i – давление в участке i , D_i – жесткость, V_i – объем участка i , U_i – ненапряженный объем участка i (объем, при котором давление равно 0). PV_i – нелинейная зависимость давления от объема. P_i^{ext} –

экстрасосудистое давление вокруг участка i . Q_{ij} – скорость кровотока из участка j в участок i . Ω_i и Ψ_i – множества параллельных участков, соответственно предшествующих и следующих за участком i . R_{ij} – сопротивление потоку между участками i и j . R_j^{In} – коэффициент входного сопротивления участка j , $R_i^{Out}(0)$ – исходящее сопротивление участка i .

P_i^{gr} – гравитационная составляющая, рассчитываемая по формуле (7):

$$P_i^{gr} = h_i \cdot Gk \quad (7)$$

где Gk – коэффициент, h_i – высота участка относительно некоторого нулевого уровня.

Экстрасосудистое давление рассчитывается по формуле (8):

$$P_i^{ext} = Pd_i^{ext} + P^{Atm} \cdot K_i^{elast} \quad (8)$$

где Pd_i^{ext} – экстрасосудистое давление отдела, в котором находится участок i , P^{Atm} – атмосферное давление, K_i^{elast} – коэффициент передачи давления внутрь тканей организма на глубину локализации сосудистого участка i .

Система уравнений (1) - (8) представляет собой математическую модель гемодинамически замкнутой, но неуправляемой ССС. При изменениях АД или локальных Pd_i^{ext} такая модель способна имитировать гемодинамические перемены, против которых в естественных условиях активируются собственные механорецепторные рефлекс ССС.

Модель механо-(баро)рецепторной регуляции ССС. Аддитивные рефлекс из механорецепторов сердца и сосудов моделируются системой уравнений (9) - (13):

$$Br = \sum_i b_i \cdot Br_i \quad (9)$$

$$Br_i = \begin{cases} PB(Pz_i - Pc_i), & Pz_i > Pc_i \\ 0, & Pz_i \leq Pc_i \end{cases} \quad (10)$$

$$\frac{dG_j}{dt} = G_j^0 + g_j \cdot Br \quad (11)$$

$$F = F_a + \sum_i \varphi_i \cdot G_i \quad (12)$$

$$k = k_a + \sum_i \phi_i \cdot G_i \quad (13)$$

где Br – суммарное значение барорецепторной активности, b_i – относительный вес барорецепции Br_i в активной зоне i , Pz_i – давление крови в зоне i , Pc_i – пороговое значение давления, PB – кривая с насыщением, которая задает зависимость активности рецепторов от надпорогового давления, G_j – концентрация гормона (в модели – адреналин, норадреналин и ацетилхолин), G_j^0 и g_j – константы, F – частота сердечных сокращений, F_a – частота автоматизма, φ_i – константа, k – инотропизм сердца, k_a и ϕ_i – константы.

Физиологическая регуляция тонуса сосудов моделируется изменениями жесткости D и ненапряженного объема U :

$$D = D^0 \cdot \nu_j \cdot (G_j - G_j^0) \quad (14)$$

$$U = U^0 \cdot \eta_j \cdot (G_j - G_j^0) \quad (15)$$

где D^0 – нормальное значение жесткости, U^0 – нормальное значение ненапряженного объема, G_j^0 – нормальное значение гормона, ν_j и η_j – константы.

Система уравнений (1)-(15) описывает поведение гемодинамически изолированной ССС в условиях нестабильного АД. С помощью модели можно исследовать кратковременные физиологические реакции гемодинамики на перемены АД. Для создания модели гемодинамики на больших отрезках времени (часы, сутки), эту систему необходимо дополнить уравнениями динамики жидкостей в сопряженных с ССС системах организма.

Модель динамики жидкостей в сопряженных системах тела. Под сопряженными системами подразумеваются обособленные резервуары тела (межклеточная среда, лимфатическая система, а также цитоплазма каждой клетки), жидкость в которых сообщается с ССС. Клетки обобщены как один участок с суммарным объемом жидкости во всех клетках участка организма. Клеточная и межклеточная среда представлены 5 участками, сосредоточенными рядом с соответствующим капиллярным участком сосудистой системы. Лимфатическая система представлена единым участком.

Для учета влияния изменений осмотического давления P_i^{Osm} на градиенты потоков, формула (16) модифицирована:

$$Q_{ij} = \frac{(P_i + P_i^{gr} - P_i^{Osm}) - (P_j + P_j^{gr} - P_j^{Osm})}{R_{ij}} \quad (16)$$

где $P_i^{Osm} = \frac{N_i}{V_i}$, N_i – коэффициент, определяющий зависимость давления от объема участка (аналог количества веществ в жидкости).

Модель экскреторной функции почек. Модель представляет модификацию ранней разработки [9] и связывает концентрацию антидиуретического гормона ADG , осмотическое давление в почечных капиллярах OP_K , скорость фильтрации Q_F , давление в почечной артерии P_K , скорость реабсорбции Q_{reab} , и скорость оттока жидкости из организма Q_{Out} уравнениями (17) - (20):

$$T \frac{dADG}{dt} = f_{ADG}(OP_K) - ADG \quad (17)$$

$$Q_F = k_{QF} \cdot (P_K - P_K^0) \quad (18)$$

$$Q_{reab} = f_{reab}(ADG) \cdot Q_F \quad (19)$$

$$Q_{Out} = Q_F - Q_{reab} \quad (20)$$

где P_K^0 – базовое фильтрационное давление, k_{QF} – коэффициент почечной фильтрации, T – постоянная времени активации контура

гормональной регуляции, $f_{ADG}()$ и $f_{reab}()$ – функции с насыщением [9].

Итак, система уравнений (1) - (20) описывает и быструю, и медленную динамику объемов, давлений, потоков крови в ССС человека в условиях переменного атмосферного давления с учетом как сопутствующих перемещений жидкостей в других резервуарах тела, так и нервно-рефлекторной и гормональной регуляции функций ССС и почек. Такая модель создана впервые. После настройки констант модели она способна предоставить ценную количественную информацию о процессах, которые до сих пор не были исследованы по причине методических ограничений.

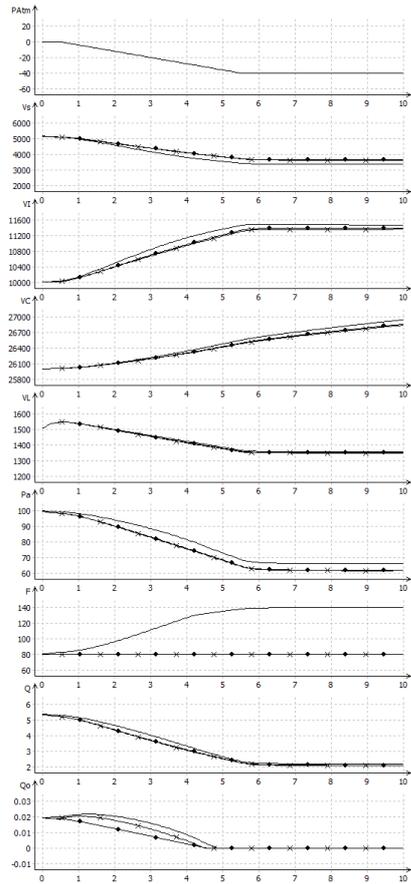
Результаты компьютерного моделирования и их обсуждение.

Цель имитационных исследований - оценить зависимость между количественными сдвигами показателей гемодинамики и характеристиками моделируемых сегментов тела при увеличении или уменьшении АД относительно его нормального (стабильного) уровня. Количественные характеристики модели настраивались для среднего мужчины массой тела 70 кг (суммарный объем крови 5200 см^3).

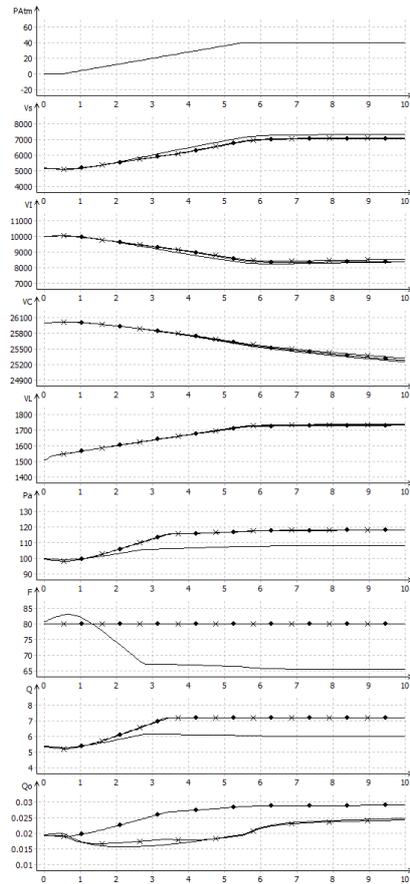
Часть параметров модели, относящаяся к клеточному и межклеточному компартментам тела, пришлось принять на основе эвристик. Для оценки их правдивости в качестве эталона использовалась ранняя модель [10] численные значения параметров которой выбиралось для гемодинамически замкнутой ССС. И для новой, и для ранней моделей тестовые воздействия общие: рассматривались реакции ССС на дозированную кровопотерю или дозированное пополнение крови. С помощью ранних версий модели было получено хорошее соответствие реакций модели с эмпирическими наблюдениями [10]. Это дало нам основание как критерий успешности новой (комплексной) модели считать ее способность воспроизвести аналогичные результаты, полученные на ранних версиях модели. Когда это совпадение было достигнуто, проводились численные эксперименты по реакциям комплексной модели на изменения АД.

Моделировалось линейное увеличение или уменьшение АД на 40 мм.рт.ст. за 5 часов. Такая динамика соответствует прохождению экстремальных атмосферных фронтов. Общая продолжительность модельного эксперимента соответствовала времени экспозиции 10 часов. На рис.2 иллюстрированы результаты моделирования для трех случаев. 1. Неуправляемая модель (кривые обозначены крестиками). Эта модель позволяет оценить предельные значения сдвигов физиологических характеристик. 2. Функционируют только контуры барорефлекторной регуляции ССС (кривые обозначены кружочками). 3. Функционируют и барорефлекторная, и гормональная регуляция (физиологическая норма).

P_{Atm} – атмосферное давление (мм.рт.ст. выше нормального уровня); V_s , V_I , V_C , V_L – объемы соответственно ССС, межклеточного пространства, внутриклеточной жидкости, лимфатических сосудов (мл.); P_a – давление в дуге аорты (мм.рт.ст.); F – частота сердечных сокращений (1/мин); Q – поток через сердце (л/мин.); Q_0 – отток жидкости через почки (мл/с). Горизонтальная ось – время (часы).



a)



b)

Рис. 2: Реакции физиологических характеристик на снижение (а) и повышение (b) атмосферного давления на 40 мм.рт.ст. (Результаты компьютерных экспериментов).

При отсутствии физиологической регуляции сдвиги гемодинамики выражены существенно больше, чем при функционирующих рефlekсах. Это дает нам основание полагать, что патологическая барочувствительность может быть следствием следующих причин: А) ослабления нормальной физиологической регуляции ССС; Б) повышения податливости межклеточного пространства; В) недостаточной скорости синтеза молекул АТФ для "откачки" из клеток избытка проникшейся жидкости; Г) неадекватной реабсорбции крови в почечных канальцах (что, возможно, также связано с дефицитом АТФ).

Обращают на себя внимание резкие сдвиги артериального давления и частоты сокращений сердца на фоне несущественных изменений (в процентном отношении) объемов клеточного и межклеточного резервуаров. Следует заметить, что в нашей модели отсутствуют артерио-венозные шунты, способные предотвращать чрезмерное изменение объемов фильтруемой в капиллярах жидкости. Возможно, при учете в модели эффектов этого частного механизма численно иные данные пришлось бы анализировать. Пожалуй, следует подумать над тем, как этот механизм включить в модель.

Мы полагали, что регуляторные процессы в норме или при частично отключенной регуляции будут продолжаться как угодно долго без ослабления. Но функционирование физиологических регуляторов основано на расходе энергии. Возможно, барочувствительность человека обусловлена общим ослаблением клеточного механизма синтеза АТФ. Для исследования этой гипотезы необходимо данную модель дополнить моделью, описывающую биохимический механизм синтеза АТФ с учетом механизма реактивной адаптации клетки на индуцированный дефицит энергии [7, 12]. Такая модель позволила бы связать особенности реагирования ССС человека на экзогенные воздействия с текущим энергетическим состоянием клеточных популяций, ответственных за обеспечение реагирования.

Заключение

Разработана количественная математическая модель реакций гемодинамики человека на двусторонние краткосрочные и долговременные изменения атмосферного давления. Модель учитывает, что на фоне экстракции жидкости из ССС почками, также имеет место пополнение объема крови притоком лимфы. В свою очередь, лимфатическая система сообщается с межклеточным пространством, давление в котором формируется как жидкостью, так и внешним - атмосферным давлением. Таким образом, изменения АД самостоятельно модулируют давление в интерстициальном пространстве, изменяя потоки жидкости и в сторону лимфатической системы, и вовнутрь клеток. Последнее обстоятельство сказывается на ионном гомеостазе цитоплазмы, что, в конечном счете, согласно [14], может породить дефицит АТФ. Возможно, именно дефицит энергии лежит в основе патологической барочувствительности. Модель и компьютерная технология существенно расширяют исследовательские возможности физиологов и медиков, что позволит лучше понять

причины патологической барочувствительности людей и оптимизировать ее профилактику и лечение.

Список литературы

- [1] Fregly M.J., Blatteis C.M. (Editors). Environmental Physiology // Handbook of Physiology - 1996. - Section 4: - 1626 pp.
- [2] Delyukov A.A., Didyk L. The effects of extra-low-frequency atmospheric pressure oscillations on human mental activity // International Journal of Biometeorology - 1999. - 43. - P.31-33.
- [3] Hennis A., Hambleton I., Fraser H., Tulloch-Reid M., Barcelo A., Hassell T. Risk factors for cardiovascular disease in the elderly in Latin America and the Caribbean // Prevention and Control - 2006. - 4.- P.175-185.
- [4] Zhou X., Davis D. R., Sigmund C. D. The Human Renin Kidney Enhancer Is Required to Maintain Base-line Renin Expression but Is Dispensable for Tissue-specific, Cell-specific, and Regulated Expression // J. Biol. Chem., November 17, 2006; 281(46): 35296 - 35304.
- [5] Gonçalves F. L.T., Braun S., Dias S.P. L., Sharovsky R. Influences of the weather and air pollutants on cardiovascular disease in the metropolitan area of São Paulo // Environmental Research 2007.-104.- P. 275-281.
- [6] Didyk, L. A., Gorgo Yu. P., Dirckx J.J.J., Bogdanov V.B., Buytaert J.A.N., Lysenko V. A., Didyk N.P., Vershygora A.V., Erygina V.T. Atmospheric pressure fluctuations in the far infrasound range and emergency transport events coded as circulatory system diseases // International Journal of Biometeorology. - 2008. - 52. - P.553-561.
- [7] Григорян Р.Д. Концепция виртуального организма в биоинформатике // Проблемы программирования. 2007. - 2. - С.140-150.
- [8] Лиссов П.Н. Технологія створення програмного комплексу для моделювання фізіологічних систем // Проблеми програмування - 2008р. - 2-3. - С.770-776.
- [9] Григорян Р.Д., Атоев К.Л., Лиссов П.Н., Томин А.А. Программно-моделирующий комплекс для теоретических исследований взаимодействия физиологических систем человека // Проблеми програмування - 2006г. - 1. - С.79-92.
- [10] Григорян Р.Д., Лиссов П.Н. Программный имитатор сердечно-сосудистой системы человека на основе ее математической модели // Проблеми програмування - 2004. - 4. - С.100-111.

- [11] Ермакова И.И. Математическое моделирование процессов терморегуляции у человека. // Итоги науки и техники. Серия: Физиология человека и животных. - М.: ВИНТИ, - 1987. - Т.33. - 136 с.
- [12] Амосов Н.М., Палец Б.Л., Агапов Б.Т., Ермакова И.И., Лябах Е.Г., Пацкина С.А., Соловьев В.П. Теоретические исследования физиологических систем. - Киев: Наукова думка - 1977. - 361 с.
- [13] Grygoryan R.D., Hargens A.R. A virtual multi-cellular organism with homeostatic and adaptive properties // Adaptation Biology and Medicine: Health Potentials. - New Delhi: Narosa Publishing House,-2008-5.-P. 261 - 282.
- [14] Григорян Р.Д. Самоорганизация гомеостаза и адаптации. Киев, Академперіодика, 2004.-501с.
- [15] Guyton A.C., Coleman T.C., Grander H.J. Circulation: overall regulation // Ann. Rev. Physiol. - 1972. - Vol.34, є6. - P.1072-1114.

Об авторах

Институт Программных Систем НАН Украины
Киев, просп. Акад. Глушкова, 40
Тел. (044) 526 5169
E-mail:graf@isofts.kiev.ua

УДК 519+612.51.001.57

Р.Д. Григорян, П.Н.Лиссов

Математическое моделирование динамики жидких сред организма в условиях экзобародинамики

Предложена многоуровневая компьютерная модель для определения причинно-следственных связей между гемодинамикой человека и изменениями атмосферного давления (АД). Модель связывает функциональное состояние сердечно-сосудистой системы (ССС) с суммарным объемом крови в ней, который, в свою очередь, зависит от объемов жидкости в участках, представляющих лимфатическую, межклеточную и клеточную системы. Допущено, что текущие значения этих объемов могут меняться под влиянием АД. Кроме биофизических процессов, комплексная модель также описывает экскреторную функцию почек и механорецепторную регуляцию ССС. Компьютерные вычисления демонстрируют динамику жидкостей под воздействием медленных, но длительных изменений АД в обоих направлениях. Данные экспериментов могут быть использованы для лучшего понимания роли колебаний АД в метеочувствительности человека.

UDC 519+612.51.001.57

R. Grygoryan, P. Lissov

Mathematical modeling of body liquids under exobarodynamics

To find causal relations between human hemodynamics and changes of the atmospheric pressure (AP), a computer based multilevel mathematical model is proposed. The model connects the functional state of cardiovascular system (CVS) with its summary blood volume that in its turn depends on fluid volumes in compartments presenting the lymphatic, the intercellular and the summary cellular systems. It is assumed that the current values all of these volumes can be modulated by changes of AP. Additional to biophysical processes, the complex model also describes the excretory function of kidneys and the mechanoreceptor control of CVS. Computer simulations illustrate the liquid dynamics in all presented compartments under double-side slow but long term essential shifts of AP. The simulation data can be used to better understand the role of AP-violations in human meteo-sensitiveness.