

Національна академія наук України  
Міністерство освіти і науки, молоді та спорту України  
Міжнародний науково-навчальний центр інформаційних технологій та систем

**ЛІССОВ Павло Миколайович**

УДК 612.13+51.76+519.876.5

**МОДЕЛЮВАЛЬНИЙ КОМПЛЕКС ДЛЯ ДОСЛІДЖЕННЯ  
ГЕМОДИНАМІКИ ЛЮДИНИ В УМОВАХ ЗМІННОГО  
АТМОСФЕРНОГО ТИСКУ**

05.13.09 – медична і біологічна інформатика та кібернетика

Автореферат  
дисертації на здобуття наукового ступеня  
кандидата технічних наук

Київ – 2011

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана в Інституті програмних систем Національної академії наук України.

Науковий керівник:

доктор біологічних наук,  
**Григорян Рафік Давидович**, Інститут програмних систем НАН України, завідувач відділу проблем моделювання та надійності людино-машинних систем.

Офіційні опоненти:

доктор фізико-математичних наук, професор  
**Онопчук Юрій Миколайович**, Інститут кібернетики ім. В.М.Глушкова НАН України, м. Київ, завідувач відділу моделювання інформаційно-функціональних систем;

доктор технічних наук, професор,  
**Кузьмук Валерій Валентинович**, Інститут проблем моделювання в енергетиці ім. Г.Є.Пухова НАН України, заступник керівника відділення гібридних моделюючих та управляючих систем в енергетиці.

Захист відбудеться «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2011 р. о (об) \_\_\_ годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 26.171.03 в Міжнародному науково-навчальному центрі інформаційних технологій та систем НАН України і МОН України за адресою 03680, Київ-680, МСП, просп. Акад. Глушкова, 40.

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Міжнародного науково-навчального центру інформаційних технологій та систем.

Автореферат розісланий «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2011р.

Вчений секретар  
спеціалізованої вченої ради  
Д26.171.03

**Т.М. Гонтар**

## ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

**Актуальність теми.** Організм людини знаходиться під постійним впливом численних факторів погоди. Результати масових досліджень (К. Mukamal, 2009; Р. Prince, 2004; R. Jamison, 2002; та ін.) підтверджують, що зміни погоди корелюють з появою головних болів, болів у м'язах і суглобах, мігреней та ін. у близько 30% населення, а також підвищують частоту інфарктів міокарду та гіпертонічних кризів. Однак механізми, які лежать в основі такої кореляції, залишаються невідомими, що істотно ускладнює медичну допомогу метеозалежним людям.

Найменш вивченим є механізм чутливості людини до змін атмосферного тиску (АТ). АТ не тільки модулює концентрацію кисню в повітрі, але також безпосередньо впливає на організм як зовнішній незалежний фізичний фактор. Відомо, що основні показники гемодинаміки людини практично не залежать від висоти над рівнем моря (яка визначає сталий рівень АТ), однак реагують на динаміку змін АТ навіть меншої амплітуди.

Фізіологічні уявлення про шляхи передачі зовнішнього зміненого тиску в структури організму та механізми реагування на нього сформульовано на основі емпіричних досліджень. В основному вони стосуються дихальної і серцево-судинної систем з урахуванням короткотривалих барорецепторних реакцій та не відображають всіх аспектів реагування організму людини на зміни АТ. Вивчення механізму впливу АТ на організм людини ускладнюється тим, що вплив погоди є багатофакторним і активує низку рефлексорних механізмів, тому неможливо відділити вплив одного фактору від інших. Експериментальні дослідження методом математичного моделювання на сьогодні є потужним засобом вивчення проблем, які з технічних чи етичних причин не піддаються експериментальному вивченню.

Незважаючи на величезну кількість різних моделей гемодинаміки людини (М.М. Амосов, Р.Д. Григорян Ю.Н. Онопчук, Ю.П. Горго, А. Guyton, F. Grodins, K. Lu, J. Clark, V. Rideout, J. Stettler, E. Shim, T. Masuzawa, A. Avolio, T. Heldt, M. Ursino та ін.), досі немає жодної моделі, яка описує довготривалі зв'язки між гемодинамікою і АТ. Наявність такої моделі дозволила б істотно розширити і поглибити наші знання про механізми впливу АТ на кровообіг та оптимізувати алгоритми діагностики, профілактики та лікування метеочутливості. У складі комплексної моделі, яка враховує та інтегрує інші аспекти впливу погодних факторів на фізіологію, вона буде сучасним дослідницьким інструментом для здобуття нових фундаментальних знань про фізіологію людини.

Сучасний рівень розвитку інформаційних технологій передбачає, що компоненти комплексної моделі розробляються в рамках єдиної технології, що дозволяє користувачеві, який є професіоналом у біомедичній сфері, без особливої складності оперувати з базовими версіями моделей, а також модифікувати їх.

Наша гіпотеза полягає в тому, що провідним фактором реагування гемодинаміки на зміни АТ є перерозподіл рідин в організмі, а інерційність

цього процесу може викликати ефекти метеозалежності. Відповідно до цього, виникає задача визначення фізіологічних систем, що приймають участь у перерозподілі рідин в організмі людини, і створення комплексної математичної моделі таких систем.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.**

Дисертація виконувалась в рамках науково-дослідних робіт Інституту програмних систем НАН України: «Розробка математичних моделей та комп'ютерних технологій дослідження та оцінки антропогенної надійності людино-машинних систем» (номер держреєстрації 0102U005996, 2002–2006рр.), «Створення орієнтованої на суперкомп'ютерні технології моделі серцево-судинної системи людини» (номер держреєстрації 0106U009010, 2006–2006 рр.), «Розробка комп'ютерних моделей механізмів адаптивного реагування організму людини на екзобародинаміку» (номер держреєстрації 0108U007072, 2007–2009рр.), «Розробка математичних моделей і комп'ютерної технології для дослідження та оптимізації умов надійного функціонування людини-оператора в нестабільному середовищі» (номер держреєстрації 0107U002203, 2007–2011рр.).

**Мета і задачі дослідження.** Мета роботи полягає у побудові математичної моделі та моделювального комплексу для дослідження механізму впливу атмосферного тиску на гемодинаміку і гідродинаміку людини. Для досягнення даної мети необхідно вирішити такі задачі:

1. Побудувати концептуальну модель впливу атмосферного тиску на гемодинаміку людини і визначити функціональні системи організму людини, стан яких може знаходитись під впливом атмосферного тиску.

2. Розробити автономні математичні моделі зазначених фізіологічних систем з урахуванням механізмів впливу змінного атмосферного тиску на функції кожної системи.

3. Розробити проблемно-орієнтовану програмну технологію для проведення імітаційних експериментів за розробленими моделями.

4. Провести налаштування базових моделей, інтегрувати їх в єдиний дослідницький комплекс та провести імітаційні дослідження для доведення адекватності розробленого комплексу моделей.

5. За допомогою створеного комплексу дослідити роль перерозподілу рідин в організмі людини в реакції гемодинаміки людини на зміни атмосферного тиску.

**Об'єкт дослідження** – гемодинаміка і гідродинаміка організму людини під впливом змінного атмосферного тиску.

**Предмет дослідження** – математична модель функціональних систем організму, яка описує зміни в часі основних показників гемодинаміки (тиск, потік та об'єм крові в серцево-судинній системі) з урахуванням екскреторної функції нирок, перерозподілу рідини у внутрішньоклітинному, міжклітинному просторах та лімфатичній системі під впливом зовнішнього атмосферного тиску.

**Методи дослідження.** В роботі використано системний аналіз, апарат диференційних рівнянь, методи чисельного розв'язання рівнянь, в тому числі

чисельне інтегрування, а також методи чисельного аналізу. Для створення програмного комплексу використано апарат методів об'єктно-орієнтованого аналізу, проектування та програмування. Для визначення адекватності розроблених математичних моделей використано методику якісного аналізу складних систем та порівняння з даними експериментальних досліджень.

**Наукова новизна одержаних результатів полягає в наступному:**

- вперше створено комплексну математичну модель для опису гемодинаміки у судинній мережі людини під впливом змін атмосферного тиску та гравітації з урахуванням механізмів барорецепторної регуляції гемодинаміки, діяльності нирок та перерозподілу рідини між тканинами тіла;
- модифіковано математичні моделі функціональних систем організму (серцево-судинної системи, нирок) шляхом урахування впливу атмосферного тиску на гемодинаміку;
- вперше розроблено технологію моделювання, яка базується на представленні математичних моделей окремих фізіологічних систем у вигляді окремих програмних модулів з визначеним програмним інтерфейсом;
- вперше показано, що перерозподіл рідин в організмі людини між різними анатомічними структурами забезпечує підтримку нормального артеріального тиску при змінах зовнішнього атмосферного тиску.

**Практичне значення одержаних результатів.** Практичне значення полягає у тому, що моделі дозволяють отримати нові дані в сфері опису гемодинаміки людини в умовах змінного атмосферного тиску. Це необхідно для розробки методів терапії для метеозалежних та пошуку шляхів лікування захворювань, які загострюються під впливом змін атмосферного тиску.

Впровадження технології моделювання у Відділі по вивченню гіпоксичних станів Інституту фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України забезпечило дослідників інструментом, що спрощує створення та налаштування математичних моделей та надає засоби зручного аналізу результатів модельних експериментів.

Впровадження моделювального комплексу в Інституті прикладних проблем фізики і біофізики НАН України дозволяє співробітникам інституту досліджувати вплив змін атмосферного тиску навколо всього організму і його окремих частин, змін положення тіла та гравітації на основні показники гемодинаміки.

**Особистий внесок здобувача.** У роботах, опублікованих у співавторстві, дисертанту належить [1] – опис технології моделювання гемодинаміки людини, принципів побудови та програмної реалізації моделювального комплексу, а також опис модифікацій математичної моделі серцево-судинної системи (ССС); [2] – опис комплексу математичних моделей ССС, нирок, барорецепторної регуляції гемодинаміки, принципів їх взаємодії; [4] – опис математичної моделі впливу АТ на гемодинаміку людини з урахуванням екскреторної функції нирок, барорецепторної регуляції гемодинаміки та перерозподілу рідин у внутрішньоклітинному, міжклітинному просторах та лімфатичній системі, а також результати моделювання реакції гемодинаміки на зміни атмосферного тиску; [5] –

математичні моделі та результати експериментів на них, які підтверджують визначальну роль перерозподілу рідин в підтримці атмосферного тиску; [6] – опис математичної моделі ССС та програмної реалізації комплексу, а також формулювання основних принципів впливу атмосферного тиску на гемодинаміку; [7] – опис математичної моделі серцево-судинної системи; [8] – результати експериментів на математичній моделі.

**Апробація результатів дисертації.** Основні результати дисертації були представлені на наукових семінарах Інституту програмних систем НАН України і Міжнародного науково-навчального центру технологій та систем НАН та МОН України; міжнародних науково-практичних конференціях «Шоста міжнародна науково-практична конференція по програмуванню УкрПРОГ-2008» (Київ, 2008), «Сучасні проблеми прикладної математики та інформатики СППМІ-2008» (Львів, 2008), I Всеукраїнський з'їзд «Медична та біологічна інформатика та кібернетика» (Київ, 2010), «Проблеми прийняття рішень в умовах невизначеності PDMU-2005» (Бердянськ, 2005), Society For Risk Analysis Annual Meeting (Orlando, USA, 2005).

**Публікації.** Основні результати роботи викладені в 10 публікаціях, з них 5 у наукових фахових виданнях ВАК України, 5 – тези доповідей та матеріали конференцій.

**Структура і обсяг роботи.** Дисертація складається зі вступу, чотирьох розділів, висновків, списку використаних джерел із 132 найменувань, додатків (19 стор.). Основна частина займає 118 сторінок друкованого тексту, ілюстрована 24 рисунками та 6 таблицями. Загальний обсяг дисертаційної роботи – 160 стор.

## **ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ**

**У вступі** обґрунтовано актуальність проблеми, сформульовано мету і задачі, об'єкт, предмет і методи дослідження, визначено наукову новизну і практичне значення одержаних результатів.

**У першому розділі** наведено результати аналізу існуючих підходів до вирішення поставлених задач. Проаналізовано сучасні тенденції вивчення механізмів впливу атмосферного тиску на організм людини та результати експериментальних досліджень.

Проведено огляд існуючих гіпотез чутливості людини до атмосферного тиску, в тому числі опис механізмів перерозподілу рідини в організмі внаслідок різних властивостей тканин тіла. Показано, що такі механізми можуть суттєво впливати на стан людини. Дослідження цих механізмів на реальному об'єкті є неможливим з технічних причин (не існує засобів одночасної реєстрації показників гемодинаміки та значень об'єму рідини в різних компартментах тіла людини), а також через складність відокремлення впливу одних факторів погоди від інших. Для таких досліджень доцільно використати метод математичного моделювання.

Існують математичні моделі функціонування основних систем організму, які приймають участь у процесах перерозподілу рідин в організмі

людини, таких як серцево-судинна система (ССС), система барорецепторної регуляції гемодинаміки, видільна система, система рідин міжклітинного та внутрішньоклітинного просторів, лімфатична система (*F. Grodins, A. Guyton, M.M. Amosov, P.D. Grigoryan, A. Avolio, X. Xiao, H. Hardy, D. Boyers, X. Li*), але немає єдиної комплексної моделі, придатної для вирішення задач даного дослідження.

При аналізі існуючих моделей ССС з розподіленими та зосередженими параметрами встановлено, що для задач дослідження найкраще підходить модель з зосередженими параметрами. Огляд переваг і недоліків таких моделей дав підставу стверджувати, що найбільш доцільним є використання моделі Р.Д. Григоряна в якості базової із розширенням її шляхом урахування впливу атмосферного тиску. В ній ССС представлена як замкнута система, але для даного дослідження необхідно розглядати ССС як відкриту систему.

Для вибору підходу до побудови програмного забезпечення для моделювання проведено аналіз провідних комплексів моделювання, таких як Matlab, BioUML, Simulink, JSim, QCP, а також спеціалізованих програм, виділені їх основні переваги і недоліки. Підходи до моделювання можна класифікувати як «жорсткі» і «гнучкі». Комплекси, побудовані за «гнучким» підходом, визначають формальні вимоги для опису моделей і представляють певну інфраструктуру для моделювання, яка не орієнтована на конкретні моделі. Такі формальні вимоги значно ускладнюють процес опису та налаштування моделей. При «жорсткому» підході створюється програмне забезпечення для конкретної моделі, в якому описуються її рівняння. Ці комплекси, як правило, не надають можливостей модифікації чи розширення моделей. Виходячи з цього, прийнято рішення про розробку нової технології для опису моделей і проведення імітаційних експериментів, яка повинна забезпечити можливість декомпозиції комплексної моделі на окремі блоки, гнучке поєднання таких блоків, але при цьому не обмежувати використання програмних засобів при розробці моделей.

В **другому розділі** описано розроблений комплекс математичних моделей гемодинаміки і гідродинаміки людини. В основу моделей покладена концепція впливу екзобародинаміки на гемодинаміку, яка полягає в тому, що атмосферний тиск нерівномірно передається до судин та просторів, розташованих всередині організму людини. Виникає градієнт тиску як між різними системами (наприклад, ССС та оточуючі тканини), так і всередині кожної системи (наприклад, в ССС тиск не передається до судин, розташованих всередині черепної коробки). Це викликає перерозподіл потоків і рідин в організмі.

Основні шляхи перерозподілу рідини в організмі людини показано на рис. 1. Рідина потрапляє в організм з їжею ( $q_I$ ) та виходить з організму з сечею ( $q_{oc}$ ), випаровуванням поту ( $q_{II}$ ) та при перспірації в легенях ( $q_{Lg}$ ). Всередині організму рідина перетікає з судинної системи у міжклітинну через стінки капілярів ( $q_C$ ) та повертається через лімфатичну систему ( $q_L$ ). Постійно відбувається обмін рідини між внутрішньоклітинним та міжклітинним

просторами, який можна характеризувати сумарним потоком ( $q_{ic}$ ). Таким чином, для вирішення поставлених задач необхідно розробити моделі: гемодинаміки у судинній мережі, насосної функції серця, барорецепторної регуляції гемодинаміки, екскреторної функції нирок та потоку рідини крізь міжклітинний та клітинний простори і лімфатичну систему.

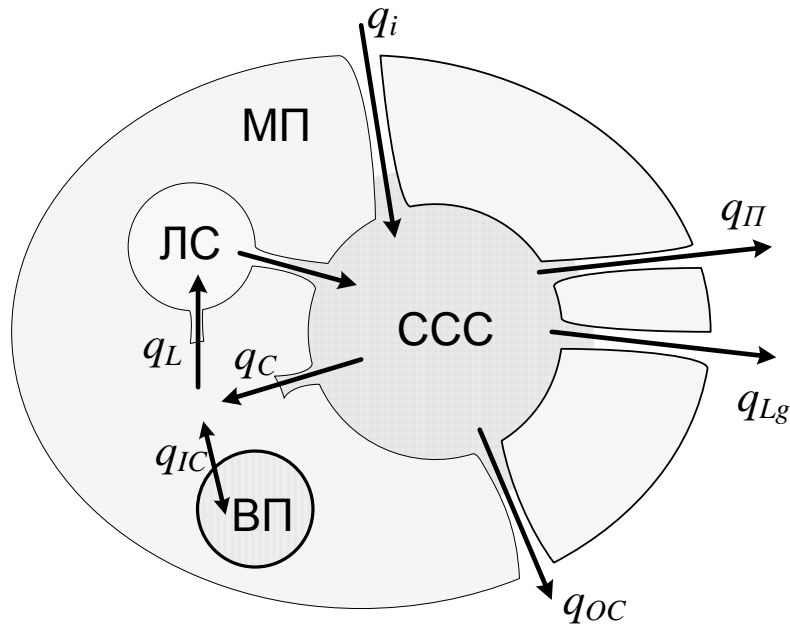


Рис. 1. Основні шляхи перерозподілу рідини в організмі людини: МП – міжклітинний простір, ВП – внутрішньоклітинний простір, ЛС – лімфатична система, ССС – серцево-судинна система.

Реалізація моделі такої складності в межах єдиної програми є недоцільною, тому що призведе до появи проблем з її створенням, розширенням та налаштуванням. Запропонована технологія моделювання передбачає розбиття моделі організму на ряд підмоделей окремих систем та фізіологічних механізмів. Такі підмоделі, які розробляються та налаштовуються окремо, є блоками комплексної системи. Набір конкретних блоків визначається задачами дослідження.

Комплексна модель гемодинаміки та гідродинаміки (див. рис. 2) включає в себе в якості окремих компонентів моделі судинної системи, серця, екскреторної функції нирок, нервово-рефлекторної регуляції, внутрішньоклітинного та міжклітинного просторів (рідких середовищ). Взаємозв'язок між ними визначається набором входів та виходів. Такі взаємозв'язки відображені на рисунку стрілками. Запропонована технологія дозволяє розробити, наприклад, дві моделі серця з різною деталізацією та математичним описом. Єдиною вимогою при цьому є те, що входами кожної з них є значення тиску в суміжних судинах, частота серцевих скорочень та іотропний стан, а виходами є значення потоків крові через шлуночки. Дослідник може легко включати в комплекс ту чи іншу модель в залежності від вимог кожного конкретного експерименту.



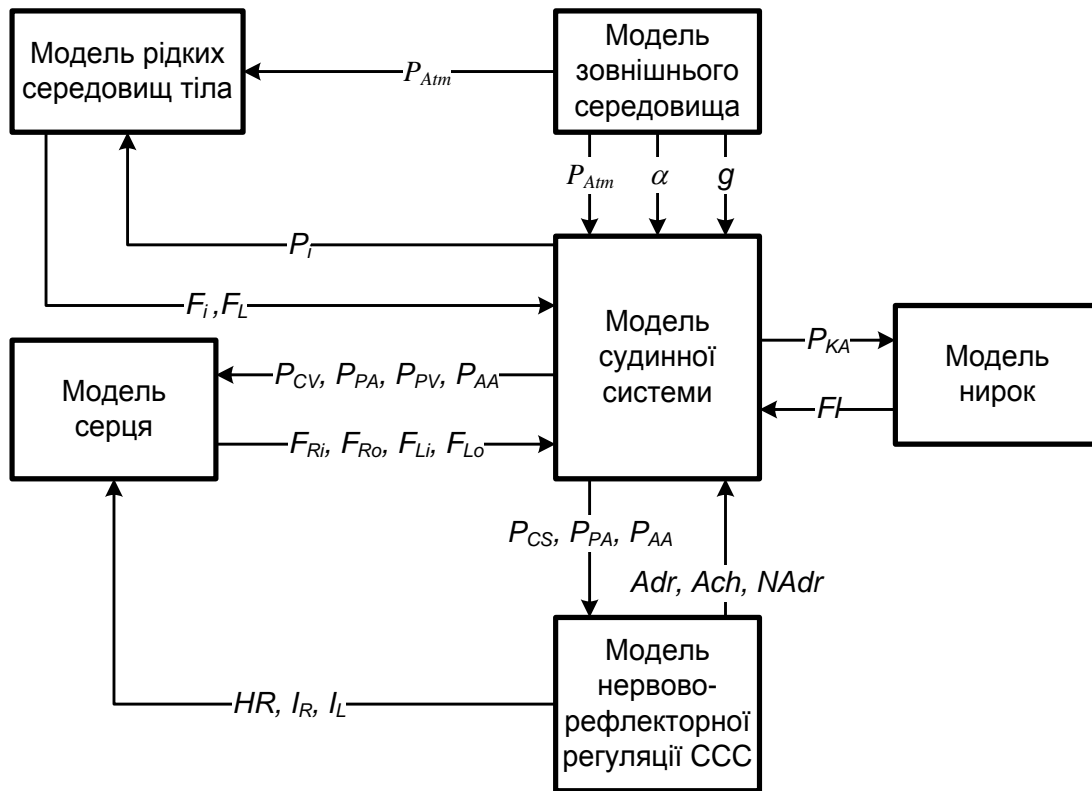


Рис. 2. Структура комплексної моделі гемодинаміки та гідродинаміки організму людини.

Судинна мережа розглядається в моделі як набір паралельно та послідовно поєднаних ділянок із зосередженими параметрами. Кожна ділянка представлена як циліндрична трубка зі змінними жорсткостями стінок та незмінною довжиною. Для кожної ділянки задано набір диференціальних рівнянь, які описують динаміку потоку, об'єму та тиску крові у ділянці. Рівняння базуються на попередніх моделях (А. Guyton, Р.Д. Григорян) і модифіковані для урахування задач даного дослідження.

Для опису ССС як відкритої системи в рівняння об'єму ділянки  $V_i$  введено значення потоку з інших систем  $Q_i^{Ext}$ :

$$\frac{dV_i}{dt} = \sum_{j \in \Omega_i} Q_{ji} - \sum_{k \in \Psi_i} Q_{ik} + Q_i^{Ext}, \quad (1)$$

де  $\Omega_i$  і  $\Psi_i$  – множини ділянок, з яких і в які кров перетікає з ділянки  $i$ .

Для урахування впливу зовнішнього тиску та ортостатичного навантаження рівняння потоку модифіковано і представлено таким чином:

$$Q_{i,i+1} = \frac{(P_i + Gk \cdot h_i + Pd_i^{Ext} + P^{Atm} \cdot K_i^{elast}) - (P_{i+1} + Gk \cdot h_{i+1} + Pd_{i+1}^{Ext} + P^{Atm} \cdot K_{i+1}^{elast})}{R_{i,i+1}}, \quad (2)$$

де  $Q_{i,i+1}$  – швидкість кровотоку із ділянки  $i$  до ділянки  $i+1$ ;  $P_i$ ,  $P_{i+1}$  – трансмуральний тиск;  $Gk$  – константа;  $h_i$ ,  $h_{i+1}$  – висота ділянки відносно

певного нульового рівня;  $Pd_i^{Ext}$ ,  $Pd_{i+1}^{Ext}$  – екстрасудинний тиск регіону (наприклад, легені);  $P^{Atm}$  – атмосферний тиск ззовні організму;  $K_i^{elast}$ ,  $K_{i+1}^{elast}$  – коефіцієнт передачі тиску всередину тканини (залежить від глибини розташування ділянки та інших особливостей будови тіла людини). Індeksi  $i$  та  $i+1$  відносять змінні до поточної та наступної ділянок.

Тиск  $P_i$  відповідає трансмуральному тиску, тобто різниці між тиском всередині та ззовні судини, а тому залежить лише від об'єму крові у ділянці. При моделюванні гравітаційного (в тому числі ортостатичного) навантаження та при моделюванні суттєвих змін атмосферного тиску звичайної лінійної залежності тиску від об'єму недостатньо, так само як і запропонованих у інших моделях кусково-лінійних апроксимацій. Тому, виходячи з відомих з літератури експериментальних даних (M. Snyder, 1969; E. Shim, 2002), запропонована нелінійна залежність, яка задана формулою:

$$f = \begin{cases} l_1 - a_1 \cdot (V_{L1} - V)^3, & V < U \\ l_2 + k \cdot (V - U), & U \leq V < V_L \\ l_3 + a_2 \cdot (V - V_{L2})^2, & V \geq V_L \end{cases} \quad (3)$$

де  $a_1, a_2, k, l_1, l_2, l_3, V_{L1}, V_{L2}$  – константи,  $V_L$  – величина, що визначає довжину лінійної частини залежності,  $U$  – ненапружений об'єм (об'єм, при якому тиск дорівнює 0).

Створено підпрограму, яка розраховує значення констант залежності тиску від об'єму за вказаними контрольними точками, забезпечуючи при цьому гладкість кривої.

Опір між сусідніми ділянками  $R_{ij}$  представлено формулою:

$$R_{ij} = R_i^{Out} \cdot k_j^R, \quad R_i^{Out} = \left( \frac{V_i^0}{V_i} \right)^2 \cdot R_i^0, \quad (4)$$

де  $V_i$  та  $V_i^0$  – тиск та початковий тиск у ділянці,  $R_i^0$  та  $k_j^R$  – константи, що умовно названі нормальним вихідним опором та коефіцієнтом вхідного опору сусідніх ділянок,  $R_i^{Out}$  – значення вихідного опору ділянки.

Таким чином, при визначенні величини опору між ділянками враховуються зміни поперечного перерізу судини (який при незмінній довжині і циліндричній формі однозначно визначається об'ємом). Формула (4) також дозволяє задати необхідні значення опору для кожної пари пов'язаних ділянок за допомогою лише двох констант на кожну ділянку.

Базова версія моделі складається з 56 ділянок судин, розподілених вздовж тіла людини, і дозволяє моделювати гравітаційні навантаження (в тому числі ортостатичну пробу). Розширена версія налічує 156 ділянок, які, на відміну від базової версії, додатково розділені на 3 шари: спина, центральна і передня частини тіла. Такий розподіл дозволив детально описати вплив ортостатичного та гравітаційного навантаження на організм людини при різних положеннях тіла, в тому числі при навантаженнях, що можуть

викликати значний градієнт тиску як вздовж, так і впоперек тіла. Ця модель може бути використана для моделювання показників гемодинаміки для короткочасних процесів.

Третя версія моделі судинної мережі складається з 20 ділянок і призначена для моделювання впливу атмосферного тиску. Така компактна модель може бути використана для моделювання довготривалих процесів, які характерні для таких природних явищ, як проходження атмосферних фронтів.

Для формального опису конфігурації судинної мережі використовується динамічний підхід: конфігурація мережі не прописана в коді моделі, а завантажується з окремого файлу. Таким чином, для зміни рівня деталізації моделі шляхом введення чи видалення ділянок не потрібно переписувати програмний код моделі (що вимагає залучення розробника моделі), а достатньо відредагувати файл конфігурації. Розроблений програмний інструментарій дозволяє представити конфігурацію судинної мережі у вигляді графу і відредагувати її відповідно до задач дослідження. Крім того, розроблено підпрограму, яка розраховує константи моделей однієї конфігурації за константами іншої для створених в даній роботі трьох версій моделі. Це забезпечує дослідника можливістю використовувати найбільш відповідну для кожної задачі модель, зберігаючи всі налаштування.

Останні експериментальні та теоретичні дослідження показали наявність «шунтів» – судин, що поєднують артерії та вени, але мають суттєво відмінні від капілярів властивості. Обмін рідиною між капіляром та міжклітинним простором вимагає достатньо точного опису капіляру, що не дозволяє розглядати капіляр як певну «з'єднуючу ланку» при традиційному для математичних моделей шаблоні «артерія-капіляр-вена». Тому шунти були введені до судинної мережі у моделі. Це дозволило описати нерівномірну вазоконстрикцію капілярів і шунтів у відповідь на барорецепцію і, таким чином, коректно описати реакції судинної системи на зміни тиску.

Опис насосної функції серця виконаний на двох рівнях деталізації. Перший підхід полягає в тому, що серце описане в моделі як послідовність пульсуючих резервуарів, які обмежені клапанами зі змінним опором. Даний підхід можна ефективно використати для опису впливу розподілу характеристик популяції кардіоміоцитів на функцію серця, що дозволяє моделювати певні патологічні ситуації.

Другий підхід полягає в описі серця як постійного насоса. Потік через серце описується як функція від тиску в магістральних венах, інотропного стану та частоти скорочень серця (формула 5). Перевагою такого підходу є спрощення обчислень, що дає можливість швидко розраховувати експеримент для великих проміжків часу.

$$Q_i = a_i \cdot I_i \cdot (P_i^V - P_i^0) \cdot (F - F_i^0) \quad (5)$$

де  $Q_i$  – потік через шлуночок;  $P_i^V$  – відповідний венозний тиск,  $I_i$  – інотропізм,  $F$  – частота серцевих скорочень;  $a_i$ ,  $P_i^0$  та  $F_i^0$  – константи. Індекс

$i$  відносить параметри до правого і лівого шлуночків. Параметр  $a_i$  визначається експериментально за допомогою моделі пульсуючого серця.

Запропонована в рамках даної роботи технологія моделювання дозволила поєднати обидва підходи: розроблено дві моделі серця, які динамічно замінюються. Модель серця виділяється в окремий модуль і розглядається відокремлено від судинної системи. Таким чином, під час досліджень можна замінювати модулі серця місцями без жодних змін інших моделей. Це дозволило провести ряд експериментів на моделі пульсуючого серця (яка досить добре досліджена) з метою використання її характеристик для налаштування моделі серця як постійного насоса.

Міжклітинний та клітинний простори містять близько 35л рідини, тому вони є «акумулятором» рідини та впливають на об'єм крові у судинній системі. Перетік рідини між судинною системою та тканинами тіла відбувається через капіляри та лімфатичну систему. Розглядається 6 ділянок міжклітинного та клітинного просторів, кожна з яких відповідає капілярній ділянці моделі судинної системи. Для опису лімфатичної системи використовується єдина ділянка. Вказані ділянки розташовані на певній глибині тканин тіла, тому атмосферний тиск передається до них із коефіцієнтом передачі, меншим за одиницю. Для моделювання гемодинаміки у міжклітинних та клітинних ділянках використовуються формули, аналогічні моделі судинної мережі, у формулі (2) враховують також осмотичний тиск. Для моделювання осмотичного тиску розглядається концентрація умовної речовини, перерозподіл якої в організмі даною моделлю не враховується. Формула швидкості фільтрації крові в капілярах  $Q_i^{CF}$  для кожної ділянки  $i$  має вигляд:

$$Q_i^{CF} = \frac{(P_i + P_i^E \cdot K_i^C - P_i^{Osm}) - (P_i^I + P_i^E \cdot K_i^I - P_i^{IOsm})}{R_i^C}, \quad (6)$$

де  $P_i$  – тиск в капілярі,  $P_i^I$  – тиск в міжклітинному просторі;  $P^E$  – зовнішній тиск;  $K_i^C$ ,  $K_i^I$  – коефіцієнти передачі тиску до капіляру та міжклітинного простору;  $P_i^{Osm}$ ,  $P_i^{IOsm}$  – осмотичний тиск в капілярі та міжклітинному просторі.

Модель нирок є модернізацією деталізованої моделі, розробленою у співавторстві з Р.Д.Григоряном та К.Л. Атоєвим (2006). Процес реабсорбції було спрощено і представлено як частку від швидкості фільтрації  $Q_F$ , яка залежить від концентрації антидіуретичного гормону  $ADG$ :

$$Q_R = Q_F \cdot f_R(ADG), \quad (7)$$

де  $Q_R$  – швидкість реабсорбції,  $f_R$  – функція з насиченням. Це дозволило отримати компактну модель екскреторної функції нирок, що дає прийнятні результати моделювання при незначних обчислювальних витратах.

Барорецепторна регуляція гемодинаміки описана за допомогою функції, що залежить від тиску  $P_i$  в певних активних зонах судинної мережі (формула 8), та визначає параметри серця і тонус судин.

$$Br = \sum_i \frac{1 - e^{-\alpha \cdot P_i}}{1 + \theta \cdot e^{-\alpha \cdot P_i}}, \quad (8)$$

де  $Br$  - інтегральний показник барорецепторної активності,  $P_i$  - тиск у зоні барорецепції  $i$ ,  $\alpha$ ,  $\theta$  - константи.

Крім загальноприйнятих зон (аорта і каротидний синус) розглядається зона Вілізієвого кола. Ця зона розташована всередині черепної коробки, тому зовнішній атмосферний тиск до неї не передається, а отже напрям змін трансмурального тиску в її судинах буде протилежним до змін в перших двох зонах. Цей ефект суттєво впливає на реакцію регуляторів на зміни атмосферного тиску, тому що активність барорецепторів Вілізієвого кола є протилежною до активності рецепторів в інших зонах.

За показником барорецепторної активності визначається концентрація гормонів  $H_j$  (в моделі розглядаються адреналін, ацетилхолін та норадреналін, формули для яких відрізняються лише значеннями констант):

$$K_j \cdot \frac{dH_j}{dt} = g_j^0 + g_j \cdot Br - H_j, \quad (9)$$

де  $K_j$  – стала часу,  $g_j^0$  і  $g_j$  – константи.

Частота серцевих скорочень визначається у відповідності до концентрації гормонів:

$$F = F_A + \sum_j g_j^F \cdot H_j, \quad (10)$$

де  $F_A$  – частота за відсутності гормонів;  $g_j^F$  – константа.

Значення іотропного стану шлуночків серця, ненапруженого тиску та жорсткості судин визначаються за формулами, аналогічними до (10), які відрізняються тільки значеннями констант.

В **розділі 3** описана технологія формування моделюючого комплексу як системи окремих програмних модулів з забезпеченням заданого програмного інтерфейсу. Управляюча програма та інші модулі взаємодіють через даний інтерфейс.

Кожен модуль представляється як блок, який має визначений набір входів, виходів та параметрів. Програмний інтерфейс забезпечує ряд вимог до модуля, на базі яких здійснюється робота комплексу. Такі обмеження реалізуються за допомогою визначення програмного інтерфейсу, через який організується доступ до модуля. Організація обчислень всередині модуля і наявність в ньому довільних додаткових засобів не обмежується та визначається розробником модуля.

Як показано на рис. 3, моделі реалізовано як окремі програмні одиниці, які обмінюються інформацією між собою та з програмою керування. До програми керування можна приєднати довільну кількість модулів. Команди

йдуть від програми керування до всіх модулів. При налаштуванні модулів програма керування встановлює значення параметрів та входів моделей до початку експерименту. Результати розрахунків від модуля під час і після обчислень надходять до програми керування та інших модулів.

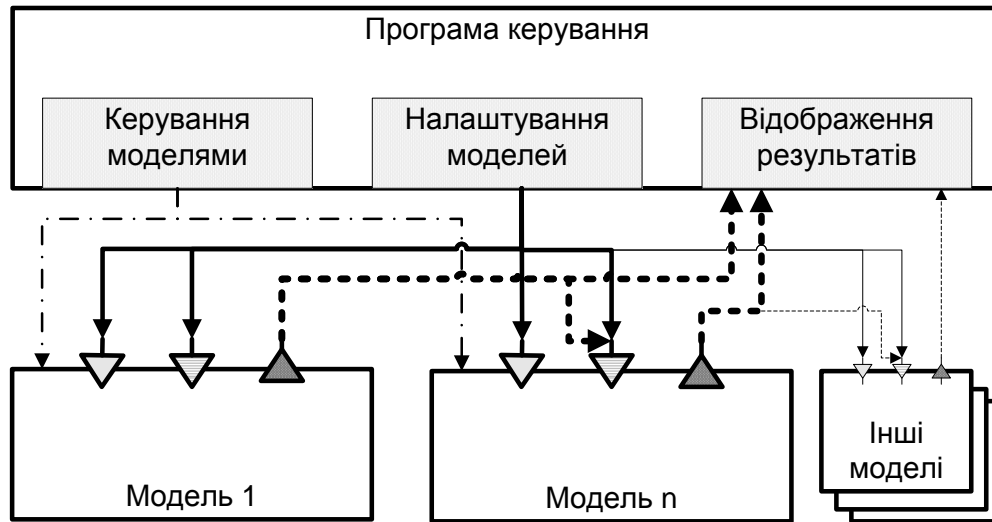


Рис. 3. Архітектура спеціалізованого програмно-моделюючого комплексу.

Для забезпечення роботи без взаємоблокувань введено обмеження: рівняння кожного модуля для розрахунку моменту часу  $t+s$  можуть використовувати значення входів лише для моменту часу  $t$ , де  $s$  – значення кроку. При цьому на момент часу  $t$  всі виходи даної моделі вже мають бути розраховані та, відповідно, можуть бути передані іншим модулям.

Моделювальний комплекс було реалізовано на основі платформи Microsoft .Net, яка на сьогодні є стандартним компонентом операційної системи Microsoft Windows. Така платформа надає базові засоби побудови програмного інтерфейсу комплексу і забезпечує можливість створення засобів взаємодії модулів, розроблених на базі різних мов програмування. Таким чином, розробник моделі може обрати найбільш зручну для нього мову.

Для забезпечення зручного налаштування моделей у програмному інтерфейсі передбачено процедуру, при виклику якої відкривається спеціальна екранна форма. З неї можна отримати доступ до інших закладених розробником форм для налаштування моделей. Передбачено окрему процедуру, через яку керуюча програма передає модулю посилання на всі модулі, підключені на даний момент. Це дає можливість створення взаємопов'язаних моделей, які передбачають більш тісну взаємодію.

Відповідно до запропонованої технології проведено декомпозицію моделі на підмоделі, визначено їх входи та виходи. Всі підмоделі реалізовано у вигляді програмних бібліотек (.dll), до складу яких включені засоби автоматизованого налаштування. Зовнішнє середовище представлено окремим модулем, який задає динаміку навантажень на систему. Такий опис дозволив реалізувати єдиний протокол взаємодії модулів комплексу.

Було проведено ряд оптимізацій для забезпечення більшої експозиції експериментів та більшої швидкості обчислень. Першою оптимізацією є використання різного кроку обчислень для різних підмоделей. Визначено найбільш чутливі до величини кроку моделі (серце та судинна система). Для них проведено оцінку оптимального значення кроку обчислень  $h$ :

$$h \leq \frac{R}{2k}, \quad (11)$$

де  $R$  – опір між сусідніми ділянками,  $k$  – коефіцієнт лінійної частини залежності тиску від об'єму ділянки.

Було створено підпрограму, що визначає значення кроку для всіх ділянок судинної мережі. Визначено, що найбільш чутливим є поєднання аорти і системної артерії (опір  $R=0.15625$ , коефіцієнт залежності тиску від об'єму  $k=1.333333$ ). Отже, можна обирати таке значення кроку:  $h \leq 0.05859$ . В обчислювальному експерименті показано, що обчислення з кроком 0.05 дають гладкі результати для невеликих навантажень (зміни атмосферного тиску у межах  $\pm 40$  мм.рт.ст.) і прийнятні з незначним шумом результати для експерименту з великим навантаженням ( $-270$  мм.рт.ст.). Інші моделі можна розраховувати з кроком на порядок більше.

Моделювання впливу атмосферного тиску вимагає проведення експериментів великої експозиції (десятки годин). Проведення розрахунку з кроком, прийнятним для інтегрування рівнянь моделі судинної системи, вимагає великих витрат часу та оперативної пам'яті, що практично унеможливорює розрахунки на персональному комп'ютері. Тому розроблено ряд удосконалень для оптимізації обчислювального процесу. Запропоновано підхід зі змінним кроком інтегрування. Він базується на тому, що після кожного циклу обчислень розраховується певна індикативна величина (наприклад, зміна об'єму аорти), і відповідно до її значення визначається значення кроку для наступного циклу. Це дозволяє з невеликим кроком проходити перехідні періоди (наприклад, зміна навантаження) і з великим кроком обробляти періоди стабільності. Така оптимізація збільшує швидкість обчислень в середньому в 5-20 разів залежно від умов експерименту.

Наступна оптимізація полягала в збереженні лише частини необхідних даних та вивантаженні розрахованих даних на диск. Це дозволило знизити вимоги до оперативної пам'яті в 100 разів, завдяки чому проведення експерименту тривалістю 20 годин вимагає лише близько 700 МБ ОЗУ.

Однією з переваг запропонованого підходу до моделювання є забезпечення інтеграції результатів досліджень різних колективів. Принцип інтеграції з іншими комплексами полягає в тому, що модель будується, налаштовується та досліджується за допомогою розробленого в даній роботі комплексу. Після цього спеціально розроблена підпрограма генерує опис моделі мовою стороннього комплексу. Отриманий опис моделі можна поєднувати з іншими сторонніми моделями за їх вимогами та проводити обчислення. Результати обчислень можна повертати для аналізу до нашого комплексу. Перевагою такого підходу є можливість використання єдиних

засобів налаштувань моделі та єдиного набору констант для всіх варіантів сторонніх комплексів.

Одним з найвідоміших та найбільших за кількістю розроблених моделей фізіологічних систем є основний комплекс проекту Physiome – JSim. Тому його було обрано з метою дослідження можливості інтеграції і для демонстрації наших результатів. В комплексі JSim модель описується за допомогою спеціальної мови програмування, що містить конструкції для запису алгебраїчних та диференціальних рівнянь, однак не має засобів опису масивів, циклів, умовних переходів тощо. Для отримання моделі в такому форматі організована автоматична генерація коду за налаштованими у нашому комплексі моделями. Таким чином, для побудови і налаштування математичної моделі використовуються зручні засоби, які найкращим чином підходять саме для даної моделі. За створеною моделлю генерується програмний код. В цьому випадку до коду для JSim вже не висувається вимога зручності та читабельності: він може бути складним для розуміння, однак є простим для виконання і генерації. Комплекс JSim має засоби для аналізу результатів та потужні методи чисельного диференціювання системи рівнянь зі змінним кроком за сучасними методами. Швидкість обчислень знаходиться приблизно на тому ж рівні, що і у запропонованому основному спеціалізованому програмно-моделюючому комплексі (СПМК): час моделювання за допомогою СПМК та JSim відрізняється не більше ніж на 5% за однакових умов експерименту. Але JSim не надає можливості проведення оптимізації обчислень та має обмежені засоби налаштування моделей та аналізу результатів експериментів. Так, для налаштування моделі необхідно вручну окремо змінювати коефіцієнти, в той час як основний СПМК дає можливість розраховувати одразу набір параметрів за встановленими алгоритмами.

Ефективним засобом підвищення можливостей обчислювальних комплексів на сьогодні є підтримка паралельних обчислень. При застосуванні персонального комп'ютера (ПК) розпаралелювання обчислень не викликає технічних проблем – реалізовано запуск кожного модуля в окремому потоці. Для використання більш потужних Супер-ЕОМ необхідна розробка коду за вимогами таких ЕОМ. В рамках даної роботи комплекс було адаптовано до роботи на кластері СКІТ-1 Інституту кібернетики НАН України. Аналогічно до інтеграції з JSim написано підпрограми для генерації коду згідно протоколу Message Passing Interface. Для зв'язку з кластером використовувалась мережа Інтернет. Згенерований код передавався на кластер, проводились обчислення, після чого результати повертались на ПК для дослідження. Через значні обмеження у часі роботи кластеру задача отримання принципово нових результатів не ставилась, але було доведено значну ефективність розпаралелювання обчислень. В табл.1 наведено порівняння часу розрахунку для стандартного ПК на базі процесора Intel Pentium IV 3GHz та кластеру СКІТ-1, для якого наведено час власне розрахунку та з урахуванням передачі коду до/з кластеру та ініціалізації виконання. Для часу експерименту 500с для такої моделі обчислення на ПК неможливі.



Таблиця 1. Час розрахунку на ПК та кластері SKIT-1

| Експозиція, с | ПК, с | SKIT-1, с (повний час) | SKIT-1, с (чистий розрахунок) |
|---------------|-------|------------------------|-------------------------------|
| 10            | 4     | 4                      | 1.2                           |
| 20            | 11    | 6                      | 2.1                           |
| 50            | 42    | 13                     | 9.3                           |
| 500           | -     | 92                     | 87.1                          |

Проведено експериментальний аналіз ряду методів чисельного розв'язання диференційних рівнянь, що дозволило обґрунтовано вибрати для реалізації метод Ейлера. Для цього було побудовано спрощену модель і проведено ряд експериментів з використанням методів Ейлера, трапецій, Адамса, Рунге-Кутта 4-го порядку. Порівняння точності розрахунків показало, що для моделі такого типу всі методи мають приблизно однакову похибку обчислень при однакових значеннях кроку (табл.2), а тому використання методів, складніших ніж метод Ейлера, не буде ефективним.

Таблиця 2. Відносна похибка обчислень методів (у відсотках від обчисленого методом Рунге-Кутта з кроком 0.0001с)

| Крок, с | Рунге-Кутта, % | Ейлера, %   | Трапецій, % | Адамса, %     |
|---------|----------------|-------------|-------------|---------------|
| 0.0001  | 0              | 0.00044543  | 0.00089087  | 0.00000004499 |
| 0.001   | 0.01665342     | 0.01463988  | 0.01373033  | 0.01665342    |
| 0.01    | 0.18316295     | 0.16279903  | 0.15221642  | 0.18316293    |
| 0.1     | 1.84748316     | 1.66597774  | 1.58248439  | -             |
| 0.4     | 10.92497672    | 10.63726857 | 10.67588345 | -             |
| 0.5     | 9.22418599     | -           | -           | -             |

У розділі 4 надаються результати модельних досліджень. В першу чергу перевірялась адекватність розроблених математичних моделей. На сучасному рівні техніки неможливо одночасно виміряти на людині значення всіх змінних, що розглядаються в моделі. Так, в клінічному експерименті технічно неможливо одночасно виміряти тиск та об'єм у всіх розглянутих в організмі судинах навіть у стані спокою, а тим більше під впливом навантажень. Адекватність такої моделі забезпечується тим, що вона описує реальні фізичні процеси, а також перевіряється шляхом порівняння результатів моделювання з відомими даними експериментальних вимірювань у широкому колі тестових ситуацій.

В даному розділі наведено принципи визначення та числові значення констант математичних моделей. Константи визначались за експериментальними даними, наведеними в літературі, та базовими параметрами інших моделей. Для визначення об'єму крові у ділянках було проведено розподіл пропорційно до маси тканин, в яких розташована ділянка. Згідно відомих даних відносно тиску та об'єму для кожної ділянки визначаються параметри залежності тиску від об'єму. За градієнтом потоків автоматично визначаються значення опору.

При налаштуванні моделі ССС та інших моделей параметри обираються при нормальному значенні атмосферного тиску ( $AT=760$  мм.рт.ст.). Відсутність навантаження ( $\Delta AT = 0$ ) розглядається як нормальний рівень  $AT$ , таким чином для моделювання, наприклад, росту  $AT$  від нормального рівня  $760$  мм.рт.ст. до  $860$  мм.рт.ст. у програмі задається навантаження  $\Delta AT = 100$  мм.рт.ст.

Набір констант відповідає параметрам організму «середньостатистичної» людини. Вибором тих чи інших значень констант можна описати різні нормальні індивідуальні особливості та патологічні стани організму людини.

Проведено ряд базових експериментів (відсутність навантаження, втрата крові, ортостатична проба) і показано, що результати моделювання збігаються з дослідженнями інших авторів. Так, при ортостатичному навантаженні показано, що результати моделювання на малих проміжках часу (декілька хвилин) співпадають з результатами інших моделей та реальних вимірювань; результати більш тривалого моделювання демонструють поступове падіння тиску, яке відоме з експериментальних досліджень, але ще не було описано математичними моделями.

Моделювання від'ємного тиску навколо нижньої частини тіла (ВТНТ). Моделюється зниження тиску навколо ніг та абдомінальної частини LP. На рис. 4 показано динаміку змін артеріального тиску  $Pa$ , хвилинного об'єму серця  $Q$  та частоти серцевих скорочень  $F$  у відносних значеннях.

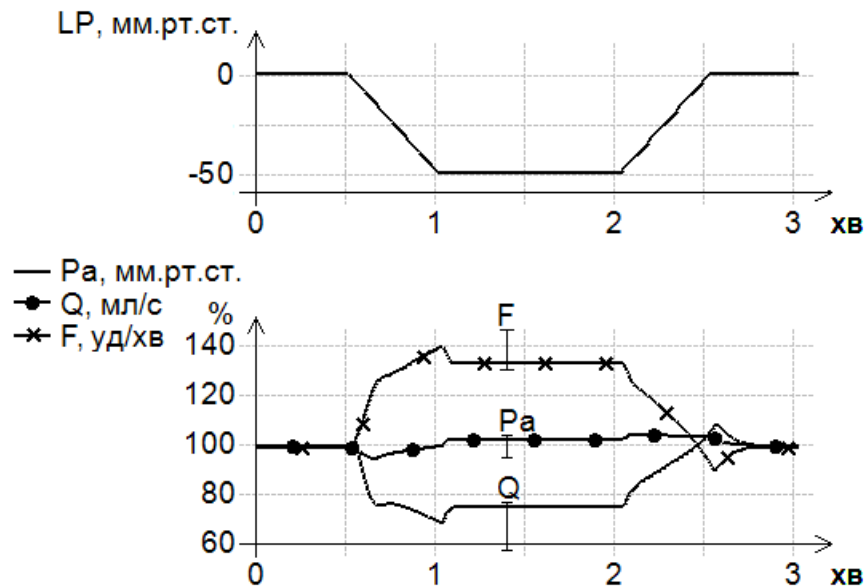


Рис. 4. Результати моделювання гемодинаміки людини в умовах ВТНТ.

На рис. 4 відмічено діапазон відомих з літератури змін даних параметрів під час реальних експериментів з ВТНТ (*Convertino, 2001; Gasirowska, 2006; Laszlo, 1998*). Як свідчить рис. 4, модель розраховує значення параметрів, що якісно змінюються у напрямку, який співпадає з відомими експериментальними даними, а кількісні значення лежать у межах відомих експериментальних вимірювань на реальному об'єкті.

Моделювання впливу повільної зміни АТ дозволило описати процеси, характерні для проходження природних атмосферних фронтів. На рис. 5 наведено динаміку артеріального тиску (Pa), хвилинного об'єму серця (Q), частоти серцевих скорочень (F) при зниженні (5а) та підвищенні (5б) атмосферного тиску ( $\Delta P_{Atm}$ ) до рівня  $\Delta P_{Atm} = \pm 40$  мм.рт.ст.

Для вивчення ролі механізмів фізіологічної регуляції гемодинаміки проводились модельні дослідження у 3-х режимах: з відключеними механізмами регуляції без перерозподілу рідин (режим I), з барорецепторною регуляцією без перерозподілу рідин (режим II), з активними регуляцією та перерозподілом рідин (режим III). В режимах без перерозподілу рідин (I і II) ССС розглядається як замкнена, тобто в ній не відбувається відтік рідини через нирки і перехід рідини в міжклітинний, внутрішньоклітинний та лімфатичний простір. Такі режими досягаються відключенням відповідних моделей.

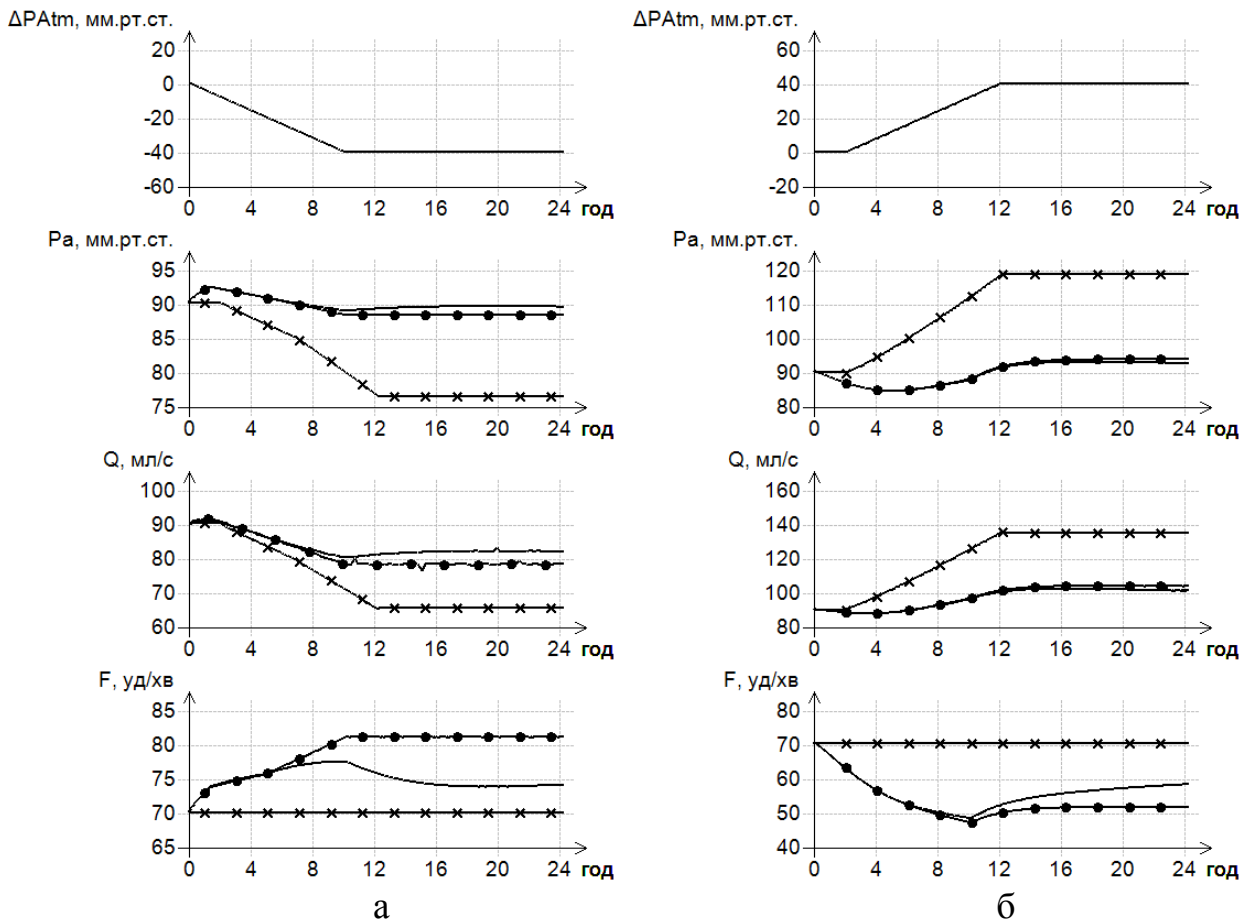


Рис. 5. Результати моделювання гемодинаміки людини під час змін атмосферного тиску: **x** режим I, **●** режим II, **—** режим III.

В режимі I моделюються фізичні процеси: зниження атмосферного тиску призводить до зменшення наповнення шлуночків серця, що викликає патологічне зниження серцевого викиду ( $Q=66$ мл/с) і артеріального тиску ( $P_a=77$ мм.рт.ст.). В режимі II барорецепторна регуляція ССС реагує на зниження тиску збільшенням ЧСС та вазоконстрикцією, що зменшує падіння

серцевого потоку до рівня  $Q=80\text{мл/с}$  і підвищує артеріальний тиск до нормального. При цьому спостерігається значно підвищена ЧСС ( $F=83\text{уд/хв}$ ). В режимі III падіння артеріального тиску (і, відповідно, тиску по всій ССС, включно з капілярами) призводить до зменшення фільтрації крові в капілярах і збільшеного повернення рідини через лімфатичну систему. Об'єм крові в ССС підвищується, що дозволяє підтримувати потік на рівні  $Q=82\text{мл/с}$  та нормальний артеріальний тиск з меншим значенням ЧСС ( $F=74\text{ уд/хв}$ ). В моделі спостерігається підвищення об'єму крові в ССС на 180мл.

*Моделювання швидких змін атмосферного тиску* дозволило моделювати процеси, характерні для польоту на пасажирському літаку. Під час набору висоти літака за період близько 8 хвилин відбувається падіння тиску в салоні до значення, характерного для висоти в межах 2000-2500м (в залежності від моделі літака). Цей рівень тиску в салоні залишається протягом всього польоту і знову підвищується при посадці. Такий процес моделюється зниженням атмосферного тиску відносно нормального на 270 мм.рт.ст. Результати моделювання свідчать про перехід приблизно 1л крові з міжклітинного та внутрішньоклітинного просторів до судинної системи.

Зміни об'єму крові в судинах голови однонаправлені зі змінами АТ. Тому при зниженні АТ збільшується синтез антидіуретичного гормону, при цьому зростає реабсорбція в ниркових каналцях, в результаті чого об'єм крові збільшується (лише за умови, що вихід рідини з сечею продовжує компенсуватись). Джерелом компенсації може бути прийом рідини ззовні та/або лімфатичне наповнення. Останній фактор може відігравати роль, тільки якщо падіння міжклітинного тиску буде компенсовано виходом рідини з клітин.

У здорової людини барорецепторна регуляція гемодинаміки є достатньою для підтримки нормального артеріального тиску та серцевого викиду, а перерозподіл рідин впливає лише на напруженість регуляторних механізмів. Залежність самопочуття від змін атмосферного тиску у деяких індивідів пов'язана з тим, що у них барорецепторна регуляція гемодинаміки з деяких причин є неефективною, а перерозподіл рідин є інерційним процесом, який триває від декількох годин до доби. Отримані теоретичні результати пояснюють появу болю та можливе загострення хронічних хвороб при перехідному процесі.

Для виявлення залежності між зовнішнім атмосферним тиском та перерозподілом рідин в організмі було проведено *ряд експериментів з варіацією зміни атмосферного тиску*. В кожному експерименті моделювалась швидка зміна атмосферного тиску (впродовж 10 хвилин) і обчислювалось значення об'єму рідини у різних компартментах після 20 годин експерименту. Результати модельних досліджень (див. рис. 6) показали, що зменшення атмосферного тиску призводить до переходу крові з внутрішньоклітинного простору до міжклітинного простору і судинної системи, при цьому об'єм крові в ССС змінюється в межах до 1 л. Це дозволяє підтримати артеріальний тиск та інші показники гемодинаміки на практично сталому рівні: артеріальний тиск змінюється в межах 0.5 мм.рт.ст. на кожні 10 мм.рт.ст.

зміни атмосферного тиску. При цьому має місце незначне напруження регуляторів, що проявляється в незначній зміні ЧСС: до 0.2 уд/хв на кожні 10 мм.рт.ст. змін атмосферного тиску.

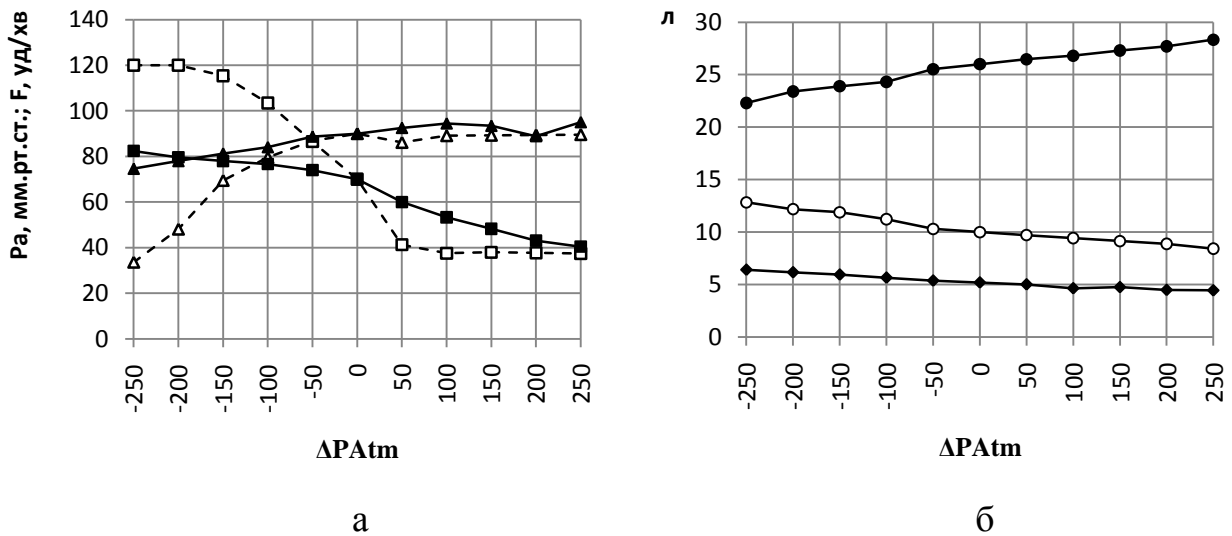


Рис. 6. Моделювання показників гемодинаміки (а) та перерозподілу рідин (б) при змінах атмосферного тиску: —▲— артеріальний тиск з перерозподілом рідин та —△— без перерозподілу, —■— частота серцевих скорочень з перерозподілом рідин та —□— без перерозподілу, —●— об'єм рідини в внутрішньоклітинному просторі, —○— об'єм рідини в міжклітинному просторі, —◆— об'єм крові в судинній системі.

При моделюванні ССС як закритої системи (з постійним об'ємом крові) показники гемодинаміки змінюються більше. Так, артеріальний тиск досягає патологічно низьких значень. При цьому спостерігається значне напруження регуляторних механізмів, що характеризується підвищенням ЧСС до рівня 120 уд/хв при зниженні тиску і падінням до 40 уд/хв. при підвищенні. Це доводить роль перерозподілу рідин в компенсації негативних впливів атмосферного тиску на гемодинаміку.

Динаміка перерозподілу рідин та кількісні значення об'ємів перерозподілених рідин визначаються розподілом параметрів передачі тиску всередину тканин. Точних експериментальних даних для таких параметрів на сьогодні немає. Теоретичні дослідження дали можливість стверджувати, що перерозподіл рідин в організмі відіграє значну роль в підтримці показників гемодинаміки на нормальному рівні при змінах атмосферного тиску.

## ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі дано нове вирішення актуальної науково-практичної задачі побудови програмного моделювального комплексу для комплексного дослідження гемодинаміки людини в умовах змін атмосферного тиску (АТ) з урахуванням екскреторної функції нирок, барорецепторної

регуляції гемодинаміки, перерозподілу рідин між ССС, міжклітинним і внутрішньоклітинним просторами та лімфатичної системою.

1. Розроблена математична модель гемодинаміки людини з урахуванням перерозподілу рідин в організмі, барорецепторної регуляції кровообігу і екскреторної функції нирок дозволяє досліджувати кількісну реакцію гемодинаміки та динаміки рідин організму людини на зміни зовнішнього атмосферного тиску.

2. Розроблений спеціалізований комп'ютерний моделювальний комплекс дозволяє проводити комп'ютерну симуляцію реакцій гемодинаміки здорової людини на зміни атмосферного тиску навколо всього тіла або його частин, на ортостатичне навантаження та на зміни об'єму крові, що дає можливість вивчати роль перерозподілу рідин та механізмів фізіологічної регуляції в компенсації негативних ефектів зовнішніх впливів.

3. Модифіковані шляхом урахування впливу змін зовнішнього атмосферного тиску на організм математичні моделі фізіологічних систем дали можливість досліджувати вплив атмосферного тиску на гемодинаміку і перерозподіл рідин в організмі людини.

4. Встановлено, що статична незалежність рівня артеріального тиску від рівня атмосферного тиску є результатом зміни об'єму крові на основі взаємодії біофізичних і фізіологічних механізмів.

5. Причиною чутливості серцево-судинної системи до змін атмосферного тиску є нерівномірність передачі екстрасудинного тиску всередину організму у зв'язку з неоднорідністю еластичних властивостей тканин і порожнин, в яких розташовані дані судини, що викликає появу додаткових градієнтів тиску в ССС.

6. Розроблена програмна технологія моделювання гемодинаміки, яка базується на декомпозиції математичної моделі на ряд моделей окремих фізіологічних систем, які описуються у вигляді незалежних програмних модулів та взаємодіють через встановлений формальний програмний інтерфейс, дозволила інтегрувати в єдиний дослідницький комплекс кількісні моделі фізіологічних систем і механізмів суттєво різної динаміки.

7. Програмно-моделювальний комплекс передбачає урахування інших систем і механізмів впливу зовнішніх факторів на гемодинаміку людини шляхом створення та підключення додаткових моделей, що дозволяє розширювати його дослідницький потенціал без змін в технології.

## **ОСНОВНІ ПОЛОЖЕННЯ ДИСЕРТАЦІЇ ОПУБЛІКОВАНІ В ТАКИХ ПРАЦЯХ:**

1. Григорян Р.Д. Программный имитатор сердечно-сосудистой системы человека на основе ее математической модели / Р.Д. Григорян, П.Н. Лиссов // Проблемы програмування. – 2004. – №4. – С.100-111.

2. Григорян Р.Д. Программно-моделирующий комплекс для теоретических исследований взаимодействия физиологических систем

чоловека / Р.Д. Григорян, К.Л. Атоев, П.Н. Лиссов, А.А. Томин // Проблеми програмування – 2006. – №1. – С.79-92.

3. Лиссов П.М. Технологія створення програмного комплексу для моделювання фізіологічних систем / П.М. Лиссов // Проблеми програмування. – 2008. – №2-3. – С.770-776.

4. Григорян Р.Д. Специализированный программно-моделирующий комплекс «PHYSIOLRESP» / Р.Д. Григорян, П.М. Лиссов, Т.В. Аксенова, А.Г. Мороз // Проблеми програмування. – 2009. – №2. – С.67-82.

5. Григорян Р.Д. Математическое моделирование динамики жидких сред организма в условиях экзобародинамики / Р.Д. Григорян, П.Н. Лиссов // Доповіді Академії Наук України. – 2009. – №9. – С.48-55.

6. Grygoryan R.D. Internal originators of functions fluctuation in multi-cellular organism / R.D. Grygoryan, P.M. Lissov // Bioelectromagnetics. Current Concepts. – Springer. – 2006. – P.423-430.

7. Grygorian R.D. Producer-user relationships between living cells as a basis of natural control systems self-organization / R.D. Grygoryan, P.N. Lissov // PDMU-2005: 10<sup>th</sup> international conf., 12-17 September 2005. – 2005. – P. 27-28.

8. Atoyev K.L. Global change and healthcare challenges: information system for adaptiveness to environmental impacts and healthcare assessment / K.L. Atoyev, R.D. Grygoryan, P.N. Lissov, A.A. Tomin // Society For Risk Analysis Annual Meeting, 2005. – P.15.

9. Лиссов П.М. Моделювання взаємопов'язаних фізіологічних систем організму людини / П.М. Лиссов // XV Всеукр. наук. конф. СПІМІ-2008: тези доповідей, 6-8 жовтня 2008р., Львів. – Львів, 2008. – С.74.

10. Лиссов П.Н. Моделирующий комплекс для теоретического исследования гемодинамики человека в условиях экзобародинамики / П.Н. Лиссов // I Всеукр. з'їзд "Медична та біологічна інформатика та кібернетика": матеріали конференції, м.Київ. – К.2010. – С.232.

## АНОТАЦІЯ

Лиссов П.М. Моделювальний комплекс для дослідження гемодинаміки людини в умовах змінного атмосферного тиску – Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата технічних наук за спеціальністю 05.13.09 – медична і біологічна інформатика та кібернетика. – Міжнародний науково-навчальний центр інформаційних технологій та систем НАН України і МОН України, Київ, 2011.

В дисертаційній роботі дано нове вирішення актуальної науково-практичної задачі побудови програмного моделювального комплексу для дослідження комплексної реакції гемодинаміки людини на зміни атмосферного тиску з урахуванням екскреторної функції нирок, барорецепторної регуляції гемодинаміки, перерозподілу рідин між ССС, міжклітинним та внутрішньоклітинним просторами та лімфатичної системою.

Розроблено комплексну математичну модель, яка описує функціонування серцево-судинної та екскреторної систем, барорецепторну

регуляцію гемодинаміки в умовах змінного атмосферного тиску з урахуванням динаміки рідин у міжклітинному, внутрішньоклітинному та лімфатичному просторах. Запропоновано технологію моделювання, яка полягає в розбитті комплексної моделі на ряд окремих математичних моделей функціональних систем організму та реалізації кожної з них в якості окремого програмного модуля з визначеним інтерфейсом. Це дає можливість формалізувати взаємозв'язок між підмоделями і забезпечити можливість використання довільних програмних засобів для налаштування та аналізу результатів.

Проведені модельні експерименти дозволили стверджувати адекватність моделі та зробити висновок, що перерозподіл рідини всередині організму пояснює чутливість людини до динаміки атмосферного тиску та стабілізацію стану при довільному сталому рівні тиску.

*Ключові слова:* моделювальний комплекс, математична модель гемодинаміки людини, барорецепторна регуляція, атмосферний тиск, перерозподіл рідин всередині організму.

### АННОТАЦІЯ

Лиссов П.Н. Моделирующий комплекс для исследования гемодинамики человека в условиях переменного атмосферного давления – Рукопись.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата технических наук по специальности 05.13.09 – медицинская и биологическая информатика и кибернетика. – Международный научно-учебный центр информационных технологий и систем НАН Украины и МОН Украины, Киев, 2011.

В диссертационной работе приводится новое решение актуальной научно-практической задачи построения моделирующего комплекса для исследования гемодинамики человека в условиях изменений атмосферного давления, что позволило исследовать роль перераспределения жидкости в организме человека для стабилизации гемодинамики при изменениях атмосферного давления.

Известно, что несмотря на явное реагирование гемодинамики человека на изменения атмосферного давления, основные показатели гемодинамики (артериальное давление, сердечный выброс) практически не зависят от установившегося уровня атмосферного давления. Данная работа посвящена проверке гипотезы о том, что поддержание показателей гемодинамики обеспечивается перераспределением жидкостей внутри организма.

Атмосферное давление передается в организм человека неравномерно, вызывая появление дополнительных градиентов давления как внутри одной системы (между разными участками сосудистой сети), так и между разными анатомическими системами (между ССС, межклеточной и внутриклеточной системами). Это вызывает перераспределение жидкости между такими системами.

Разработана комплексная математическая модель, описывающая функционирование сердечнососудистой, выделительной систем, барорецепторную регуляцию ССС в условиях переменного атмосферного давления с учетом динамики жидкостей в межклеточном, внутриклеточном и



лимфатическом пространстве. Математическая модель базируется на существующих моделях ССС в сосредоточенных параметрах и усовершенствована путем учета передачи внешнего давления в сосуды. Для описания насосной функции сердца созданы 2 модели: с пульсирующими и усредненными параметрами. Разработанная технология позволяет переключаться между этими моделями как перед проведением эксперимента так и во время него, что обеспечивает точность описания и одновременно позволяет проводить длительные эксперименты.

Для описания динамики жидкостей в тканях создана модель в сосредоточенных параметрах, которая рассматривает несколько участков межклеточного и внутриклеточного пространств (их набор определяется набором капиллярных участков модели ССС) и единое лимфатическое пространство. Математическое описание этой модели аналогично модели ССС с дополнительным учетом осмотического давления.

Предложена технология моделирования, состоящая в декомпозиции комплексной модели на ряд отдельных математических моделей функциональных систем организма и оформлении каждой из них в качестве отдельного программного модуля с определенным интерфейсом. Это дало возможность формализовать взаимосвязь между модулями и обеспечить возможность использования произвольных средств внутри модуля для настройки и анализа результатов.

Моделирующий комплекс оформлен на основе платформы Microsoft .Net в качестве программы для ПК. Созданы инструменты, позволяющие исследователю собирать модель организма из подсистем, настраивать модель, проводить исследования и анализировать полученные результаты без необходимости привлечения программистов. Разработан ряд решений, в том числе расчет моделей с различным шагом, переменный шаг интегрирования, прореживание результатов и т.д., что позволило добиться значительного увеличения скорости расчета и снизить требования к оперативной памяти. Это позволяет имитировать реальные процессы, длящиеся до нескольких суток, на обычном ПК.

Был проведен ряд компьютерных экспериментов для моделирования ортостатической нагрузки, кровопотери, изменения давления вокруг нижней части тела. Результаты вычислений лежат в пределах известных из литературы результатов реальных измерений, что позволяет утверждать, что модель адекватно описывает рассматриваемые процессы.

Поставлен ряд имитационных экспериментов, моделирующих изменения атмосферного давления как с небольшой амплитудой (характерных для прохождения атмосферных фронтов), так и с большой амплитудой (характерных для полета на пассажирском самолете). Модель позволила показать, что при отсутствии перераспределения жидкости без барорецепторной регуляции гемодинамики возникали бы резкие изменения артериального давления и сердечного выброса. Барорецепторная регуляция поддерживает эти показатели на приемлемом, но несколько измененном уровне, однако это достигается при большом напряжении регуляторов, что

проявляется в больших изменениях ЧСС. Перераспределение жидкости позволяет поддерживать показатели гемодинамики на нормальном уровне без чрезмерной активации регуляторных механизмов.

Таким образом, показано, что перераспределение жидкости внутри организма играет важную роль в поддержании показателей гемодинамики при изменении атмосферного давления, а повышенная индивидуальная чувствительность к таким изменениям давления воздуха может быть объяснена инерционностью процесса перераспределения жидкости и пониженной активностью барорецепторных механизмов регуляции гемодинамики у таких людей.

*Ключевые слова:* моделирующий комплекс, математическая модель гемодинамики человека, барорецепторная регуляция, атмосферное давление, перераспределение жидкости внутри организма.

### SUMMARY

Lissov P.N. Modeling complex for research of human hemodynamic under atmosphere pressure changes – Manuscript.

The thesis for a candidate degree in technical sciences in the specialty 05.13.09 – medical and biological informatics and cybernetics. International Research and Training Centre of Information Technologies and Systems, Kiev, 2011.

The given thesis provides new solutions for the problem of mathematical model development for research of human hemodynamic under atmosphere pressure changes. This allowed an investigation of the role of liquids distribution in hemodynamic stabilization under pressure changes.

The complex mathematical model that describes the cardiovascular system, kidneys, barometric control system, fluids dynamics in intra- and intercellular and lymphatic spaces functioning under changing atmosphere pressure was created. The modeling technology that is based on complex model decomposition into a set of independent mathematical models of anatomic functional systems and the implementation of each of them as a separate software unit that provides defined interface was presented. The technology allowed the provision of a formal way of interconnection and interchange of such modules without introducing any restrictions on their inner structure and software instruments for models setup and modeling results analysis.

A set of experiments that proved the model complex as being adequate to processes under research was performed on these models. They show that sensitivity to atmosphere pressure changes in dynamics and independence of hemodynamic state to any given stable level of pressure is explained by liquid redistribution in the human body.

*Keywords:* modeling complex, mathematical model of human hemodynamic, baroreceptor control, atmospheric pressure, liquid distribution in the human body.

Підп. до друку \_\_\_\_\_. Формат 60x84/16. Папір офс. Офс. друк.  
Ум. друк. арк. 0,90. Ум. фарбо-відб. 0,90. Обл.вид. арк. 1,0.  
Зам. 37. Тираж 120 прим.

---

Редакційно-видавничий відділ з поліграфічною дільницею  
Інституту кібернетики імені В.М. Глушкова НАН України  
03680, МСП, Київ-187, проспект Академіка Глушкова, 40