

Р. Д. Григорян, П. Н. Лиссов

## Математическое моделирование динамики жидких сред организма в условиях экзобародинамики

(Представлено академиком НАН Украины Ф. И. Андоном)

*Запропоновано багаторівневу комп'ютерну модель для визначення причинно-наслідкових зв'язків між гемодинамікою людини та змінами атмосферного тиску (АТ). Модель пов'язує сумарний об'єм крові та гемодинаміку в серцево-судинній системі (ССС) з тисками рідин у ділянках, що представляють лімфатичну, клітинну та міжклітинну системи. Поточні значення цих тисків залежать від осмотичного та атмосферного тисків. Модель також описує екскреторну функцію нирок та механорецепторну регуляцію ССС. Комп'ютерні обчислення демонструють динаміку рідин під впливом повільних, але тривалих змін АТ в обох напрямках від попереднього сталого рівня тиску. Дані моделювання можуть бути використані для кращого розуміння ролі коливань АТ в появі метеочутливості людини.*

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 ор-

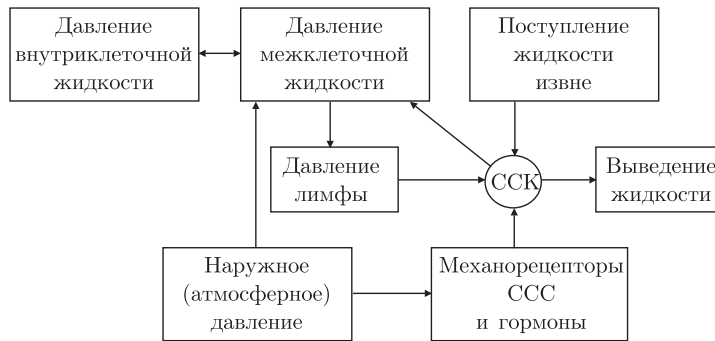


Рис. 1. Структурно-функциональная схема, объясняющая физические взаимосвязи между давлениями жидкости в функциональных компартментах тела и атмосферным давлением

ганизма как решающего условия, определяющего объем крови и режимы функционирования ССС.

Цель работы — 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 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:

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

где  $qi$  — поток крови через желудочек  $i$ ;  $k_i$  — инотропизм желудочка;  $P_i^V$  — венозное давление;  $F$  — частота сердечных сокращений;  $a_i, P_i^0, F_0$  — 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

$$P_i = D_i P V_i (V_i - U_i) + P_i^{\text{ext}}, \quad (2)$$

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

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

$$R_{ij} = R_j^{\text{in}} R_i^{\text{out}}, \quad (5)$$

$$R_i^{\text{out}} = \frac{V_i^0}{V_i} R_i^{\text{out}}(0), \quad (6)$$

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);  $P V_i$  — нелинейная зависимость давления от объема;  $P_i^{\text{ext}}$  — экстрасосудистое давление вокруг участка  $i$ ;  $Q_{ij}$  — скорость кровотока из участка  $j$  в участок  $i$ ;  $\Omega_i$  и  $\Psi_i$  — множества параллельных участков, соответственно предшествующих и следующих за участком  $i$ ;  $R_{ij}$  — сопротивление потоку между участками  $i$  и  $j$ ;  $R_j^{\text{in}}$  — коэффициент входного сопротивления участка  $j$ ;  $R_i^{\text{out}}(0)$  — исходящее сопротивление участка  $i$ ;  $P_i^{\text{gr}}$  — гравитационная составляющая, рассчитываемая таким образом:

$$P_i^{\text{gr}} = h_i G k. \quad (7)$$

Здесь  $Gk$  — коэффициент;  $h_i$  — высота участка относительно некоторого нулевого уровня.

Экстрасосудистое давление рассчитывается так:

$$P_i^{\text{ext}} = Pd_i^{\text{ext}} + P^{\text{atm}} K_i^{\text{elast}}, \quad (8)$$

где  $Pd_i^{\text{ext}}$  — экстра­сосудистое давление отдела, в котором находится участок  $i$ ;  $P^{\text{atm}}$  — атмосферное давление;  $K_i^{\text{elast}}$  — 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  $Pd_i^{\text{ext}}$  такая модель способна имитировать гемодинамические перемены, против которых в естественных условиях активируются собственные механорецепторные рефлекс­ы ССС.

**Модель механо-(баро)рецепторной регуляции ССС.** Аддитивные рефлекс­ы из механорецепторов сердца и сосудов моделируются системой уравнений

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

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

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

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

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

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;  $\varphi_i$  — константа;  $k$  — инотропизм сердца;  $k_a$  и  $\phi_i$  — константы.

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

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

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

Здесь  $D^0$  — нормальное значение жесткости;  $U^0$  — нормальное значение ненапряженного объема;  $G_j^0$  — нормальное значение гормона;  $\nu_j$  и  $\eta_j$  — 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 пятью участками, сосредоточенными рядом с соответствующим капиллярным участком сосудистой системы. Лимфатическая система представлена единым участком.

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

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

где  $P_i^{\text{osm}} = N_i/V_i$ ;  $N_i$  — 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  $Q_{\text{reab}}$  и скорость оттока жидкости из организма  $Q_{\text{out}}$  уравнениями

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

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

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

$$Q_{\text{out}} = Q_F - Q_{\text{reab}}. \quad (20)$$

Здесь  $P_K^0$  — базовое фильтрационное давление;  $k_{QF}$  — коэффициент почечной фильтрации;  $T$  — постоянная времени активации контура гормональной регуляции;  $f_{ADG}()$  и  $f_{\text{reab}}()$  — 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<sup>3</sup>).

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 выбирались для гемодинамически замкнутой ССС. И для новой, и для ранней модели 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 считать критерием успешности новой (комплексной) модели 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 пять часов. Такая динамика соответствует прохождению экстремальных атмосферных фронтов. Общая продолжительность модельного эксперимента соответствовала времени экспозиции 10 часов. На рис. 2 приведены 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).

$P_{\text{atm}}$  — атмосферное давление (мм. рт. ст. выше нормального уровня);  $V_s, V_l, V_c, V_l$  — 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.);  $Q_o$  — отток жидкости через почки (мл/с); горизонтальная ось — время (часы).

При отсутствии физиологической регуляции сдвиги гемодинамики выражены существенно больше, чем при функционирующих рефлексах. 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 жидкости, которая проникла; 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, описывающей 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.

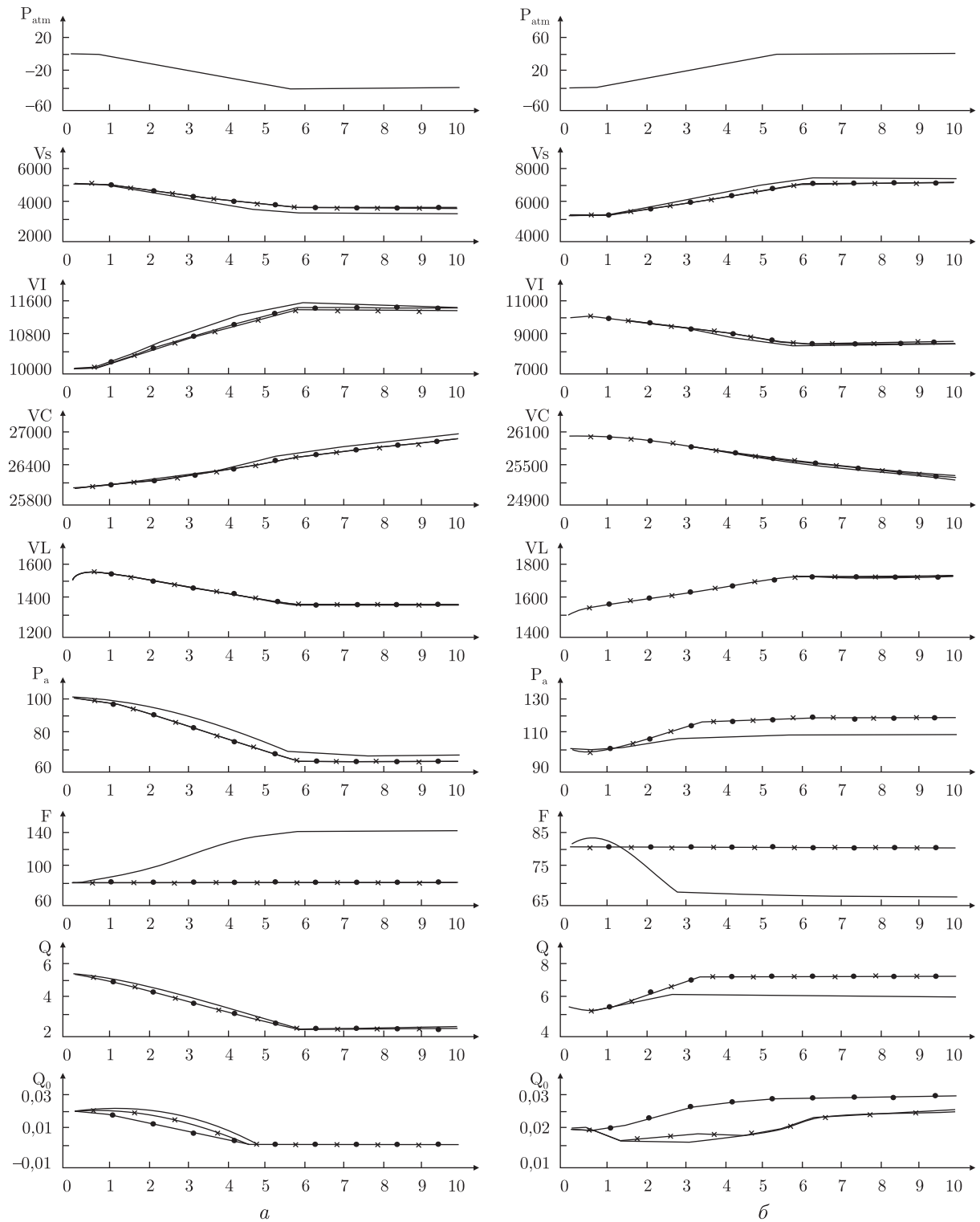


Рис. 2. Реакции физиологических характеристик на снижение (а) и повышение (б) атмосферного давления на 40 мм. рт. ст. (результаты компьютерных экспериментов)

Таким образом, разработана количественная математическая модель реакций геодинмики 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. Следовательно 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.

1. *Fregly M. J., Blatteis C. M.* Environmental Physiology // Handbook of Physiology. – 1996. – Sect. 4. – 1626 p.
2. *Delyukov A. A., Didyk L.* The effects of extra-low-frequency atmospheric pressure oscillations on human mental activity // Intern. J. of Biometeorology. – 1999. – No 43. – P. 31–33.
3. *Hennis A., Hambleton I., Fraser H. et al.* Risk factors for cardiovascular disease in the elderly in Latin America and the Caribbean // Prevention and Control. – 2006. – No 4. – P. 175–185.
4. *Zhou X., Davis D. R., Sigmund C. D.* The Human Renin Kidney Enhancer Is Required to Maintain Baseline Renin Expression but Is Dispensable for Tissue-specific, Cell-specific and Regulated Expression // J. Biol. Chem. – 2006. – No 281 (46). – P. 35296–35304.
5. *Gonçaves 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 S ao Paulo // Environmental Research. – 2007. – No. 104. – P. 275–281.
6. *Didyk L. A., Gorgo Yu. P., Dirckx J. J. J. et al.* Atmospheric pressure fluctuations in the far infrasound range and emergency transport events coded as circulatory system diseases // Intern. J. of Biometeorology. – 2008. – No 52. – P. 553–561.
7. *Григорян Р. Д.* Концепция виртуального организма в биоинформатике // Пробл. программирования. – 2007. – № 2. – С. 140–150.
8. *Лиссов П. Н.* Технологія створення програмного комплексу для моделювання фізіологічних систем // Пробл. програмування. – 2008. – № 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 // Там само. – 2006. – № 1. – С. 79–92.
10. *Григорян Р. Д., Лиссов П. Н.* Программный имитатор сердечно-сосудистой системы человека на основе ее математической модели // Там само. – 2004. – № 4. – С. 100–111.
11. *Ермакова И. И.* Математическое моделирование процессов терморегуляции у человека // Итоги науки и техники. Сер.: Физиология человека и животных. – Москва: ВИНТИ, 1987. – 33. – 136 с.
12. *Амосов Н. М., Палец Б. Л., Агапов Б. Т. и др.* Теоретические исследования физиологических систем. – Киев: Наук. 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. – No 5. – P. 261–282.
14. *Григорян Р. Д.* Самоорганизация гомеостаза и адаптации. – Киев: ИД “Академперіодика”, 2004. – 501 с.
15. *Guyton A. C., Coleman T. C., Grander H. J.* Circulation: overall regulation // Ann. Rev. Physiol. – 1972. – 34, No 6. – P. 1072–1114.

*Институт программных систем  
НАН Украины, Киев*

*Поступило в редакцию 10.03.2009*



**R. D. Grygoryan, P. N. Lissov**

### **Simulation of body liquids under exobarodynamics**

*To find the causal relations between human hemodynamics and changes of the atmospheric pressure (AP), a computer-based multilevel mathematical model is proposed. The model connects a functional state of the cardiovascular system (CVS) with its summary blood volume that, in its turn, depends on fluid volumes in compartments presenting the lymphatic, intercellular, and summary cellular systems. It is assumed that the current values of all these volumes can be modulated by changes of AP. Besides biophysical processes, the complex model also describes the excretory function of kidneys and the mechanoreceptor control over 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 the human meteosensitivity.*