

В.А. Лукшин, С.И. Мухин, Т.В. Соколова, Н.В. Соснин, А.П. Фаворский

**МАТЕМАТИЧЕСКОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ
ГЕМОДИНАМИКИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ
С УЧЕТОМ НЕЙРОГЕННОЙ РЕГУЛЯЦИИ**

Препринт

Москва

2005

УДК 519.63

В.А. Лукшин, С.И. Мухин, Т.В. Соколова, Н.В. Соснин, А.П. Фаворский

Математическое моделирование гемодинамики сердечно-сосудистой системы с учетом нейрогенной регуляции

Препринт. – М., МАКС Пресс, 2005, 35 с.

Работа посвящена математическому моделированию гемодинамики с учетом нейрогенной регуляции на графе сосудов. Поток крови в системе порождается самосогласованной моделью сердца. Построена математическая модель изменения тонуса сосудов и заполняемости тканей кровью под действием нейрорегуляции. Получена разностная схема для уравнения неразрывности для сосудов, изменяющих свой тонус под влиянием нейрорегуляции. Численно получена нестационарная картина течения крови без и при учете эффекта нейрогенной регуляции, в рамках построенной модели исследован механизм нейрогенной регуляции в норме и при повышении и понижении артериального давления.

E-mail: vmmus@cs.msu.su

Тел.: 939-2195

Оглавление

Введение.....	4
1. Общая постановка задачи гемодинамики на графе.....	5
2. Сопряжение графа церебрального кровообращения с большим кругом...	5
3. Моделирование механизма нейрогенной регуляции.....	7
3.1. Основные предположения для построения математической модели.....	8
3.2. Моделирование изменения тонуса сосудов.....	9
3.3. Моделирование изменения степени заполненности тканей кровью	12
4. Модификация уравнений гемодинамики.....	14
4.1. Модификация уравнения неразрывности и некоторые оценки частных производных от функции сечения периферического сосуда...	14
4.2. Исследование зависимости сечения периферического сосуда от среднего давления в ВСА1.....	18
4.3. Модификация разностной схемы.....	21
5. Результаты расчетов по моделям без и с учетом нейрогенной регуляции при повышении давления.....	23
6. Результаты расчетов по моделям без и с учетом нейрогенной регуляции при понижении давления.....	26
7. Волны Майера.....	28
8. Моделирование генерализованного расширения сосудов.....	31
Литература.....	34

Введение

В организме человека регуляция кровообращения осуществляется большим набором механизмов различной природы, в том числе: нервной системой (нейрогенная регуляция), изменением содержания гормонов в крови (химическая регуляция), за счет механической регуляции и саморегуляции самого сердца (изменения частоты и силы сокращений). Сложная система регуляции кровообращения направлена на адаптацию к локальным и системным изменениям гемодинамики человека. Попытка изучить один из таких механизмов предпринята в работе [5].

В данной работе исследуется картина кровообращения при наличии компенсаторных механизмов нейрогенной регуляции в случаях нормального, пониженного и повышенного артериального давления, влияние других видов регуляции не учитывается. Принципиально нейрогенная регуляция осуществляется следующим образом: сигналы о кровяном давлении поступают в центральную нервную систему от нервных окончаний (рецепторов), находящихся в аорте и крупных сосудах. Под действием нервных импульсов, посылаемых из центральной нервной системы, периферические резистивные сосуды меняют свой тонус, т.е. сечение и жесткость, и, тем самым, изменяется периферическое сопротивление току крови, а также изменяется заполняемость тканей кровью.

Картина течения крови исследуется на подробном графе сосудов головного мозга с учетом эффективного влияния на церебральную гемодинамику остальной части сердечно-сосудистой системы. Сердечно-сосудистая система вне головного мозга представлена элементами большого круга кровообращения: моделью двухкамерного сердца, дуги аорты, вен и тканей рук, а также точечным сопротивлением и обобщенными сосудами, представляющими остальные артериальные и венозные части большого круга с соответствующими объемами и резистивными свойствами. В модели сохранены две главные особенности большого круга: замкнутость и взаимовлияния давления в дуге аорты и в головном мозге.

Также в настоящей работе производится сравнение двух моделей – без и при учете действия нейрогенной регуляции. Работа выполнена при поддержке РФФИ, грант 04-01-00558. Авторы благодарят проф. В.Б. Кошелева за содержательные обсуждения и любезно предоставленные материалы.

1. Общая постановка задачи гемодинамики на графе

Течение крови по сердечно-сосудистой системе или ее части будем описывать, следуя [1-5], в квазиодномерном приближении уравнениями гемодинамики на графе:

$$\begin{cases} \frac{\partial S}{\partial t} + \frac{\partial uS}{\partial x} = 0 \\ \frac{\partial u}{\partial t} + \frac{\partial}{\partial x} \left(\frac{u^2}{2} \right) + \frac{1}{\rho} \cdot \frac{\partial p}{\partial x} = -8\pi\nu \frac{u}{S} \\ S = S(p) \end{cases} \quad (1.1)$$

Здесь S – площадь поперечного сечения сосуда, $u(x,t)$ – скорость движения крови вдоль сосуда, $p(x,t)$ – давление крови в кровеносном сосуде, x – локальная пространственная координата, в качестве которой выбрана длина дуги вдоль оси сосуда (направление оси x принимается за направление соответствующего ребра графа), ρ – плотность крови ($\rho = \text{const}$), ν – коэффициент кинематической вязкости [2] (сила трения потока крови о стенки сосуда полагается равной $F_{\text{тр}} = -8\pi\nu u / S$).

Условия сопряжения сосудов и вычислительные алгоритмы описаны в работах [1-2].

Уравнение состояния $S = S(p)$ описывает механические свойства сосуда. Обычно, в простейшем случае, уравнение состояния для сосудов, не подверженных влиянию регуляторных факторов, можно описать формулой [1]:

$$S(p) = \begin{cases} S_{\max}, & p > p_{\max} \\ S_{\min} + \frac{S_{\max} - S_{\min}}{p_{\max} - p_{\min}} (p - p_{\min}), & p_{\min} \leq p \leq p_{\max} \\ S_{\min}, & p < p_{\min} \end{cases} \quad (1.2)$$

В данной работе осуществляется попытка построения уравнения состояния сосуда, подверженного действию регуляторных факторов – нейрогенной регуляции.

2. Сопряжение графа церебрального кровообращения с большим кругом

Для моделирования использовался граф сосудов головного мозга, подробно описанный в работе [3], сопряженный с элементами большого круга кровообращения (рис. 2.1). На рис. 2.1 жирными линиями представлены элементы сосудистой системы, сопоставляемой большому кругу кровообращения, а остальная часть графа представляет собой достаточно подробную схему сосудов головного мозга, включающую в себя каротидную и вертебро-базиллярную системы, а также систему корковых анастомозов.

Параметры сосудов и начальные данные приведены в соответствующей таблице в работе [3]. Эти данные собраны из различных печатных источников [7-10] и дополнены сведениями по результатам клинических исследований.

Для воспроизведения работы сердца рассматривается самосогласованная модель сердца, подробно описанная в работе [6]. Регуляция работы сердца (а именно, сердечного выброса) в такой модели осуществляется путем автоматического изменения протяженности систолы и диастолы. Рассматриваемая модель обеспечивает постоянство объема крови в системе (т.е. замкнутость системы).

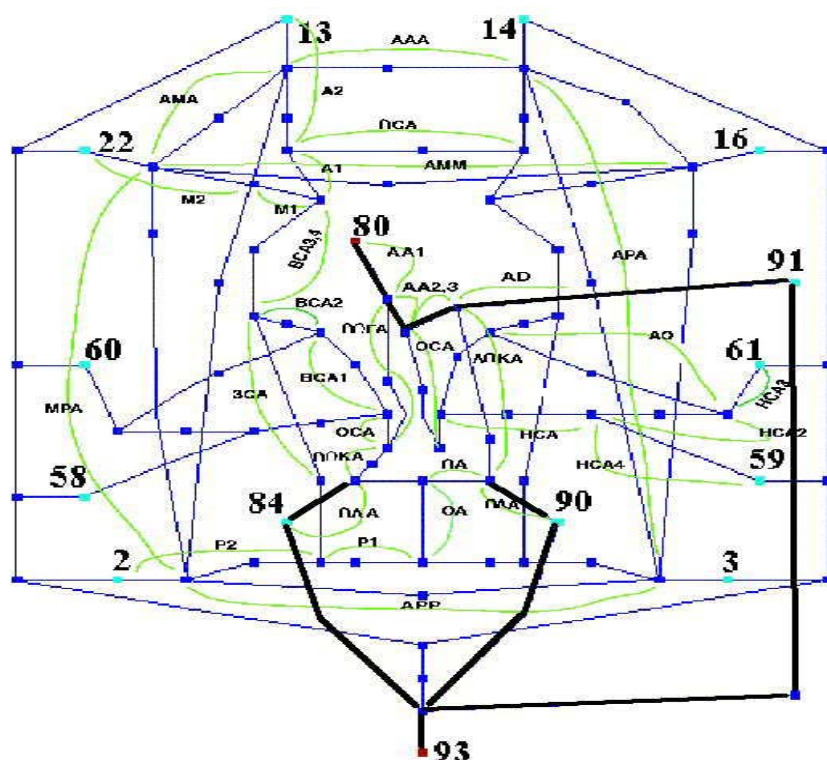


Рис. 2.1. Граф сосудов

Участок графа, соответствующий дуге аорты (на рис. 2.1 – участки, примыкающие к вершине 80 и обозначенные AA 1,2,3 и AD) имеет физиологически адекватные параметры сосудов, тогда как остальная часть графа, представляющая большой круг – эффективные сосуды и ткани. Параметры сосудов и тканей этой части графа выбраны таким образом, чтобы общий объем крови в системе составлял величину порядка 4 литров (с реальным распределением по артериальной и венозной части), а суммарное сопротивление сосудов и тканей и падение давления соответствовало физиологическим данным.

3. Моделирование механизма нейрогенной регуляции

В стенках крупных внутригрудных артерий и крупных шейных артерий расположены барорецепторы, возбуждающиеся при растяжении стенки сосуда под действием кровяного давления. Важнейшими барорецепторными зонами являются области дуги аорты и каротидного синуса.

Афферентные импульсы от барорецепторов поступают к кардиоингибиторному центру и сосудодвигательному центру, расположенным в продолговатом мозге, а также в другие отделы ЦНС. Эти импульсы тормозят симпатические центры и возбуждают парасимпатические центры. В результате снижается тонус симпатических сосудосуживающих волокон, а также частота и сила сокращений сердца. При повышении давления импульсация от барорецепторов возрастает, и сосудодвигательный центр затормаживается сильнее, что приводит к еще большему расширению сосудов, причем сосуды разных областей расширяются в разной степени. Расширение резистивных сосудов сопровождается уменьшением общего периферического сопротивления, а емкостных сосудов – увеличением емкости кровеносного русла. И то, и другое приводит к понижению артериального давления, либо непосредственно, либо путем уменьшения центрального венозного давления и, следовательно, ударного объема. Кроме того, при возбуждении барорецепторов уменьшается частота сокращений сердца, что также способствует снижению артериального давления. При падении давления импульсация от барорецепторов уменьшается, и развиваются обратные процессы, приводящие в конечном счете к повышению давления [15].

В организме человека ткани пронизаны мельчайшими кровеносными сосудами – капиллярами, соединяющими артериолы с венулами и замыкающими круг кровообращения. Помимо изменения тонуса периферических сосудов под действием нейрогенной регуляции происходит изменение числа капилляров, заполненных кровью. Изменение заполнения кровью капилляров происходит в зависимости от изменения артериального давления в сосудах, где расположены барорецепторы: при повышении давления число капилляров, заполненных кровью увеличивается, возрастает поток крови через ткань и в результате давление в системе падает. При снижении артериального давления происходит обратный процесс: число капилляров, заполненных кровью, уменьшается, что приводит к снижению потока крови через ткань и к повышению артериального давления в системе.

Механизм нейрогенной регуляции включает в себя два одновременных процесса – реакцию барорецепторов на изменение кровяного давления и соответствующую реакцию

ЦНС по изменению тонуса периферических сосудов. В настоящей работе предполагается, что оба процесса протекают как один, т.е. существует механизм, который по изменению давления в сосуде, где расположены барорецепторы, вырабатывает и отправляет на периферические сосуды сигнал, регулирующий изменение их тонуса.

Ограничимся предположением, что барорецепторы влияют на повышение и понижение тонуса резистивных и емкостных сосудов и степень заполненности капилляров кровью, и не влияют на частоту сокращений сердца и ударный объем.

В рассматриваемом графе сосудов резистивные сосуды располагаются непосредственно перед тканями (за исключением тканей головного мозга), а емкостные сосуды, изменяющие свой тонус под действием импульсации от барорецепторов, располагаются за тканями (за исключением тканей головного мозга). Предполагается, что барорецепторы находятся в ВСА1 (рис. 2.1).

3.1. Основные предположения для построения математической модели

Для того чтобы построить математическую модель механизма нейрогенной регуляции сначала сформулируем, что в данной работе понимается под изменением давления, на которое реагируют барорецепторы. Положим, что механизм нейрорегуляции настроен на поддержание в данном участке сосуда с барорецепторами (в нашем случае, ВСА1) некоторого давления крови p_{bar} . Величина p_{bar} характеризует течение крови в норме в моделируемом организме и является параметром модели. Считаем, что величина p_{bar} представляет собой нормальное значение давления в средней точке ВСА1, усредненное по достаточно большому числу периодов работы сердца.

Далее введем величину $p_{сред}(t)$, характеризующую течение крови в сосуде, где расположены барорецепторы, как $p_{сред}(t) = \frac{1}{T} \int_{t-T}^t p(\tau) d\tau$, где $p(\tau)$ - давление крови в выделенной точке сосуда с барорецепторами в момент времени τ , $T \geq 0$. Таким образом, в каждый момент времени t величина $p_{сред}(t)$ - среднее значение давления в сосуде за истекший период времени T . В рассматриваемой модели $p_{сред}(t)$ рассчитывается в средней точке ВСА1. Заметим, что при $T=0$ $p_{сред}(t) \equiv p(t)$ - давление в указанной точке.

Наконец, введем величину $p_{сред}(t) - p_{bar}$, представляющую собой отклонение усредненного давления от требуемого (нормального) значения, и будем считать, что барорецепторы, а следовательно, и ЦНС, реагируют именно на него.

Если отклонение $p_{ср\partial} - p_{bar}$ положительно, что соответствует случаю повышения давления в ВСА1, то тонус периферических сосудов понижается, т.е. происходит увеличение сечения сосудов и уменьшение их жесткости. Напротив, отрицательное отклонение $p_{ср\partial} - p_{bar}$, соответствующее случаю понижения давления в ВСА1, влечет за собой повышение тонуса периферических сосудов, т.е. сечение сосудов уменьшается, а жесткость возрастает. При этом предполагаем, что существует допустимый интервал $(-\Delta; \Delta)$ изменения величины $p_{ср\partial}(t) - p_{bar}$, в пределах которого и осуществляется варьирование тонуса периферических сосудов (и степени заполненности тканей кровью). Если же среднее давление $p_{ср\partial}(t)$ увеличивается или уменьшается настолько, что отклонение $p_{ср\partial}(t) - p_{bar}$ становится больше максимально допустимого значения Δ , либо меньше $-\Delta$, то не происходит дальнейшего изменения ни тонуса периферических сосудов, ни степени заполненности тканей кровью. Параметр модели Δ выбирается физиологически адекватным, что составляет 50-100 мм рт.ст.

Вообще говоря, тонус периферических сосудов зависит не только от величины $p_{ср\partial} - p_{bar}$, но и от производной $\frac{\partial p_{BCA1}}{\partial t}$, где p_{BCA1} - давление в средней точке ВСА1 в данный момент времени, т.е. тонус сосудов меняется также в зависимости от скорости изменения артериального давления в сосуде с барорецепторами. Однако, в данной работе ставится цель исследовать изменение тонуса сосудов в зависимости от величины отклонения среднего давления от заданного нормального $p_{ср\partial}(t) - p_{bar}$, поэтому влияние скорости изменения давления в ВСА1 на периферическое сопротивление не учитывается.

3.2. Моделирование изменения тонуса сосудов

В терминах принятой математической модели описанного выше эффекта можно достичь за счет изменения параметров уравнения состояния $S_{min}, S_{max}, p_{min}, p_{max}$. В случае понижения тонуса сосуда происходит увеличение значений S_{min}, S_{max} по сравнению с нормальными значениями $S_{min,0}, S_{max,0}$, что отвечает эффекту расширения сосуда: при одном и том же давлении сосуд с пониженным тонусом будет иметь большее сечение, чем сосуд с нормальным тонусом. Помимо этого, по сравнению с нормальным значением $\frac{S_{max,0} - S_{min,0}}{p_{max,0} - p_{min,0}}$ возрастает величина $\frac{S_{max} - S_{min}}{p_{max} - p_{min}}$, характеризующая жесткость сосуда, т.е. при понижении тонуса сосуд становится более “мягким” по сравнению со случаем нормального тонуса. Напротив, в случае повышения тонуса сосуда производится

уменьшение (по сравнению с нормальными значениями) величин $S_{\min,0}, S_{\max,0}$ и уменьшение $\frac{S_{\max} - S_{\min}}{p_{\max} - p_{\min}}$, что соответствует уменьшению сечения периферического сосуда и увеличению его жесткости.

На рисунке **3.2** представлены три графика уравнения состояния – для случая (1) пониженного, (2) нормального и (3) повышенного тонуса сосудов, подверженных влиянию нейрогенной регуляции. Максимальные и минимальные сечения в этих случаях обозначены следующим образом: $S_{\max,0}, S_{\min,0}$ (нормальный тонус), $S_{\max,1}, S_{\min,1}$ (пониженный тонус), $S_{\max,2}, S_{\min,2}$ (повышенный тонус). Аналогично, минимальное и максимальное давление в сосудах обозначены $p_{\max,0}, p_{\min,0}$ (нормальный тонус), $p_{\max,1}, p_{\min,1}$ (пониженный тонус), $p_{\max,2}, p_{\min,2}$ (повышенный тонус).

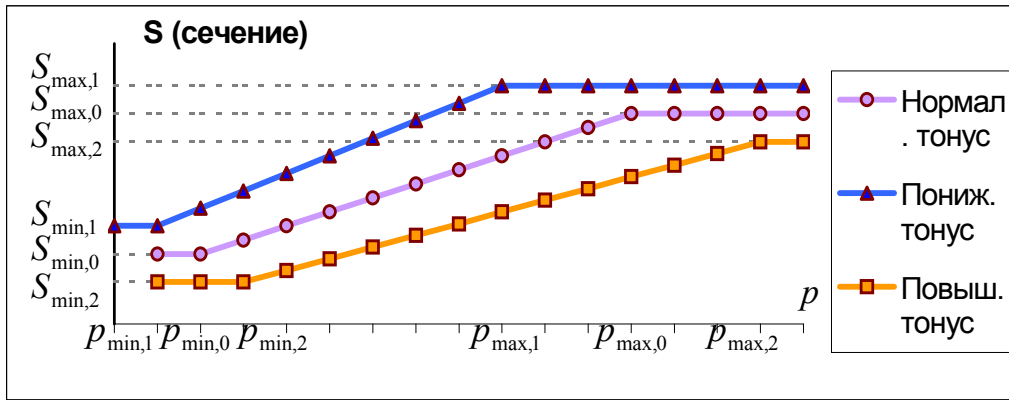


Рис. 3.2. Изменение параметров уравнения состояния, характеризующих тонус сосудов

Приведем формулы, характеризующие изменение параметров уравнения состояния сосудов, подверженных действию нейрорегуляции, в зависимости от отклонения усредненного давления от требуемого $p_{\text{сред}}(t) - p_{\text{бар}}$:

$$p_{\max} = \begin{cases} p_{\max,0} + \frac{3}{2} \kappa_{pr} (p_{\max,0} - p_{\min,0}), & p_{\text{сред}} - p_{\text{бар}} < -\Delta \\ p_{\max,0} - \frac{3}{2} \frac{\kappa_{pr}}{\Delta} (p_{\max,0} - p_{\min,0}) (p_{\text{сред}} - p_{\text{бар}}), & -\Delta \leq p_{\text{сред}} - p_{\text{бар}} \leq \Delta; \\ p_{\max,0} - \frac{3}{2} \kappa_{pr} (p_{\max,0} - p_{\min,0}), & p_{\text{сред}} - p_{\text{бар}} > \Delta \end{cases}$$

$$p_{\min} = \begin{cases} p_{\min,0} - \frac{1}{2} \kappa_{pr} (p_{\max,0} - p_{\min,0}), & p_{\text{сред}} - p_{\text{бар}} < -\Delta \\ p_{\min,0} + \frac{1}{2} \frac{\kappa_{pr}}{\Delta} (p_{\max,0} - p_{\min,0}) (p_{\text{сред}} - p_{\text{бар}}), & -\Delta \leq p_{\text{сред}} - p_{\text{бар}} \leq \Delta; \\ p_{\min,0} + \frac{1}{2} \kappa_{pr} (p_{\max,0} - p_{\min,0}), & p_{\text{сред}} - p_{\text{бар}} > \Delta \end{cases} \quad (3.1)$$

$$S_{\max} = \begin{cases} S_{\max,0} - \kappa_{pr} (S_{\max,0} - S_{\min,0}), & p_{\text{сред}} - p_{\text{бар}} < -\Delta \\ S_{\max,0} + \frac{\kappa_{pr}}{\Delta} (S_{\max,0} - S_{\min,0}) (p_{\text{сред}} - p_{\text{бар}}), & -\Delta \leq p_{\text{сред}} - p_{\text{бар}} \leq \Delta; \\ S_{\max,0} + \kappa_{pr} (S_{\max,0} - S_{\min,0}), & p_{\text{сред}} - p_{\text{бар}} > \Delta \end{cases}$$

$$S_{\min} = \begin{cases} S_{\min,0} - \kappa_{pr} (S_{\max,0} - S_{\min,0}), & p_{\text{сред}} - p_{\text{бар}} < -\Delta \\ S_{\min,0} + \frac{\kappa_{pr}}{\Delta} (S_{\max,0} - S_{\min,0}) (p_{\text{сред}} - p_{\text{бар}}), & -\Delta \leq p_{\text{сред}} - p_{\text{бар}} \leq \Delta. \\ S_{\min,0} + \kappa_{pr} (S_{\max,0} - S_{\min,0}), & p_{\text{сред}} - p_{\text{бар}} > \Delta \end{cases} \quad (3.2)$$

В приведенных формулах:

$p_{\min,0}$, $p_{\max,0}$ - значения максимального и минимального давлений $p_{\max}$, $p_{\min}$ в норме;

$S_{\min,0}$, $S_{\max,0}$ - значения максимального и минимального сечений $S_{\max}$, $S_{\min}$ сосуда в норме;

$p_{\text{бар}}$ - целевое значение давления в средней точке ВСА1, соответствующее нормальному течению крови в организме;

$p_{\text{сред}}$ - значение давления в средней точке ВСА1, осредненное за истекший период времени T ;

Δ - параметр отклонения среднего давления за время T ($p_{\text{сред}}$) от заданного нормального давления ($p_{\text{бар}}$): на интервалах $(p_{\text{сред}} - p_{\text{бар}}) \in (-\infty; -\Delta) \cup (\Delta; +\infty)$ величины

$p_{\max}$, $p_{\min}$, $S_{\max}$, $S_{\min}$ являются константами, а на отрезке $(p_{\text{сред}} - p_{\text{бар}}) \in [-\Delta; \Delta]$

давления $p_{\max}$, $p_{\min}$, $S_{\max}$, $S_{\min}$ являются линейными функциями;

κ_{pr} - коэффициент изменения давлений $p_{\max}$, $p_{\min}$ и сечений $S_{\max}$, $S_{\min}$: максимально возможное отклонение давлений $p_{\max}$, $p_{\min}$ от начальных значений $p_{\min,0}$, $p_{\max,0}$

составляет $\frac{3}{2} \kappa_{pr} (p_{\max,0} - p_{\min,0})$ и $\frac{1}{2} \kappa_{pr} (p_{\max,0} - p_{\min,0})$ соответственно, а

максимально возможное отклонение сечений $S_{\max}$, $S_{\min}$ от начальных значений

$S_{\min,0}$, $S_{\max,0}$ равно $\kappa_{pr} (S_{\max,0} - S_{\min,0})$. Данный коэффициент характеризует степень

изменения сечения и жесткости сосуда в зависимости от величины $p_{\text{сред}}(t) - p_{\text{бар}}$: при

малых значениях κ_{pr} тонус сосуда под действием нейрорегуляции меняется

незначительно, а при больших κ_{pr} характеристики сосуда изменяются в большей степени, т.е. сосуд более подвержен действию нейрорегуляции.

Приведем графики, иллюстрирующие формулы 3.1 (изменение максимального и минимального давлений в сосудах в зависимости от значения $(p_{сред} - p_{бар})$):

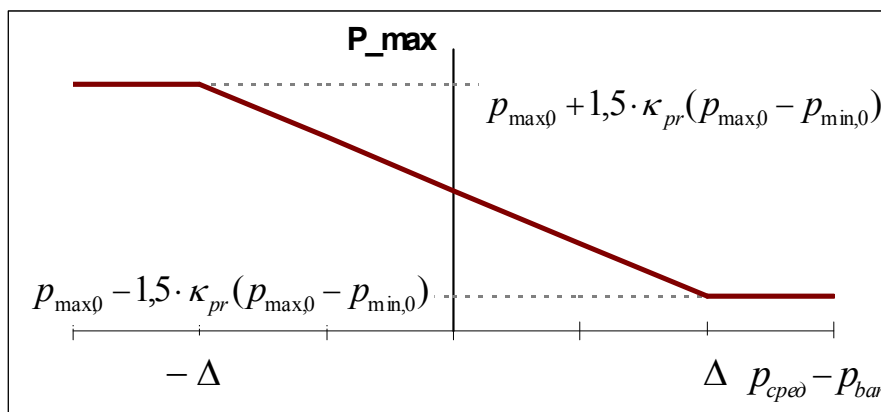


Рис. 3.3. Изменение максимального давления

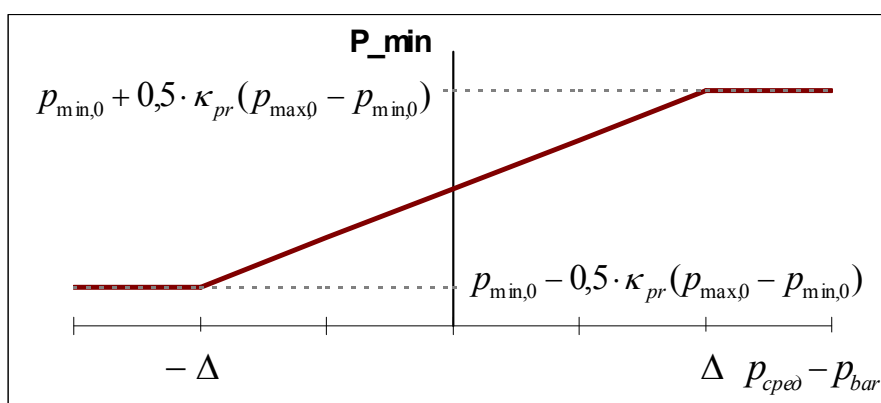


Рис. 3.4. Изменение минимального давления

Графики изменения максимального и минимального сечений имеют вид, аналогичный представленному на рис. 3.4.

3.3. Моделирование изменения степени заполненности тканей кровью

Следующий этап - построение модели изменения степени заполненности тканей кровью в зависимости от отклонения среднего давления $p_{сред}$ в ВСА1 от целевого значения $p_{бар}$. Если отклонение $p_{сред} - p_{бар}$ положительно, что соответствует случаю повышения давления в ВСА1, то число капилляров, заполненных кровью, возрастает, т.е. происходит увеличение потока крови через ткань. Напротив, отрицательное отклонение

$p_{сред} - p_{бар}$, соответствующее случаю понижения давления в ВСА1, влечет за собой уменьшение числа капилляров, заполненных кровью, а в результате – уменьшение потока крови через ткань.

В терминах принятой математической модели описанный эффект соответствует изменению коэффициента фильтрации Дарси. Напомним (см. [1]), что в вершинах графа, соответствующих участкам фильтрации крови через мышечную ткань или отдельные органы, предполагаются выполненными закон сохранения массы и закон фильтрации Дарси: $S_1 u_1 = k_D (p_1 - p_2)$. Увеличение потока крови через ткань соответствует увеличению коэффициента Дарси, и наоборот, снижение потока крови через ткань отвечает понижению коэффициента фильтрации. Для моделирования изменения степени заполненности тканей кровью производится изменение коэффициента k_D по следующей формуле:

$$k_D = \begin{cases} (1 - \kappa_{tis})k_{D,0}, & p_{сред} - p_{бар} < -\Delta \\ (1 + \kappa_{tis} \frac{p_{сред} - p_{бар}}{\Delta})k_{D,0}, & -\Delta \leq p_{сред} - p_{бар} \leq \Delta; \\ (1 + \kappa_{tis})k_{D,0}, & p_{сред} - p_{бар} > \Delta \end{cases} \quad (3.3)$$

В приведенной формуле:

$k_{D,0}$ - значение коэффициента фильтрации Дарси в начальный момент времени;

$p_{бар}$ - целевое значение давления в средней точке ВСА1, соответствующее нормальному течению крови в организме;

$p_{сред}$ - значение давления в средней точке ВСА1, осредненное за истекший период времени T ;

Δ - параметр отклонения среднего давления за время $T(p_{сред})$ от заданного нормального давления ($p_{бар}$): на интервалах $(p_{сред} - p_{бар}) \in (-\infty; -\Delta) \cup (\Delta; +\infty)$ величина k_D является константой, а на отрезке $(p_{сред} - p_{бар}) \in [-\Delta; \Delta]$ коэффициент k_D является линейной функцией;

κ_{tis} - коэффициент изменения k_D : минимальное и максимальное значения k_D составляют $(1 - \kappa_{tis})k_{D,0}$ и $(1 + \kappa_{tis})k_{D,0}$. Данный коэффициент характеризует степень изменения потока крови через ткань в зависимости от величины $p_{сред}(t) - p_{бар}$: при малых значениях κ_{pr} изменение потока крови через ткань под действием нейрорегуляции незначительно, а при больших κ_{pr} коэффициент фильтрации

изменяется в большей степени, т.е. ткань более подвержена действию нейрорегуляции.

Приведем график, иллюстрирующий формулу 3.3 (изменение величины коэффициента фильтрации для ткани в зависимости от значения $(p_{\text{сред}} - p_{\text{бар}})$):

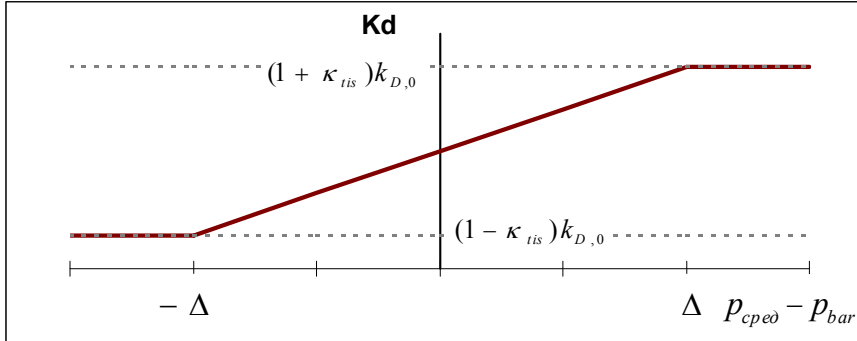


Рис. 3.5. Изменение заполненности тканей кровью

4. Модификация уравнений гемодинамики

4.1. Модификация уравнения неразрывности и некоторые оценки частных производных от функции сечения периферического сосуда

Теперь опишем изменение вида уравнения неразрывности системы (1.1) для сосудов, подверженных действию нейрорегуляции, по сравнению с обычными сосудами. Для сосудов, не изменяющих свой тонус под действием регуляторных факторов, уравнение неразрывности имеет следующий вид:

$$\frac{\partial S}{\partial p} \frac{\partial p}{\partial t} + \frac{\partial uS}{\partial x} = 0. \quad (4.1)$$

Для периферических сосудов, изменяющих тонус под действием нейрорегуляции, уравнение неразрывности приобретает другой вид, поскольку S_{max} , S_{min} , p_{max} , p_{min} не являются константами, а зависят от среднего давления в ВСА1 $p_{\text{сред}}$. Для таких сосудов

$\frac{\partial S}{\partial t} = \frac{\partial S}{\partial p} \frac{\partial p}{\partial t} + \frac{\partial S}{\partial p_{\text{сред}}} \frac{\partial p_{\text{сред}}}{\partial t}$ и уравнение неразрывности записывается следующим образом:

$$\frac{\partial S}{\partial p} \frac{\partial p}{\partial t} + \frac{\partial S}{\partial p_{\text{сред}}} \frac{\partial p_{\text{сред}}}{\partial t} + \frac{\partial uS}{\partial x} = 0. \quad (4.2)$$

Подчеркнем, что в уравнении (4.2) $p(x,t)$ – давление в периферическом сосуде (в точке x в момент времени t), а $p_{\text{сред}}(t)$ – усредненное по времени давление в середине BCAL, и переменные $p(x,t)$ и $p_{\text{сред}}(t)$ являются независимыми.

Получим $\frac{\partial S}{\partial p_{\text{сред}}}$. На интервалах $(p_{\text{сред}} - p_{\text{бар}}) \in (-\infty; -\Delta) \cup (\Delta; +\infty)$ величины $p_{\text{max}}, p_{\text{min}}, S_{\text{max}}, S_{\text{min}}$ являются константами, поэтому $\frac{\partial S}{\partial p_{\text{сред}}} = 0$. Рассмотрим интервал $(p_{\text{сред}} - p_{\text{бар}}) \in (-\Delta; \Delta)$. Поскольку $S_{\text{max}} - S_{\text{min}} = S_{\text{max},0} - S_{\text{min},0} \equiv \text{Const}$, то уравнение состояния можно представить в виде: $S = S_{\text{min}}(t) + \frac{\text{Const}}{p_{\text{max}}(t) - p_{\text{min}}(t)}(p(t) - p_{\text{min}}(t))$. Отсюда получим $\frac{\partial S}{\partial p_{\text{сред}}} = \frac{\partial}{\partial p_{\text{сред}}}(S_{\text{min}}(t) + \frac{\text{Const}}{p_{\text{max}}(t) - p_{\text{min}}(t)}(p(t) - p_{\text{min}}(t)))$.

$$\frac{\partial S_{\text{min}}}{\partial p_{\text{сред}}} = \kappa_{pr} \text{Const} \frac{1}{\Delta}.$$

$$\begin{aligned} \frac{\partial}{\partial p_{\text{сред}}} \left(\frac{p - p_{\text{min}}}{p_{\text{max}} - p_{\text{min}}} \right) &= \frac{(p_{\text{max}} - p_{\text{min}}) \frac{\partial(p - p_{\text{min}})}{\partial p_{\text{сред}}} - (p - p_{\text{min}}) \frac{\partial(p_{\text{max}} - p_{\text{min}})}{\partial p_{\text{сред}}}}{(p_{\text{max}} - p_{\text{min}})^2} = \\ &= \frac{(p_{\text{max}} - p_{\text{min}}) \frac{\partial(-p_{\text{min}})}{\partial p_{\text{сред}}} + p_{\text{min}} \frac{\partial(p_{\text{max}} - p_{\text{min}})}{\partial p_{\text{сред}}} - p \frac{\partial(p_{\text{max}} - p_{\text{min}})}{\partial p_{\text{сред}}}}{(p_{\text{max}} - p_{\text{min}})^2} = \\ &= \frac{-p_{\text{max}} \frac{\partial p_{\text{min}}}{\partial p_{\text{сред}}} + p_{\text{min}} \frac{\partial p_{\text{max}}}{\partial p_{\text{сред}}} - p \frac{\partial(p_{\text{max}} - p_{\text{min}})}{\partial p_{\text{сред}}}}{(p_{\text{max}} - p_{\text{min}})^2}. \end{aligned}$$

Проведя следующие выкладки:

$$\begin{aligned} 1) \quad p_{\text{max}} - p_{\text{min}} &= (p_{\text{max},0} - p_{\text{min},0}) \left(1 - \frac{2\kappa_{pr}}{\Delta} (p_{\text{сред}} - p_{\text{бар}}) \right), \\ 2) \quad -p_{\text{max}} \frac{\partial p_{\text{min}}}{\partial p_{\text{сред}}} + p_{\text{min}} \frac{\partial p_{\text{max}}}{\partial p_{\text{сред}}} &= \\ &= -(p_{\text{max},0} - \frac{3}{2} \kappa_{pr} (p_{\text{max},0} - p_{\text{min},0}) \frac{p_{\text{сред}} - p_{\text{бар}}}{\Delta}) \left(\frac{\kappa_{pr}}{2} \frac{1}{\Delta} (p_{\text{max},0} - p_{\text{min},0}) \right) + \\ &+ (p_{\text{min},0} + \frac{\kappa_{pr}}{2} (p_{\text{max},0} - p_{\text{min},0}) \frac{p_{\text{сред}} - p_{\text{бар}}}{\Delta}) \left(-\frac{3\kappa_{pr}}{2} \frac{1}{\Delta} (p_{\text{max},0} - p_{\text{min},0}) \right) = \\ &= -\frac{\kappa_{pr}}{2} \frac{1}{\Delta} (p_{\text{max},0} - p_{\text{min},0}) [p_{\text{max},0} + 3p_{\text{min},0}], \end{aligned}$$

$$3) -p \frac{\partial(p_{\max} - p_{\min})}{\partial p_{\text{сред}}} = 2 \frac{\kappa_{pr}}{\Delta} (p_{\max,0} - p_{\min,0}) p,$$

$$\text{получим } \frac{\partial}{\partial p_{\text{сред}}} \left(\frac{p - p_{\min}}{p_{\max} - p_{\min}} \right) = \frac{\frac{\kappa_{pr}}{\Delta} \left[-\frac{p_{\max,0} + 3p_{\min,0}}{2} + 2p \right]}{(p_{\max,0} - p_{\min,0}) \left(1 - \frac{2\kappa_{pr}}{\Delta} (p_{\text{сред}} - p_{\text{бар}}) \right)^2}.$$

$$\text{Итак, } \frac{\partial S}{\partial p_{\text{сред}}} = \frac{\kappa_{pr}}{\Delta} (S_{\max,0} - S_{\min,0}) \left(1 + \frac{2p - \frac{p_{\max,0} + 3p_{\min,0}}{2}}{(p_{\max,0} - p_{\min,0}) \left(1 - \frac{2\kappa_{pr}}{\Delta} (p_{\text{сред}} - p_{\text{бар}}) \right)^2} \right) \quad (4.3)$$

при $(p_{\text{сред}} - p_{\text{бар}}) \in (-\Delta; \Delta)$.

Найдем условия, при которых знаменатель в выражении для $\frac{\partial S}{\partial p_{\text{сред}}}$ обращается в нуль. Поскольку по условию $p_{\max,0} > p_{\min,0}$, то для того чтобы знаменатель был равен нулю, необходимо и достаточно чтобы $1 = \frac{2\kappa_{pr}}{\Delta} (p_{\text{сред}} - p_{\text{бар}})$. Отсюда следует, что при выборе $\kappa_{pr} = \frac{\Delta}{2(p_{\text{сред}} - p_{\text{бар}})}$ знаменатель обращается в нуль.

Поскольку рассматриваемое выражение (4.3) для $\frac{\partial S}{\partial p_{\text{сред}}}$ найдено при $(p_{\text{сред}} - p_{\text{бар}}) \in (-\Delta; \Delta)$, а при $(p_{\text{сред}} - p_{\text{бар}}) \notin (-\Delta; \Delta)$ $\frac{\partial S}{\partial p_{\text{сред}}} = 0$, то получаем оценку $\frac{2\kappa_{pr}}{\Delta} (p_{\text{сред}} - p_{\text{бар}}) < 2\kappa_{pr}$. Итак, если $\kappa_{pr} < \frac{1}{2}$, то $\frac{2\kappa_{pr}}{\Delta} (p_{\text{сред}} - p_{\text{бар}}) < 1$ и знаменатель в выражении для $\frac{\partial S}{\partial p_{\text{сред}}}$ не обращается в нуль.

Найдем теперь вид $\frac{\partial p_{\text{сред}}}{\partial t}$. Поскольку (см. раздел 3.1) $p_{\text{сред}}(t) = \frac{1}{T} \int_{t-T}^t p(\tau) d\tau$, то

$$\frac{\partial p_{\text{сред}}}{\partial t} = \frac{1}{T} (p(t) - p(t-T)).$$

Что касается $\frac{\partial S}{\partial p}$, то и для сосудов, меняющих свой тонус под действием нейрорегуляции, и для сосудов, не меняющих свой тонус, рассматриваемая производная имеет следующий вид: $\frac{\partial S}{\partial p} = \frac{S_{\max} - S_{\min}}{p_{\max} - p_{\min}}$. При этом в случае сосуда, меняющего свой

тонус под влиянием нейрорегуляции, $S_{\max}$, $S_{\min}$, $p_{\max}$, $p_{\min}$ не являются константами, а в случае сосуда, тонус которого не меняется, $S_{\max}$, $S_{\min}$, $p_{\max}$, $p_{\min}$ - константы.

Найдем условия, при которых в периферических сосудах, меняющих свой тонус, $\frac{\partial S}{\partial p} > 0$, что является физиологически адекватным. Очевидно, что $S_{\max} - S_{\min} = S_{\max,0} - S_{\min,0} > 0$.

Поскольку $p_{\max} - p_{\min} = (p_{\max,0} - p_{\min,0})(1 - \frac{2\kappa_{pr}}{\Delta}(p_{\text{сред}} - p_{\text{бар}}))$, то для того чтобы $\frac{\partial S}{\partial p}$ была положительной, необходимо и достаточно чтобы выполнялось неравенство $1 - \frac{2\kappa_{pr}}{\Delta}(p_{\text{сред}} - p_{\text{бар}}) > 0$. На интервале $(p_{\text{сред}} - p_{\text{бар}}) \in (-\Delta; \Delta)$ при $\kappa_{pr} < \frac{1}{2}$ (см. выше достаточное условие неравенства нулю знаменателя в выражении для $\frac{\partial S}{\partial p_{\text{сред}}}$) данное неравенство выполнено, и $\frac{\partial S}{\partial p} > 0$.

Найдем условия, при которых $\frac{\partial S}{\partial p_{\text{сред}}} > 0$ (4.4). Поскольку $\frac{\kappa_{pr}}{\Delta} > 0$ и $S_{\max,0} > S_{\min,0}$, то неравенство (4.4) эквивалентно неравенству:

$$1 > \frac{-2p + \frac{p_{\max,0} + 3p_{\min,0}}{2}}{(p_{\max,0} - p_{\min,0})(1 - \frac{2\kappa_{pr}}{\Delta}(p_{\text{сред}} - p_{\text{бар}}))^2}, \text{ что равносильно неравенству:}$$

$$p > \frac{p_{\max,0} + 3p_{\min,0}}{4} - \frac{(p_{\max,0} - p_{\min,0})}{2}(1 - \frac{2\kappa_{pr}}{\Delta}(p_{\text{сред}} - p_{\text{бар}}))^2 \quad (4.5).$$

Если $p_{\min,0} < p < p_{\max,0}$, что физиологически разумно, то неравенство (4.5) будет заведомо выполнено для p , если оно выполнено для минимального значения $p_{\min,0}$, то есть если выполнено неравенство:

$$p_{\min,0} > \frac{p_{\max,0} + 3p_{\min,0}}{4} - \frac{(p_{\max,0} - p_{\min,0})}{2}(1 - \frac{2\kappa_{pr}}{\Delta}(p_{\text{сред}} - p_{\text{бар}}))^2.$$

Это неравенство эквивалентно следующему: $(1 - \frac{2\kappa_{pr}}{\Delta}(p_{\text{сред}} - p_{\text{бар}}))^2 > \frac{1}{2}$. Отсюда либо $\frac{\sqrt{2}-1}{2\sqrt{2}} > \kappa_{pr} \frac{p_{\text{сред}} - p_{\text{бар}}}{\Delta}$, либо $\frac{\sqrt{2}+1}{2\sqrt{2}} < \kappa_{pr} \frac{p_{\text{сред}} - p_{\text{бар}}}{\Delta}$. Если мы рассматриваем

$\kappa_{pr} < \frac{1}{2}$, $\frac{p_{сред} - p_{бар}}{\Delta} < 1$ (то есть, достаточное условие положительности $\frac{\partial S}{\partial p}$ в

периферическом сосуде и необращения знаменателя в формуле для $\frac{\partial S}{\partial p_{сред}}$ в ноль), то из

второго неравенства $(\frac{\sqrt{2}+1}{2\sqrt{2}} < \kappa_{pr} \frac{p_{сред} - p_{бар}}{\Delta})$ следует неравенство $\frac{\sqrt{2}+1}{2\sqrt{2}} < \frac{1}{2}$, что

неверно. Поэтому в рассматриваемом случае должно выполняться неравенство

$\frac{\sqrt{2}-1}{2\sqrt{2}} > \kappa_{pr} \frac{p_{сред} - p_{бар}}{\Delta}$, что эквивалентно неравенству $\frac{\Delta}{(p_{сред} - p_{бар})} \frac{\sqrt{2}-1}{2\sqrt{2}} > \kappa_{pr}$. Выбор

κ_{pr} из указанного неравенства является достаточным для положительности $\frac{\partial S}{\partial p_{сред}}$.

Примечание. В проводимых в данной работе расчетах при увеличении ударного объема с 80 мл до 100 мл величина $\frac{\Delta}{(p_{сред} - p_{бар})} \approx \frac{50}{130-100} = \frac{5}{3}$. Отсюда получаем, что при выборе $\kappa_{pr} < 0,24$ величина

$$\frac{\partial S}{\partial p_{сред}} > 0.$$

4.2. Исследование зависимости сечения периферического сосуда от среднего давления в ВСА1

Как было получено выше в разделе 4.1, $S = S_{\min}(t) + \frac{S_{\max,0} - S_{\min,0}}{p_{\max}(t) - p_{\min}(t)}(p - p_{\min}(t))$

при $p_{сред} - p_{бар} \in [-\Delta; \Delta]$.

При фиксированном значении усредненного давления в ВСА1 $p_{сред}$ сечение S периферического сосуда, подверженного влиянию нейрорегуляции, является линейной функцией от p – давления в указанном сосуде. График зависимости сечения от давления p представлен на рис.... Исследуем зависимость сечения S от величины $p_{сред} - p_{бар}$ при фиксированном p . Функцию S можно представить в следующем виде:

$$S = a(p_{сред} - p_{бар}) + b + c \frac{d(p_{сред} - p_{бар}) + e}{f(p_{сред} - p_{бар}) + 1}, \text{ где:}$$

$$a = \frac{\kappa_{pr}}{\Delta}(S_{\max,0} - S_{\min,0}) > 0, \quad b = S_{\min,0} > 0, \quad c = \frac{S_{\max,0} - S_{\min,0}}{p_{\max,0} - p_{\min,0}} > 0,$$

$$d = -\frac{\kappa_{pr}}{2\Delta}(p_{\max,0} - p_{\min,0}) < 0, \quad e = p - p_{\min,0}, \quad f = -\frac{2\kappa_{pr}}{\Delta} < 0.$$

Учитывая введенные обозначения, $S = f_1 + f_2$, где $f_1 = a(p_{\text{сред}} - p_{\text{бар}}) + b$ - линейная функция, $f_2 = c \frac{d(p_{\text{сред}} - p_{\text{бар}}) + e}{f(p_{\text{сред}} - p_{\text{бар}}) + 1}$ - дробно-линейная функция. У функции f_2 есть горизонтальная и вертикальная асимптоты. Поскольку $\lim_{x \rightarrow \pm\infty} c \frac{dx + e}{fx + 1} = \frac{cd}{f} = \frac{S_{\text{max},0} - S_{\text{min},0}}{4}$, то горизонтальной асимптотой является прямая $s = \frac{S_{\text{max},0} - S_{\text{min},0}}{4}$. Вертикальной асимптотой является прямая $\hat{p} = -\frac{1}{f} = \frac{\Delta}{2\kappa_{pr}}$. При $\kappa_{pr} < 1/2 \frac{\Delta}{2\kappa_{pr}} > \Delta$, таким образом, вертикальная асимптота расположена правее отрезка $[-\Delta; \Delta]$, и на указанном отрезке знаменатель в выражении для f_2 не обращается в нуль.

Если $e - \frac{d}{f} \equiv p - \frac{3p_{\text{min},0} + p_{\text{max},0}}{4} > 0$, то $\lim_{x \rightarrow -\frac{1}{f}-0} f_2(x) = \lim_{x \rightarrow -\frac{1}{f}-0} c \frac{dx + e}{fx + 1} = +\infty$,

$\lim_{x \rightarrow -\frac{1}{f}+0} f_2(x) = -\infty$. Если же $e - \frac{d}{f} < 0$, то $\lim_{x \rightarrow -\frac{1}{f}-0} f_2(x) = -\infty$, $\lim_{x \rightarrow -\frac{1}{f}+0} f_2(x) = +\infty$. Поэтому

возможны два варианта расположения графика функции f_2 - либо f_2 возрастает и выпукла вниз при $p_{\text{сред}} - p_{\text{бар}} \in [-\Delta; \Delta]$, либо f_2 убывает и выпукла вверх на указанном отрезке. Графики функций f_1 и f_2 представлены на рис. 4.6:

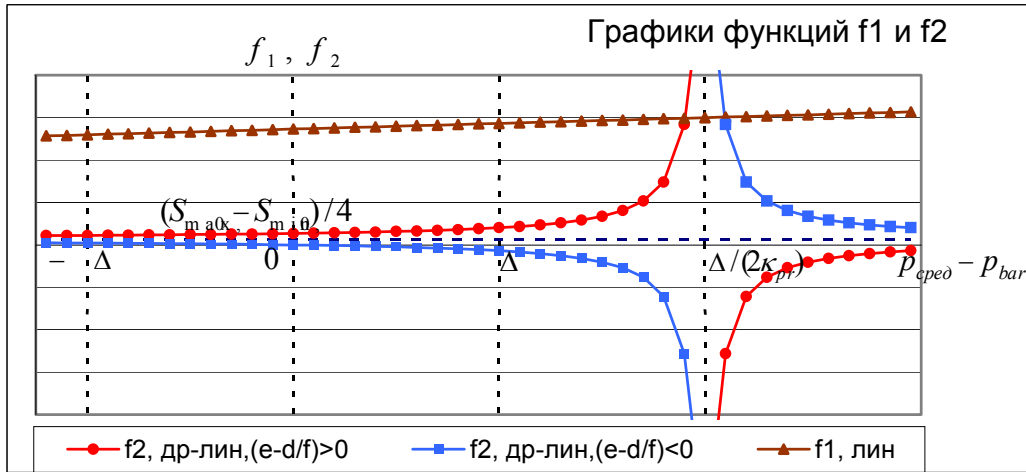


Рис. 4.6. Графики функций f_1 и f_2

У суммы функций $f_1 + f_2$ есть наклонная и вертикальная асимптоты. Уравнение для вертикальной асимптоты получено выше ($\hat{p} = \frac{\Delta}{2\kappa_{pr}}$). Так как

$f_1 + f_2 = a(p_{\text{сред}} - p_{\text{бар}}) + b + c \frac{d}{f} + c \frac{e - \frac{d}{f}}{f(p_{\text{сред}} - p_{\text{бар}}) + 1}$, то уравнение наклонной асимптоты -

$s = a(p_{\text{сред}} - p_{\text{бар}}) + b + c \frac{d}{f}$. Как следует из проведенного выше исследования, в

зависимости от знака выражения $e - \frac{d}{f}$ возможны два варианта расположения графика

функции $f_1 + f_2$ (см. рис. 4.7), выпуклой вверх или вниз на отрезке $p_{\text{сред}} - p_{\text{бар}} \in [-\Delta; \Delta]$:

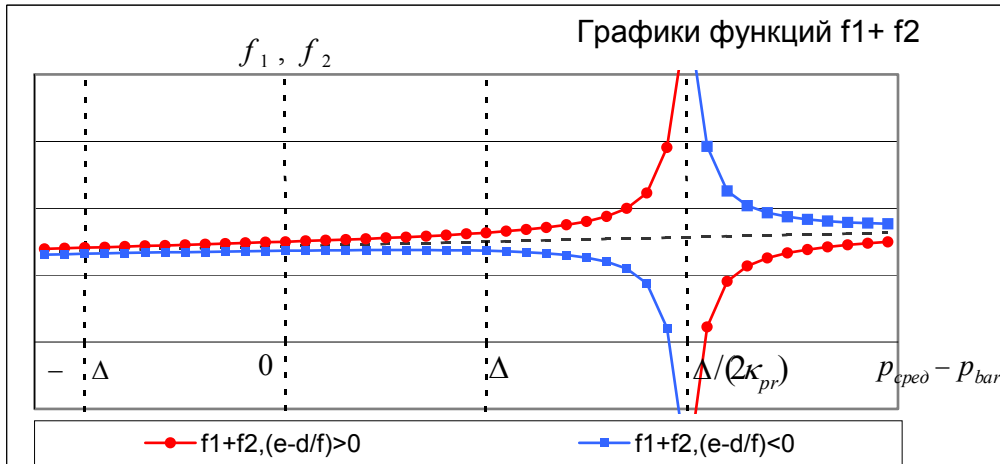


Рис. 4.7. График функции $f_1 + f_2$

Поскольку функции $S_{\text{max}}(t), S_{\text{min}}(t), p_{\text{max}}(t), p_{\text{min}}(t)$ непрерывны при $p_{\text{сред}} - p_{\text{бар}} \in (-\infty; +\infty)$, $p_{\text{max}} - p_{\text{min}} > 0$, то и функция S как их суперпозиция при фиксированном значении p непрерывна на всей числовой оси $p_{\text{сред}} - p_{\text{бар}} \in (-\infty; +\infty)$. Вне отрезка $p_{\text{сред}} - p_{\text{бар}} \in [-\Delta; \Delta]$ функция S является константой, на отрезке $p_{\text{сред}} - p_{\text{бар}} \in [-\Delta; \Delta]$ $S = f_1 + f_2$. График функции S представлен на рис. 4.8:

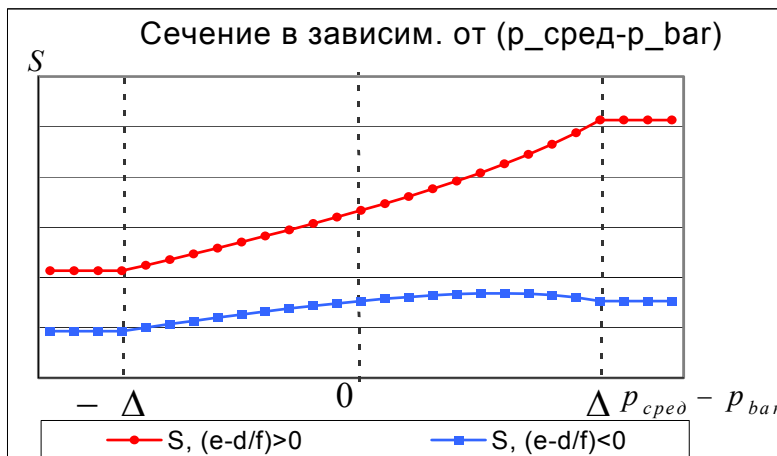


Рис. 4.8. Сечение сосуда, подверженного действию нейрогенной регуляции

Заметим, что при определенных значениях параметра κ_{pr} (оценки получены выше в разделе 4.1) производная $\frac{\partial S}{\partial p_{сред}} < 0$, и при фиксированном p функция S может убывать на отрезке $p_{сред} - p_{бар} \in [-\Delta; \Delta]$.

4.3. Модификация разностной схемы

Рассмотрим произвольный изолированный сосуд. На отрезке $[0, L]$, являющемся областью изменения независимой переменной x для данного сосуда, введена равномерная дискретная сетка с шагом h . Узлы дискретной сетки x_j пронумерованы в порядке возрастания значений переменной x ($j=0, 1, 2, \dots, J_{\max}$).

В каждом внутреннем узле ($j=1, 2, \dots, J_{\max}-1$) уравнения гемодинамики аппроксимируются следующими разностными уравнениями, записанными в безиндексной форме [11]:

$$\begin{aligned} S_t + (Su)_x^{(\sigma_1)} &= (a_s u_x)_x^{(\sigma_1)}, \\ u_t + \left(\frac{u^2}{2}\right)_x^{(\sigma_2)} + \frac{1}{\rho} p_x^{(\sigma_3)} &= (a_u u_x)_x^{(\sigma_2)} - \frac{8\pi}{\text{Re}} \nu \left(\frac{u}{S}\right)^{(\sigma_4)} \end{aligned} \quad (4.6)$$

Здесь σ_i ($i=1, 2, 3, 4$) - весовые множители ($\sigma_i \in [0, 1]$), a_s, a_u - коэффициенты искусственной вязкости, Re - число Рейнольдса, вычисленное по масштабным величинам.

При этом для сосудов, не меняющих свой тонус под действием нейрорегуляции, приведенные выше разностные уравнения (4.6) замыкаются уравнением $S = S(p)$, а для сосудов, меняющих свой тонус под влиянием нейрорегуляции – уравнением $S = S(p, p_{сред})$.

Совокупность дискретных уравнений гемодинамики (включающая разностные уравнения во внутренних и граничных узлах сосудов [11]) представляет собой систему нелинейных алгебраических уравнений для значений функций S, p, u в узлах дискретной сетки на новом временном слое при известных значениях $\tilde{S}, \tilde{p}, \tilde{u}$ на предыдущем временном слое. Для решения этой нелинейной системы уравнений в данной работе используется метод Ньютона, в соответствии с которым:

$$p^{k+1} = p^k + \delta p^k, \quad u^{k+1} = u^k + \delta u^k,$$

$S^{k+1} = S(p^{k+1})$ для сосудов, не меняющих свой тонус под действием нейрорегуляции, $S^{k+1} = S(p^{k+1}, \check{p}_{\text{сред}}, \check{\check{p}}_{\text{сред}})$ для сосудов, меняющих свой тонус под действием нейрорегуляции.

Здесь k - номер итерации, приращения $\delta p^k, \delta u^k$ определяются из решения линейризованных дискретных уравнений гемодинамики и условий их сопряжения в узлах графа, $\check{p}_{\text{сред}}, \check{\check{p}}_{\text{сред}}$ - значения усредненного давления в ВСА1 на двух предыдущих временных слоях, а именно, значение среднего давления в ВСА1 на временном слое (i)

рассчитывается по формуле $p_{\text{сред}}^e = \frac{\sum_{l=i-L+1}^i p_{\text{BCA1}}^l}{L}$, где p_{BCA1}^l - значение давления в середине ВСА1 на временном слое (l), L - число временных слоев, по которому ведется усреднение.

Линеаризованное разностное уравнение неразрывности в каждом внутреннем узле (j) дискретной сетки для сосуда, не меняющего свой тонус под действием нейрорегуляции, имеет вид:

$$As_j^1 \delta p_{j-1}^k + As_j^2 \delta p_j^k + As_j^3 \delta p_{j+1}^k + Bs_j^1 \delta u_{j-1}^k + Bs_j^2 \delta u_j^k + Bs_j^3 \delta u_{j+1}^k = -Fs_j,$$

где:

$$As_j^1 = -\left(\frac{u_{j-1}^k}{2} + \frac{a_{j-1/2}^k}{h}\right) \frac{\sigma_1 \tau}{h} \theta_{j-1}^k,$$

$$As_j^2 = (1 + (a_{j+1/2}^k + a_{j-1/2}^k) \frac{\sigma_1 \tau}{h^2}) \theta_j^k, \quad (4.7)$$

$$As_j^3 = \left(\frac{u_{j+1}^k}{2} - \frac{a_{j+1/2}^k}{h}\right) \frac{\sigma_1 \tau}{h} \theta_{j+1}^k,$$

$$Bs_j^1 = -\frac{\sigma_1 \tau}{2h} s_{j-1}^k,$$

$$Bs_j^2 = 0, \quad (4.8)$$

$$Bs_j^3 = \frac{\sigma_1 \tau}{2h} s_{j+1}^k,$$

$$Fs_j = s_j^k - \check{s} + (s_{j+1}^k u_{j+1}^k - s_{j-1}^k u_{j-1}^k) \frac{\sigma_1 \tau}{2h} + (\check{s}_{j+1} \check{u}_{j+1} - \check{s}_{j-1} \check{u}_{j-1}) \frac{(1 - \sigma_1) \tau}{2h} -$$

$$- (a_{j+1}^k s_{j+1}^k - (a_{j+1/2}^k + a_{j-1/2}^k) s_j^k + a_{j-1/2}^k s_{j-1}^k) \frac{\sigma_1 \tau}{h^2} -$$

$$- (\check{a}_{j+1/2} \check{s}_{j+1} - (\check{a}_{j+1/2} + \check{a}_{j-1/2}) \check{s}_j + \check{a}_{j-1/2} \check{s}_{j-1}) \frac{(1 - \sigma_1) \tau}{h^2}.$$

Здесь τ - шаг по времени, $a = a_s$, $\theta = \frac{dS}{dp}$.

В связи с модификацией дифференциального уравнения неразрывности для сосудов, меняющих свой тонус под действием нейрорегуляции, линейаризованное разностное уравнение неразрывности для таких сосудов приобретает следующий вид:

$$As_j^1 \delta p_{j-1}^k + As_j^2 \delta p_j^k + As_j^3 \delta p_{j+1}^k + Bs_j^1 \delta u_{j-1}^k + Bs_j^2 \delta u_j^k + Bs_j^3 \delta u_{j+1}^k = -Fs_j,$$

где As_j^1, As_j^2, As_j^3 и Bs_j^1, Bs_j^2, Bs_j^3 вычисляются по формулам (4.7) и (4.8) соответственно, при $p_{сред} - p_{бар} \notin [-\Delta; \Delta]$ Fs_j определяется по формуле (4.9), а при $p_{сред} - p_{бар} \in [-\Delta; \Delta]$ - по следующей формуле:

$$\begin{aligned} Fs_j = & s_j^k - \bar{s} + (s_{j+1}^k u_{j+1}^k - s_{j-1}^k u_{j-1}^k) \frac{\sigma_1 \tau}{2h} + (\bar{s}_{j+1} \bar{u}_{j+1} - \bar{s}_{j-1} \bar{u}_{j-1}) \frac{(1 - \sigma_1) \tau}{2h} - \\ & - (a_{j+1}^k s_{j+1}^k - (a_{j+1/2}^k + a_{j-1/2}^k) s_j^k + a_{j-1/2}^k s_{j-1}^k) \frac{\sigma_1 \tau}{h^2} - \\ & - (\bar{a}_{j+1/2} \bar{s}_{j+1} - (\bar{a}_{j+1/2} + \bar{a}_{j-1/2}) \bar{s}_j + \bar{a}_{j-1/2} \bar{s}_{j-1}) \frac{(1 - \sigma_1) \tau}{h^2} + \\ & + (\bar{p}_{сред} - \bar{\bar{p}}_{сред}) \frac{\kappa_{pr}}{\Delta} (S_{max,0} - S_{min,0}) \left(1 + \frac{2\bar{p}_j - \frac{p_{max,0} + 3p_{min,0}}{2}}{(p_{max,0} - p_{min,0}) (1 - \frac{2\kappa_{pr}}{\Delta} (\bar{p}_{сред} - p_{бар}))^2} \right). \end{aligned} \quad (4.10)$$

Линеаризованное разностное уравнение движение в каждом внутреннем узле (j) дискретной сетки имеет один и тот же вид для всех сосудов и приведено в работе [11].

5. Результаты расчетов по моделям без и с учетом нейрогенной регуляции при повышении давления

Параметры, характеризующие работу сердца [6], выбирались следующими: минимально допустимый объем крови в желудочке $V_{min} = 50$ мл, максимальный объем - $V_{max} = 200$ мл, начальный объем $V_{init} = 180$ мл, что является физиологически адекватным. Начальная продолжительность систолы - 0.3 с, диастолы - 0.5 с. Параметр $p_{бар}$ определялся как среднее давление в ВСА1 за 10 периодов работы сердца при ударном объеме 80 мл ($p_{бар} = 101$ мм.рт.ст.).

Повышение артериального давления моделировалось следующим образом: сначала проводился расчет с ударным объемом сердца $V_{surg} = 80$ мл, а потом в определенный момент времени ударный объем устанавливался равным 100 мл.

Расчеты течения крови при повышении артериального давления проводились с использованием моделей без и с учетом эффекта нейрорегуляции. При учете эффекта нейрорегуляции для сосудов, меняющих свой тонус, коэффициент изменения

минимального и максимального давлений ($p_{\max}$, $p_{\min}$) и минимального и максимального сечений ($S_{\max}$, $S_{\min}$) κ_{pr} полагался равным 0.2, а для тканей величина максимального изменения коэффициента фильтрации Дарси κ_{tis} выбиралась равной 0.6.

На рис. 5.9-5.12 показаны графики (по времени) давления в аорте, среднего давления в аорте и среднего давления (в мм.рт.ст) и потока в ткани (в мл/мин). Графики, соответствующие расчету без учета нейрорегуляции, изображены жирной линией, а графики, соответствующие расчету с учетом нейрорегуляции, изображены тонкой линией.

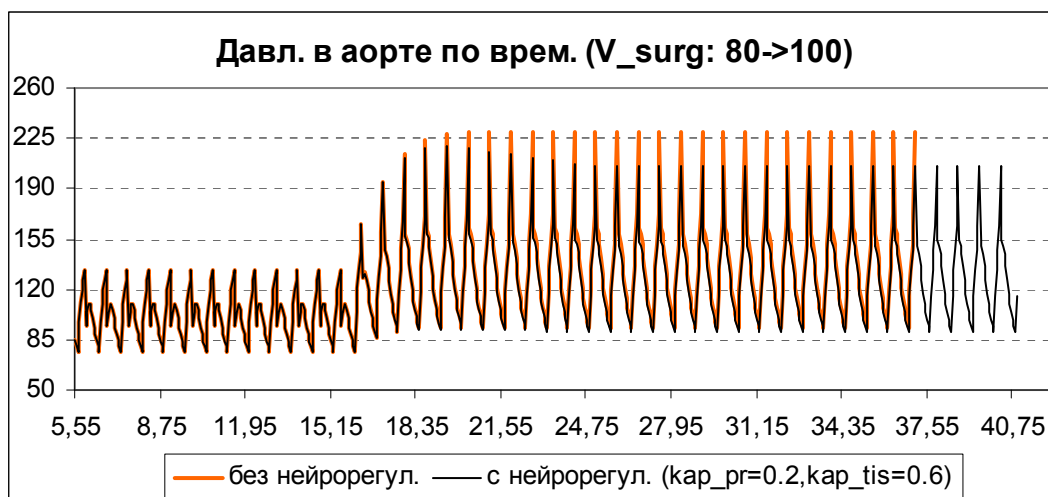


Рис. 5.9. Давление (в мм рт.ст.) в аорте при увеличении ударного объема с 80 до 100 мл. График по времени

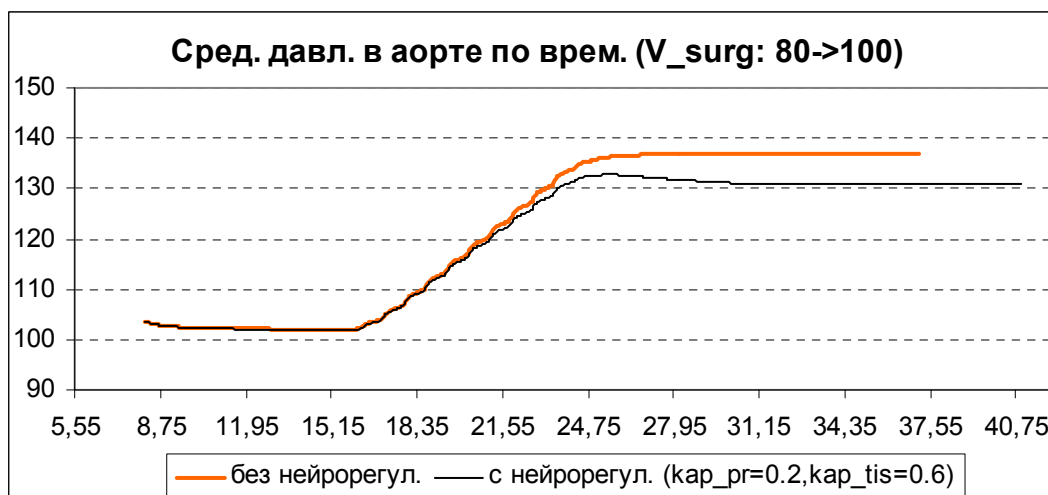


Рис. 5.10. Среднее давление (в мм рт.ст.) в аорте при увеличении ударного объема с 80 до 100 мл. График по времени

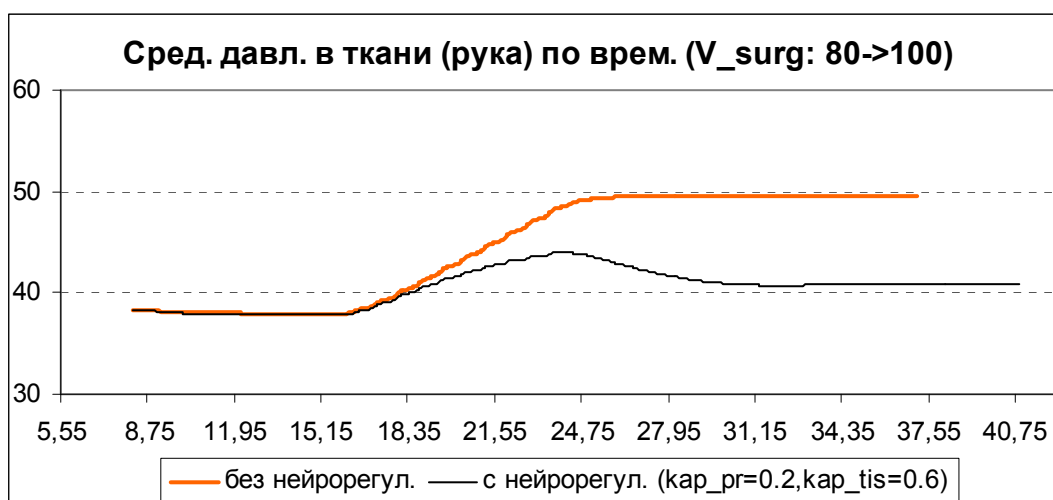


Рис. 5.11. Среднее давление (в мм рт.ст.) в ткани руки при увеличении ударного объема с 80 до 100 мл. График по времени

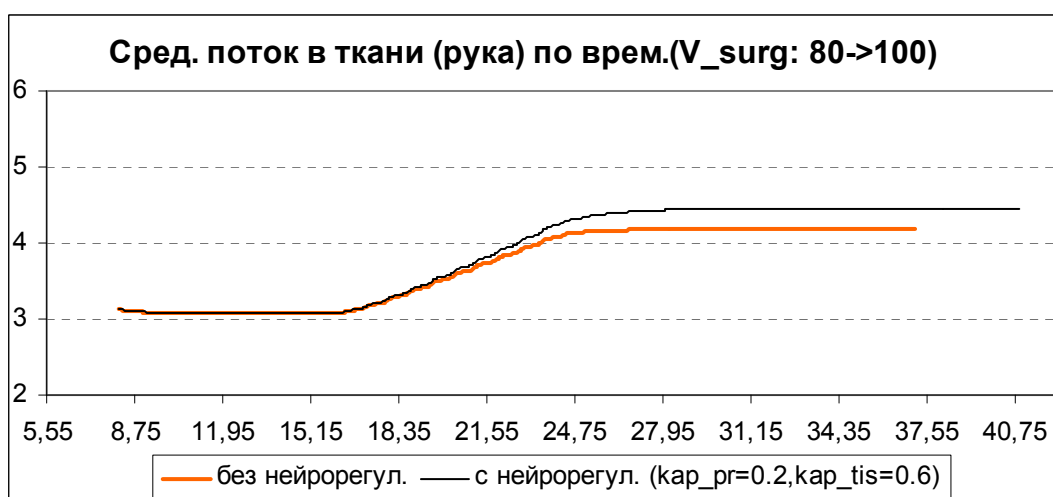


Рис. 5.12. Средний поток (в мл/мин) в ткани руки при увеличении ударного объема с 80 до 100 мл. График по времени

При равенстве ударного объема 80 мл, т.е. “в норме”, результаты расчетов по обеим моделям совпадают. При увеличении ударного объема до 100 мл, в расчете с учетом нейрорегуляции по сравнению с расчетом без учета нейрорегуляции, пиковое систолическое давление в аорте (см. рис. 5.9) снижается с 229 мм.рт.ст. до 206 мм.рт.ст. При увеличении ударного объема до 100 мл среднее давление в аорте (см. рис. 5.10) в модели с учетом нейрорегуляции составляет 131 мм.рт.ст., а в модели без учета нейрорегуляции – 137 мм.рт.ст. Таким образом, эффект нейрорегуляции проявляется в значительном уменьшении пикового систолического давления в аорте и в менее выраженном понижении среднего давления.

Из рис. 5.11 и 5.12 видно, что учет нейрорегуляции не влияет на величину среднего потока через ткань руки, но оказывает сильное влияние на величину среднего

давления в ткани. При увеличении сердечного выброса до 100 мл, в модели без учета нейрорегуляции давление в ткани равно 50 мм.рт.ст, а в модели с учетом нейрорегуляции давление в ткани равно 41 мм.рт.ст, что практически совпадает с исходным значением (38 мм.рт.ст.) для расчетов с ударным объемом 80 мл.

6. Результаты расчетов по моделям без и с учетом нейрогенной регуляции при понижении давления

Параметры, характеризующие работу сердца, выбирались такими же, как указано выше в параграфе 5. Понижение артериального давления моделировалось следующим образом: сначала проводился расчет с ударным объемом сердца $V_{surg} = 80$ мл, а потом в определенный момент времени ударный объем устанавливался равным 70 мл.

Как и в случае повышенного артериального давления, расчеты течения крови при понижении артериального давления проводились с использованием моделей без и с учетом эффекта нейрорегуляции. При учете эффекта нейрорегуляции для сосудов, меняющих свой тонус, коэффициент изменения минимального и максимального давлений (p_{max} , p_{min}) и минимального и максимального сечений (S_{max} , S_{min}) κ_{pr} полагался равным 0.15, а для тканей величина максимального изменения коэффициента фильтрации Дарси κ_{tis} выбиралась равной 0.6.

На рис. 6.13-6.16 приведены графики (по времени) давления в аорте, среднего давления в аорте и среднего давления (в мм.рт.ст) и потока в ткани (в мл/мин). Графики, соответствующие расчету без учета нейрорегуляции, изображены жирной линией, а графики, соответствующие расчету с учетом нейрорегуляции, изображены тонкой линией.

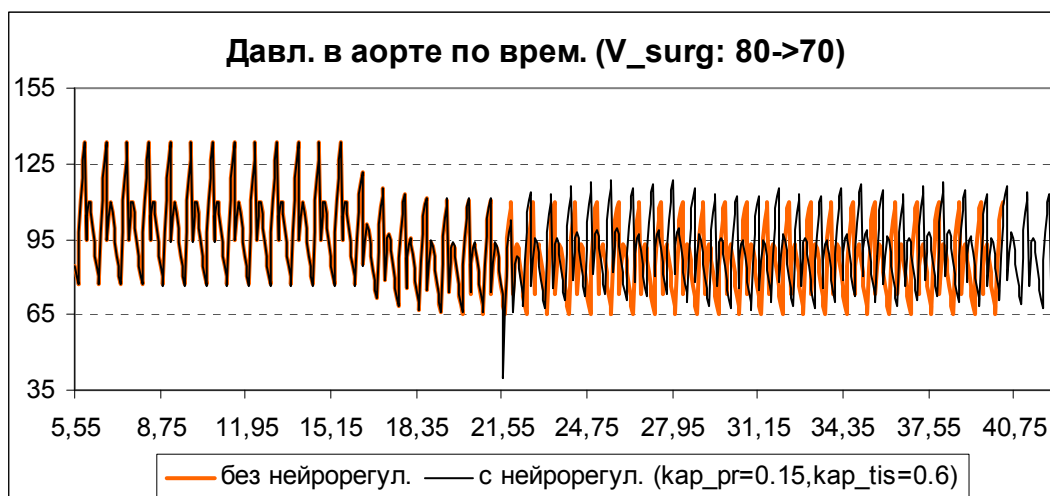


Рис. 6.13. Давление (в мм рт.ст.) в аорте при уменьшении ударного объема с 80 до 70 мл.
График по времени

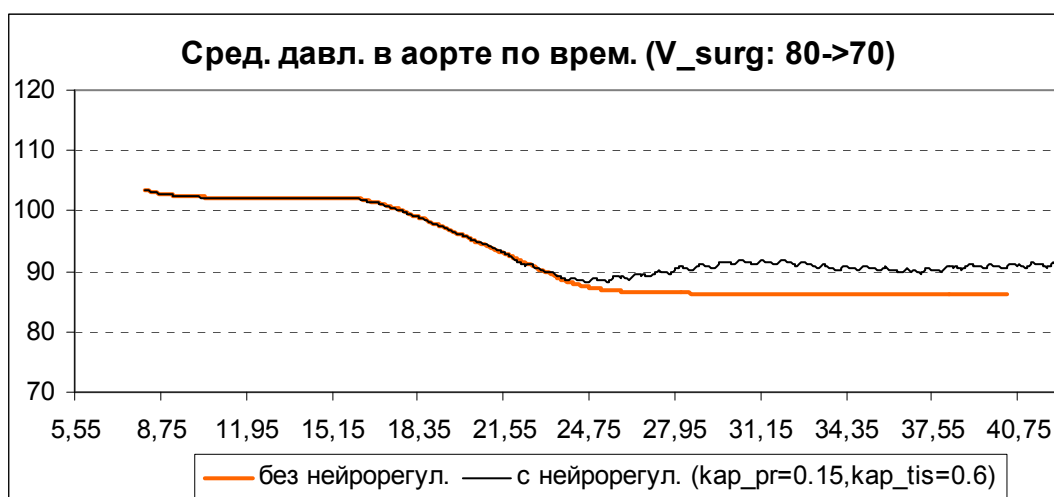


Рис. 6.14. Среднее давление (в мм рт.ст.) в аорте при уменьшении ударного объема с 80 до 70 мл. График по времени

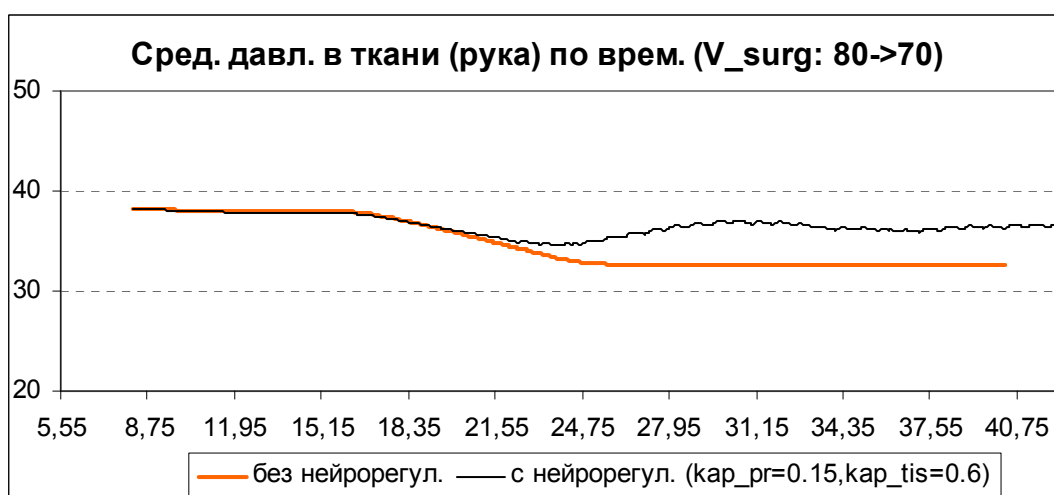


Рис. 6.15. Среднее давление (в мм рт.ст.) в ткани руки при уменьшении ударного объема с 80 до 70 мл. График по времени

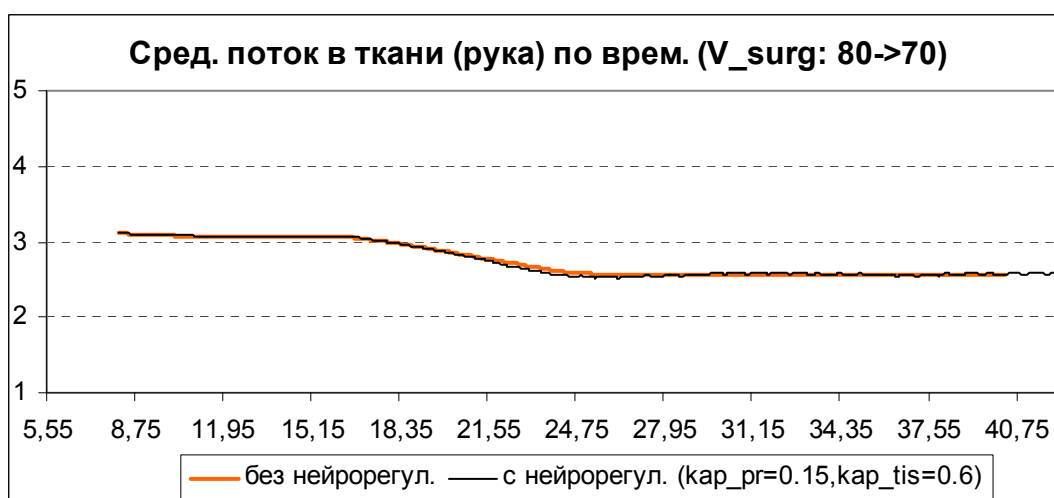


Рис. 6.16. Средний поток (в мл/мин) в ткани руки при уменьшении ударного объема с 80 до 70 мл. График по времени

Аналогично случаю повышения артериального давления, при равенстве ударного объема 80 мл результаты расчетов по обеим моделям совпадают. При снижении ударного объема до 70 мл, в расчете с учетом эффекта нейрорегуляции по сравнению с расчетом без учета нейрорегуляции, происходит повышение среднего давления в аорте и одновременное увеличение пикового систолического и диастолического давлений. Так, при равенстве ударного объема 70 мл, среднее давление в аорте в модели без учета нейрорегуляции составляет 86 мм.рт.ст., а в модели с учетом нейрорегуляции – 91 мм.рт.ст. Следует отметить, что в расчете с учетом нейрорегуляции при понижении ударного выброса происходит уменьшение продолжительности периода работы сердца до 0,75 с по сравнению с первоначально заданным значением 0,8 с, а в расчете без учета нейрорегуляции подобного эффекта не наблюдается. Также интересен тот факт, что в модели без учета нейрорегуляции после уменьшения ударного объема через 5-6 периодов работы сердца происходит выход на квазипериодический режим, а в модели с учетом нейрорегуляции наблюдаются осцилляции давления в аорте, и выхода на квазипериодический режим работы не происходит. Подробнее этот эффект обсуждается ниже в параграфе 7.

Видно, что как и в случае повышения давления, учет нейрорегуляции не влияет на величину среднего потока через ткань руки, но оказывает значительное влияние на величину среднего давления в ткани. Так, при снижении сердечного выброса до 70 мл, в модели без учета нейрорегуляции давление на ткани равно 32,5 мм.рт.ст, а в модели с учетом нейрорегуляции давление на ткани равно 36,5 мм.рт.ст, что практически совпадает с исходным значением (38 мм.рт.ст.) для расчетов с ударным объемом 80 мл.

7. Волны Майера

При проведении расчетов по модели с учетом нейрорегуляции при увеличении или уменьшении ударного объема при одних значениях параметров модели (k_{pr} , k_{tis} , p_{min} , p_{max} , S_{min} , S_{max}) происходит выход на квазипериодический режим, а при других значениях в системе возникают колебания амплитуд давления, потока, линейной скорости кровотока. Похожие колебания, называемые волнами Майера, наблюдаются и в клинической практике у 5-10% пациентов.

Согласно [12], тоническая активность в прессорной (дорзолатеральной) и депрессорной (располагающейся каудальной и вентромедиальной прессорной области) областях продолговатого мозга может претерпевать ритмические изменения, что проявляется в виде колебаний артериального давления. Некоторые ритмические

изменения (волны Траубе-Геринга) совпадают с частотой дыхания и вызваны периодическим увеличением симпатической импульсации, идущей к резистивным сосудам. Другие флуктуации симпатической активности (волны Майера) происходят с частотой более низкой, чем частота дыхания.

Волны Майера обнаруживаются у разных представителей класса млекопитающих, частота этих волн у человека составляет 0,1 Гц (см. [13] и [14]). Причины, приводящие к появлению волн Майера, до сих пор точно не известны. Согласно [13], возникновение волн Майера связано с барорефлекторной регуляцией тонуса сосудов, что доказывается следующим:

1. в эфферентных симпатических нервах регистрируется ритм активности, характеризующейся той же частотой, что и волны Майера, при этом между колебаниями артериального давления и симпатической активностью наблюдается высокая степень когерентности;
2. такие колебания артериального давления сохраняются после блокады симпатических и парасимпатических влияний на сердце, т.е. они имеют сосудистое происхождение;
3. они исчезают после разрушения эфферентного и афферентного звеньев барорефлекса.

Описываемый эффект проиллюстрирован рисунками **7.17-7.19**, на которых представлены результаты расчетов по моделям без и с учетом нейрорегуляции при увеличении ударного объема с 80 до 100 мл, когда параметры выбраны следующим образом: $k_{pr} = 0.25$, $k_{tis} = 0.6$. На рис. **7.17-7.18** изображен график (по времени) давления в аорте, жирная линия соответствует расчету по модели без учета нейрорегуляции, тонкая линия – расчету по модели с учетом нейрорегуляции. На рис. **7.19** приведен график (по времени) среднего давления в аорте.

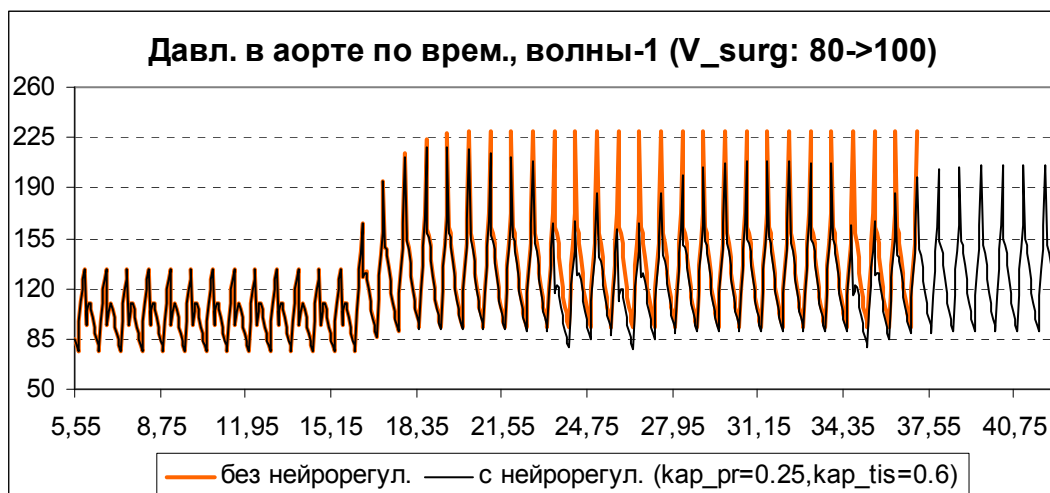


Рис. 7.17. Давление (в мм рт.ст.) в аорте при увеличении ударного объема с 80 до 100 мл. Волны. График по времени

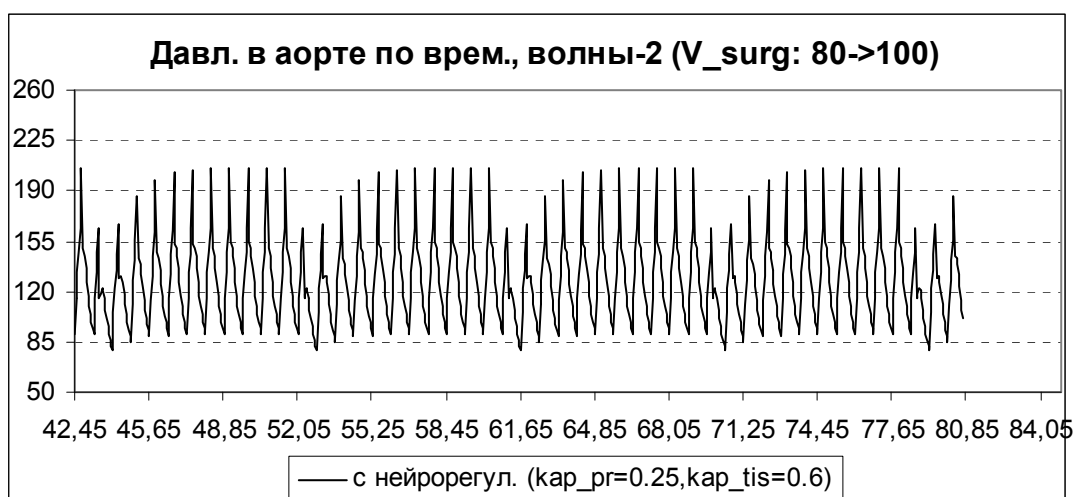


Рис. 7.18. Давление (в мм рт.ст.) в аорте при увеличении ударного объема с 80 до 100 мл. Волны. График по времени, продолжение рис. 7.17

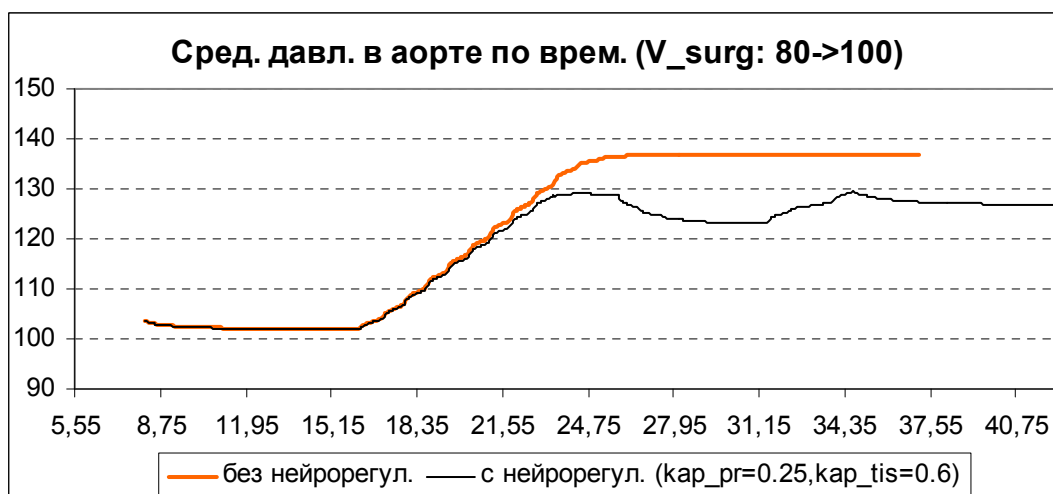


Рис. 7.19. Среднее давление (в мм рт.ст.) в аорте при увеличении ударного объема с 80 до 100 мл. Волны. График по времени

Видно, что в данном расчете эффект снижения давления в аорте (как пикового систолического, так и среднего) выражен сильнее, чем в расчете, описанном в параграфе 5. При повышении ударного объема до 100 мл среднее давление в аорте в модели с учетом эффекта нейрорегуляции осциллирует в пределах 124-128 мм рт.ст., а среднее давление в аорте в модели без учета нейрорегуляции составляет 137 мм рт.ст. В случае же, описанном в параграфе 5, среднее давление в аорте было равно 131 мм рт.ст. То же касается и снижения пикового систолического давления: в рассматриваемом расчете с учетом нейрорегуляции пиковое систолическое давление изменяется в пределах от 164 мм рт.ст. до 206 мм рт.ст., тогда как в расчете из параграфа систолическое давление равно 206 мм рт.ст., а в модели без учета нейрорегуляции систолическое давление составляет 229 мм рт.ст.

8. Моделирование генерализованного расширения сосудов

В данном параграфе приведем результаты расчетов с и без моделирования генерализованного расширения сосудов организма (без сосудов рук и головного мозга), каждый из указанных расчетов проводится по моделям с и без учета нейрорегуляции. Целью данного эксперимента не является моделирование процессов, в действительности происходящих в организме человека, например, при шоке. Эксперимент предназначен для исследования компенсаторных механизмов нейрорегуляции, для более полного раскрытия влияния барорецепторного рефлекса на картину течения крови в организме.

Все расчеты проведены в “норме”, т.е. при равенстве ударного объема сердца 80 мл. В случае генерализованного расширения сосудов, эффективно представляющих собой организм без рук и головного мозга, рассматриваемые сосуды как артериальной, так и венозной части организма имеют пониженный тонус и не подчиняются действию барорецепторного рефлекса, описанного в параграфе 3. При этом сечение сосудов организма увеличено, а поток крови через ткань, эффективно представляющую организм, повышен. Сосуды рук подчиняются или не подчиняются действию нейрорегуляции в зависимости от выбранной модели. Сосуды головного мозга ни в одном из расчетов не подчиняются действию нейрорегуляции, что является физиологически адекватным. Итак, были проведены следующие четыре расчета:

1. *С моделированием расширения сосудов организма без рук и головного мозга, модель без учета нейрорегуляции.* В рассматриваемом случае ни один из сосудов не подчиняется действию нейрорегуляции, а сосуды, эффективно представляющие организм без рук и головного мозга, при этом имеют пониженный тонус.
2. *С моделированием расширения сосудов организма, модель с учетом нейрорегуляции.* В указанном случае сосуды организма имеют пониженный тонус и на них не влияет барорецепторный рефлекс, а сосуды рук подчиняются действию нейрорегуляции.
3. *Без моделирования расширения сосудов организма, модель без учета нейрорегуляции.* При проведении данного расчета все сосуды не подвержены влиянию нейрорегуляции и находятся в нормальном тонусе.
4. *Без моделирования расширения сосудов организма, модель с учетом нейрорегуляции.* В этом случае сосуды рук и остальной части организма за исключением сосудов головного мозга подчиняются действию барорецепторного рефлекса и находятся в нормальном тонусе.

На рис. **8.20-8.23** приведены значения среднего давления (в мм рт.ст.) и потока (в мл/мин) в ткани, представляющей собой ткани организма без рук и головного мозга, и в

ткани левой руки для каждого из четырех описанных выше расчетов. Ниже приведены краткие наименования описанных расчетов, отображаемые на диаграммах:

1. “модель без нейр., с расшир. сосудов орган.” (соответствует первому расчету из выше описанных);
2. “модель с нейр., с расшир. сосудов орган.” (соответствует второму расчету);
3. “модель без нейр., без расшир. сосудов орган.” (соответствует третьему расчету);
4. “модель с нейр., без расшир. сосудов орган.” (соответствует четвертому расчету).

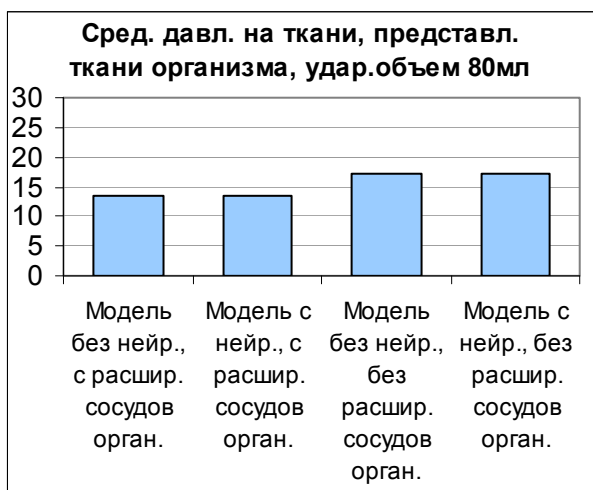


Рис. 8.20. Среднее давление (в мм.рт.ст.) на ткани, эффективно представляющей собой ткани организма. Ударный объем 80 мл.

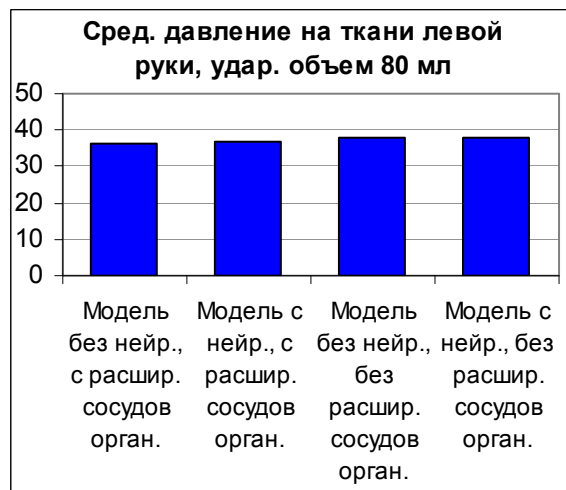


Рис. 8.21. Среднее давление (в мм.рт.ст.) на ткани левой руки. Ударный объем 80 мл.

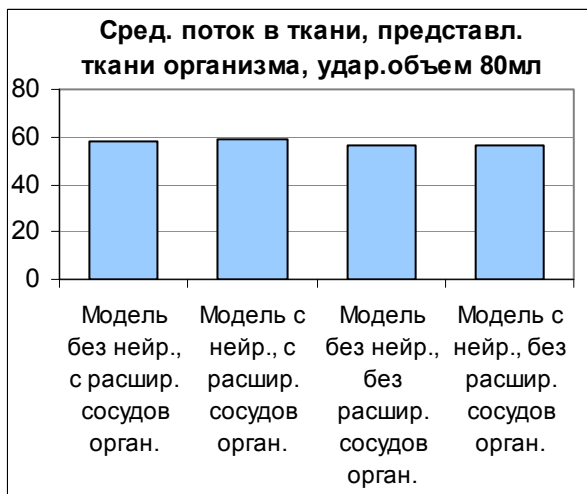


Рис. 8.22. Средний поток (в мл/мин) через ткань, эффективно представляющую собой ткани организма. Ударный объем 80 мл.

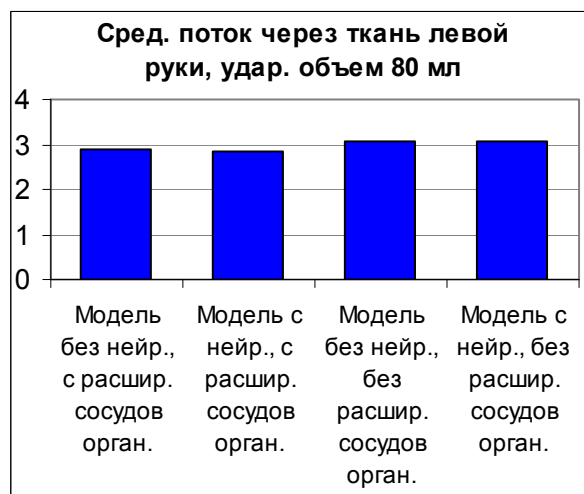


Рис. 8.23. Средний поток (в мл/мин) через ткань левой руки. Ударный объем 80 мл.

Среднее давление в ВСА1 в расчетах без генерализованного расширения сосудов организма составляет 101 мм рт.ст., а в расчетах с генерализованным расширением

сосудов снижается до 95,7 мм рт.ст. в модели без нейрорегуляции и до 95,9 мм рт.ст. в модели с нейрорегуляцией. Таким образом, “в норме” изменение тонуса сосудов рук под действием эффекта нейрорегуляции не оказывает существенного влияния на изменение давления ВСА1, а главную роль в снижении артериального давления играет расширение сосудов, эффективно представляющих собой организм.

Сначала сравним результаты расчетов в случаях наличия и отсутствия генерализованного расширения сосудов организма. Среднее давление на ткани, эффективно представляющей собой ткани организма без рук и головного мозга, без расширения сосудов организма равно 17,2 мм рт.ст., а при расширении сосудов – 13,4 мм рт.ст. Такое снижение давления на рассматриваемой ткани объясняется пониженным тонусом и сильным увеличением сечения сосудов, представляющих собой организм. Среднее давление на ткани левой руки без расширения сосудов организма составляет 37,8 мм рт.ст., а при генерализованном расширении сосудов снижается до 36-37 мм рт.ст. (в зависимости от модели – с учетом или без учета нейрорегуляции).

Что касается потока через ткань, представляющую собой организм (без рук и головного мозга), то в расчетах без расширения сосудов организма данный поток равен 56,6 мл/мин. При генерализованном расширении сосудов в модели с учетом нейрорегуляции в руках поток через рассматриваемую ткань равен 58,48-58,53 мл/мин (в зависимости от модели – с учетом или без учета нейрорегуляции). Поток через ткань левой руки без расширения сосудов организма равен 3,07 мл/мин, а при расширении сосудов снижается до 2,84-2,88 мл/мин. Таким образом, при генерализованном расширении сосудов поток через сосуды, эффективно представляющие собой организм, по сравнению со случаем отсутствия расширения сосудов увеличивается примерно на 2 мл/мин. Это происходит за счет повышения заполняемости кровью капилляров тканей организма, при этом поток через ткани рук и головного мозга соответственно уменьшается.

Теперь рассмотрим случай расширения сосудов организма, и сравним значения давлений и потоков через ткани рук, полученные при использовании двух моделей – без учета нейрорегуляции и с учетом нейрорегуляции. Как отмечалось выше в данном параграфе, при генерализованном расширении сосудов организма среднее давление $p_{ср\text{ед}}$ в ВСА1 уменьшается по сравнению с заданным давлением $p_{бар}$. Как следствие, при учете нейрорегуляции в руках сосуды рук повышают свой тонус, а заполняемость тканей рук кровью уменьшается. Поэтому при учете нейрорегуляции давление на тканях рук должно повыситься, а поток через ткани рук – уменьшиться по сравнению со случаем, когда учет нейрорегуляции не производится. Некоторое увеличение давления в сосудах рук и

уменьшение потока через ткани рук и наблюдается в произведенных расчетах – в модели с учетом нейрорегуляции в ткани левой руки среднее давление равно 37 мм рт.ст., а поток – 2,84 мл/мин, тогда как в модели без учета нейрорегуляции рассматриваемое среднее давление равно 36 мм рт.ст., а поток - 2,88 мл/мин.

Литература

1. М.В. Абакумов, К.В. Гаврилюк, Н.Б. Есикова, В.Б. Кошелев, А.В. Лукшин, С.И. Мухин, Н.В. Соснин, В.Ф. Тишкин, А.П. Фаворский. Математическая модель гемодинамики сердечно-сосудистой системы. Дифференциальные уравнения. 1997. Т.33, №7, с.892-898.
2. М.В. Абакумов, И.В. Ашметков, Н.Б. Есикова, В.Б. Кошелев, С.И. Мухин, Н.В. Соснин, В.Ф. Тишкин, А.П. Фаворский, А.Б. Хруленко. Методика математического моделирования сердечно-сосудистой системы. Математическое моделирование. 2000. Т.12, №2, с.106-117.
3. В.А. Лукшин, С.И. Мухин, Т.В. Соколова, Н.В. Соснин, А.П. Фаворский. Математическая модель гидродинамики церебрального кровообращения. Препринт. – М.: МАКС Пресс, 2001, с.18.
4. А.Я. Буничева, С.И. Мухин, Н.В. Соснин, А.П. Фаворский, А.Б. Хруленко. Математическое моделирование некоторых прикладных задач гемодинамики. Сборник: Прикладная математика и информатика. №9. 2001. М., МАКС Пресс,
5. В.А. Лукшин, С.И. Мухин, Т.В. Соколова, Н.В. Соснин, А.П. Фаворский. Математическая модель гемодинамики с учетом ауторегуляции. Препринт. М., МАКС Пресс, 2002, с.23.
6. В.А. Лукшин, С.И. Мухин, Т.В. Соколова, Н.В. Соснин, А.П. Фаворский. Математическое моделирование церебральной гемодинамики в квазипериодическом режиме. Препринт. М., МАКС Пресс, 2003, с.20.
7. Лелюк В.Г., Лелюк С.Э. Ультразвуковая ангиология, М: Реальное Время, 1999, 286 с.
8. Р. Шмидт, Г. Тевс. Физиология человека, т.2 М: Мир, 1996г, 313 с.
9. Сборник под редакцией А.Ф.Блюгера, А.Д. Валтнерис. Кровообращение мозга и свойства крупных артерий в норме и патологии, Рига, 1976.
10. М.Р. Сапин, Г.Л. Билич. Анатомия человека, кн.2, М:ОНИКС: Альянс–В, 1999г, 432с.
11. М.В.Абакумов, Н.Б.Есикова, С.И.Мухин, Н.В.Соснин, В.Ф.Тишкин, А.П.Фаворский. Разностная схема решения задач гемодинамики на графе. Препринт: М.:МГУ, 1998.

12. “Фундаментальная и клиническая физиология”. Под ред. А.Г.Камкина и А.А.Каменского. М: Издательский центр “Академия”, 2004.
13. О.С. Тарасова. “Пуринерический компонент симпатической регуляции системного артериального давления”. Автореферат диссертации на соискание ученой степени доктора биологических наук (специальность 03.00.13 - физиология). Отпечатано в ООО “Соцветие красок”. Москва, 2005.
14. Tom A.Kuusela, Timo J.Kaila, Mika Kahonen. “Fine structure of the low-frequency spectra of heart rate and blood pressure”. BMC Physiology 2003, 3:11. Доступна по адресу: <http://www.biomedcentral.com/1472-6793/3/11>.
15. “База знаний по биологии человека. Физиология” ИМГ РАН. Александров А.А., отдел биоинформатики. Доступна по адресу: <http://www.obi.img.ras.ru/humbio>.