

УДК: 51–76; 612.178.5; 612.213

Роль эластичности кровеносных сосудов в формировании высокоамплитудных колебаний кровотока на частоте 0.1 Гц

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

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

Аннотация. Методом математического моделирования исследовались колебания скорости кровотока в сердечно-сосудистой системе человека. Показано, что при изменении циклической частоты работы насоса в диапазоне от 0.01 до 2 Гц амплитуды колебаний давлений и объемных скоростей кровотока формируют частотно-зависимые куполообразные кривые с пиком в районе 0.1 Гц. Выявлена сильная зависимость величины пика и его положения на оси частот от коэффициентов эластичности сосудов. Увеличение эластичности значительно снижает величину пика и сдвигает его в область более низких частот. Показано, что для всех рассматриваемых частот сердечных сокращений в различных участках сосудистого русла колебания давлений и объемных скоростей кровотока имеют постоянный сдвиг фаз, в формировании которого эластичность играет ключевую роль.

Ключевые слова: математическое моделирование, сердечно-сосудистая система, микроциркуляторное русло, колебания скорости кровотока и давления.

ВВЕДЕНИЕ

Сердечно-сосудистая система (ССС) человека представляет собой сложную биоинженерную конструкцию. Она является базовым элементом человеческого организма, необходимым для его жизнедеятельности, поскольку одной из ее важнейших функций является доставка к органам и тканям кислорода и питательных веществ и вывод продуктов метаболизма. ССС состоит из замкнутой системы сообщающихся сосудов (сосудистого русла) и 4-х камерного сердца, выполняющего насосную функцию. Сосудистое русло разделено на два круга кровообращения: большой – системный, – и малый – пульмональный. Первый предназначен для доставки крови в органы и ткани всего организма, второй обеспечивает газообмен между кровью и воздухом через легкие. Сосудистое русло включает в себя сосуды разного калибра, начиная от крупных сосудов (аорта, артерии, вены) и заканчивая малыми сосудами и микрососудами (артериолы, капилляры, веноулы), формирующими микрососудистую сеть, или микрососудистое русло. Основной особенностью движения крови по сердечно-сосудистому руслу является его колебательный режим. При этом колебания скорости кровотока носят поличастотный характер [1]. В настоящее время принято выделять несколько частотных диапазонов, формирующих колебательную кинетику течения крови. Известно, что формирование колебаний с характерными частотами обусловлено различными ритмическими физиологическими процессами в организме, в частности, сердечными сокращениями [2, 3], движениями грудной клетки в процессе дыхания [4, 5], миогенной активностью гладкомышечных клеток стенок сосудов [6],

* grin_aa@mail.ru

механизмами нейрогенной природы [7] и сосудодвигательной активностью эндотелия сосудов [3, 8–10].

Важной гемодинамической характеристикой сосудов является их эластичность, которая сильно варьирует в зависимости от типа и размера сосуда. Эластичность сосудов приводит к тому, что поток крови избавляется от высокоамплитудных колебаний, формируемых сердечным выбросом. Колебания скорости кровотока являются неотъемлемым и важным гемодинамическим показателем, который наряду с давлением характеризует состояние сердечно-сосудистой системы. Особенно важным это становится для микроциркуляторного русла, где они отражают адаптацию к потребности в перфузии тканей кровью при постоянно меняющихся условиях гемодинамики [11]. Скорость поступательного движения эритроцитов и изменения внутрикапиллярного давления являются определяющими в процессах трансапиллярного обмена, включающих, в том числе, и модуляцию эластичности стенок капилляров [12].

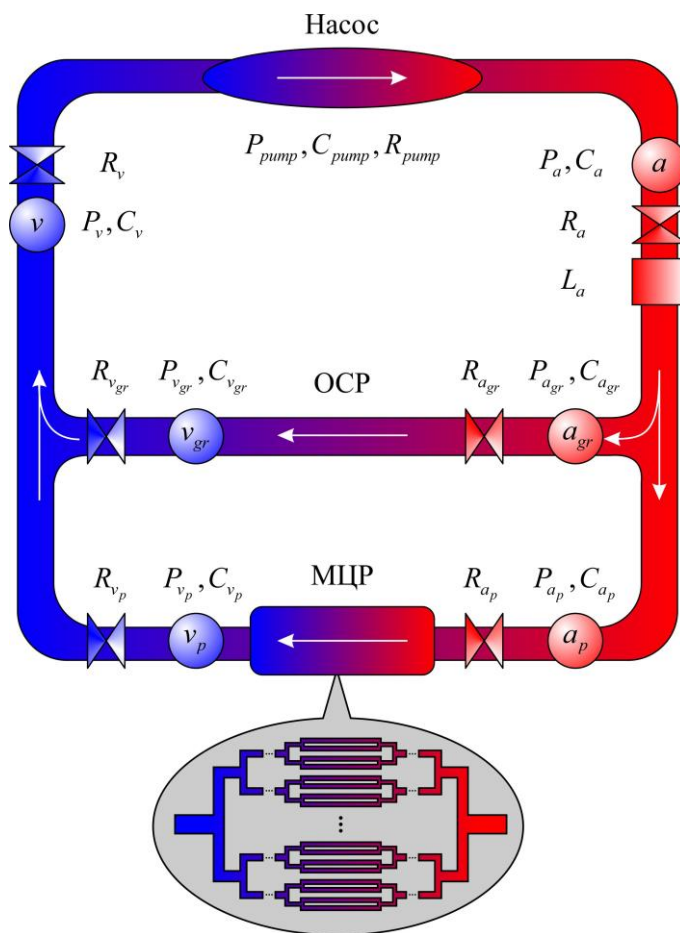
Известно, что мышечные волокна входят в состав стенок практически всех сосудов, как крупных, так и сосудов микроциркуляторного русла, за исключением капилляров. Этот факт отражен и в колебательной кинетике кровотока, где принято считать, что частотная составляющая с центральной частотой 0.1 Гц в области 0.056–0.145 Гц обусловлена процессами миогенной природы [3]. Очевидно, что эластичность сосудов также во многом определяется процессами миогенной природы.

Спектральная составляющая колебаний на частотах, близких к частоте 0.1 Гц, является одним из основных показателей состояния ССС. Эти колебания присутствуют в вариабельности сердечного ритма [13, 14], в изменениях давления (волны Майера) [14] и в динамике кровотока [15, 16]. Составляющая колебаний кровотока или давлений на этой частоте является чувствительной к различным по природе воздействиям на организм человека [17, 18].

Все эти факты указывают на особенную значимость 0.1 Гц колебаний в функционировании ССС. Несмотря на имеющиеся многочисленные экспериментальные доказательства, подтверждающие основные гипотезы происхождения этих колебаний – центрогенную теорию и механизм обратной барорефлекторной петли [19–21], споры об их природе продолжаются до сих пор. Особенно остро этот вопрос стоит в исследовании процессов синхронизации, среди которых можно выделить синхронизацию колебаний показателей микроциркуляции на различных участках кожи [22, 23] и синхронизацию колебаний различных параметров ССС, например, давления крови и вариабельности сердечного ритма [24], или давления крови, вариабельности сердечного ритма и респираторного ритма [25], или давления крови и показателя периферической микроциркуляции [26].

Мы предполагаем, что широкая распространенность 0.1 Гц колебаний в ССС связана не только с особенностями процессов автономной регуляции, но, в первую очередь, со структурными и гидродинамическими свойствами самого сердечно-сосудистого русла. В частности, параметры эластичности сосудов и их особое расположение в большом круге кровообращения могут быть основной предпосылкой к формированию колебаний скорости кровотока с частотами близкими к 0.1 Гц. Проверке этой гипотезы с помощью методов математического моделирования и посвящена данная работа.

В данной работе исследование колебаний кровотока будем проводить на упрощенной схеме ССС, состоящей только из большого круга кровообращения, и включающей следующие основные элементы (рис. 1): однокамерный насос (сердце), артерию, периферическую артерию, микрососудистое русло, периферическую вену, вену и обобщенный сосудистый резервуар (ОСР). Последний представляет собой все сосуды внутриорганный, внеорганный и периферического кровотока, которые не рассматриваются по отдельности и не описываются явно. Будем описывать временную эволюцию основных гидродинамических характеристик системой обыкновенных дифференциальных уравнений, то есть, не учитывая их зависимость от пространственных координат. Такого типа модели называются моделями с сосредоточенными параметрами.



Однокамерный насос, имитирующий работу сердечного желудочка, представим в виде эластичного резервуара с двумя клапанами – впускным и выпускным. Будем

считать, что оба клапана имеют только два состояния – открытое и закрытое. Открытое состояние соответствует ненулевому потоку крови, тогда как в закрытом состоянии поток крови всегда равен нулю. Впускной клапан, регулирующий входящий поток крови из вены в насос, открывается, когда давление крови внутри насоса ниже давления крови в вене, в противном случае клапан закрыт. Выпускной клапан, регулирующий выходящий поток крови из насоса в артерию, открывается, когда давление крови в насосе превысит давление крови в артерии, в противном случае клапан закрыт. Будем считать, что переход клапанов из открытого состояния в закрытое и наоборот происходит мгновенно. Сократительную работу насоса будем описывать по аналогии с сократительной активностью сердечного желудочка, когда эластичность его стенок изменяется со временем при сокращении и расслаблении. Будем задавать изменение эластичности стенок насоса со временем выражением:

$$C_{pump}(t) = \frac{C_{pump_max}}{1 + \frac{1}{2}(A-1)(1 + \sin(2\pi f \cdot t))}, \quad (1)$$

где C_{pump_max} – максимальная эластичность насоса в фазу диастолы (расслабления), A – величина, определяющая число раз, в которое максимальная эластичность уменьшится в фазу систолы (сокращения), f – частота сердечных сокращений (частота насоса).

Изменение давления крови в каждом из сосудов рассматриваемого сердечно-сосудистого русла будем определять через изменение объема крови по закону Пуазейля, описывающего движение жидкости через упругий резервуар, стенки которого имеют некоторую заданную эластичность. Так, для давления крови в насосе имеем:

$$P_{pump}(t) = \frac{1}{C_{pump}(t)}(V_{pump}(t) - V_{u,pump}), \quad (2)$$

где $V_{pump}(t)$ – объем крови в насосе в момент времени t , а $V_{u,pump}$ – невозмущенный объем насоса. Определим объем крови в насосе из условия, что полный объем крови в CCC V_{total} сохраняется.

$$V_{pump}(t) = V_{total} - \sum_i V_i(t), \quad i = a, a_{gr}, a_p, a_{mv}, v_{mv}, v_p, v_{gr}, v, \quad (3)$$

Далее, следуя схеме на рис. 1, кровь из насоса, после сокращения, изгоняется в артерию. Пусть объемная скорость кровотока исходящего из насоса и входящего в артерию будет $Q_{o,pump}$, а объемная скорость кровотока исходящего из артерии – Q_a .

Тогда для давления крови $P_a(t)$ и объема крови $V_a(t)$ в артерии можно записать:

$$P_a(t) = \frac{1}{C_a}(V_a(t) - V_{u,a}), \quad \frac{dV_a(t)}{dt} = Q_{o,pump}(t) - Q_a(t), \quad (4)$$

где объемная скорость кровотока, исходящего из насоса, задаётся выражением:

$$Q_{o,pump}(t) = \begin{cases} \frac{P_{pump}(t) - P_a(t)}{R_{pump}}, & P_{pump} > P_a, \\ 0, & \text{иначе,} \end{cases} \quad (5)$$

а динамика Q_a описывается уравнением:

$$\frac{dQ_a(t)}{dt} = \frac{1}{L_a} (P_a - P_{a_p} - R_a Q_a). \quad (6)$$

Условимся, что здесь и в дальнейшем параметр $V_{u,i}$ будет описывать невозмущенный объем, R_i – эффективное гидродинамическое сопротивление, а C_i – эластичность i -го сосуда ($i = pump, a, a_{gr}, a_p, a_{mv}, v_{mv}, v_p, v_{gr}, v$). При этом будем считать, что параметр R_i постоянен и не зависит от изменения объема i -го сосуда.

Заметим, что в формуле (5) была учтена работа выпускного клапана, который открывается, когда давление крови в насосе превышает давление крови в артерии, в противном случае, $Q_{o,pump} = 0$. Таким образом, поток крови из насоса в артерию всегда либо положительный, либо равен нулю. Здесь мы пренебрегаем существованием отрицательного тока крови в левый желудочек сердца из аорты после выброса, который связан с конечным временем закрытия клапана [27]. В уравнении (6), при описании изменения объемной скорости исходящего из артерии потока крови, была учтена его инерционность, определяемая коэффициентом инерции L_a . Учет инерционности потока крови, исходящего из артерии, обусловлен предположением о том, что из-за быстрого выброса крови из насоса поток способен какое-то время двигаться по инерции при нулевом градиенте давления, или даже против него. Аналогичный подход к описанию динамики артериального потока крови используют и в других работах [28, 29]. При этом считается, что в остальных сосудах из-за демпфирующего действия эластичных стенок сосудов инерционностью потока крови можно пренебречь, то есть можно считать, что объемная скорость кровотока сразу (мгновенно) становится равной величине, которая пропорциональна градиенту давления в данный момент времени

$$Q_i^{in}(t) = \frac{P_{i-1}(t) - P_i(t)}{R_{i-1}}, \quad Q_i^{out}(t) = \frac{P_i(t) - P_{i+1}(t)}{R_i},$$

где $Q_i^{in}(t)$ – входящий поток крови в i -й сосуд, а $Q_i^{out}(t)$ – выходящий поток крови из i -го сосуда в момент времени t .

После основной артерии кровоток разделяется на два потока. Один поток течет в артериальную часть ОСР, а другой в периферическую артерию (см. рис. 1). Очевидно, что давления крови в артериальной части ОСР $P_{a_{gr}}$ и в периферической артерии P_{a_p} будут одинаковыми из-за сообщения сосудов в точке ветвления: $P_{a_{gr}} = P_{a_p}$. Запишем уравнения для $P_{a_p}(t)$ и общего объема крови для периферической артерии и артериальной части ОСР $V_{a_{p,gr}}(t)$:

$$P_{a_p}(t) = \frac{1}{C_{a_p} + C_{a_{gr}}} (V_{a_{p,gr}}(t) - V_{u,a_p} - V_{u,a_{gr}}), \quad \frac{dV_{a_{p,gr}}(t)}{dt} = Q_a - \frac{P_{a_p} - P_{a_{mv}}^1}{R_{a_p}} - \frac{P_{a_p} - P_{v_{gr}}}{R_{a_{gr}}}. \quad (7)$$

При этом объем крови в периферической артерии $V_{a_p}(t) = C_{a_p} P_{a_p}(t) + V_{u,a_p}$, а в артериальной части ОСР $V_{a_{gr}}(t) = C_{a_{gr}} P_{a_{gr}}(t) + V_{u,a_{gr}}$. Заметим, что P_{a_p} зависит от суммарной эластичности стенок сосудов периферической артерии и артериальной части ОСР, что также является результатом сообщения этих сосудов в точке ветвления. Здесь $P_{v_{gr}}$ – давление крови в венозной части ОСР, а $P_{a_{mv}}^1$ – давление крови в артериальной части микроциркуляторного русла на первом уровне ветвления.

Для описания микроциркуляторного русла воспользуемся простым подходом. Будем считать, что ответвление от основного сосуда более мелких сосудов происходит по принципу 1 в 2 (бифуркация). Это согласуется с общими представлениями о ветвлении сосудов в сосудистом русле (не только микроциркуляторном), где в узле ветвления, как правило, сообщается три сосуда – 1 входящий и 2 выходящих или, наоборот, 2 входящих и 1 выходящий [30]. Ясно, что количество микрососудов N_k на k -ом уровне ветвления (рис. 2) определяется формулой:

$$N_k = 2^{k-1}, \quad k = 1, \dots, n. \quad (8)$$

$$\begin{array}{cccccccc} 1 & 1 \cdot 2 & 1 \cdot 2 \cdot 2 & 1 \cdot 2 \cdot 2 \cdot 2 & 1 \cdot 2 \cdot 2 \cdot 2 \cdot 2 & \dots & 2^{n-1} \\ 1 & 2 & 3 & 4 & 5 & \dots & n \end{array}$$

Рис. 2. Количество микрососудов (верхний ряд) на соответствующем уровне ветвления (нижний ряд).

Для упрощения рассмотрения будем предполагать, что на произвольном уровне ветвления микроциркуляторного русла значения невозмущенных объемов $V_{u,j}^i$ и значения сопротивлений R_j^i для сосудов выбранного уровня одинаковы и зависят только от номера уровня ветвления i , а значения коэффициентов эластичности C_j одинаковы для всех уровней ветвления и отличаются только для артериолярной и веноулярной частей микроциркуляторного русла. Тогда системы уравнений для артериолярных и веноулярных микрососудов будут иметь вид:

$$\begin{aligned} P_{a_{mv}}^1(t) &= \frac{1}{C_{a_{mv}}} (V_{a_{mv}}^1(t) - V_{u,a_{mv}}^1), & \frac{dV_{a_{mv}}^1(t)}{dt} &= \frac{P_{a_p} - P_{a_{mv}}^1}{R_{a_p}} - 2 \frac{P_{a_{mv}}^1 - P_{a_{mv}}^2}{R_{a_{mv}}^1}, \\ P_{a_{mv}}^2(t) &= \frac{1}{C_{a_{mv}}} (V_{a_{mv}}^2(t) - V_{u,a_{mv}}^2), & \frac{dV_{a_{mv}}^2(t)}{dt} &= \frac{P_{a_{mv}}^1 - P_{a_{mv}}^2}{R_{a_{mv}}^1} - 2 \frac{P_{a_{mv}}^2 - P_{a_{mv}}^3}{R_{a_{mv}}^2}, \end{aligned} \quad (9)$$

...

$$\begin{aligned} P_{a_{mv}}^n(t) &= \frac{1}{C_{a_{mv}}} (V_{a_{mv}}^n(t) - V_{u,a_{mv}}^n), & \frac{dV_{a_{mv}}^n(t)}{dt} &= \frac{P_{a_{mv}}^{n-1} - P_{a_{mv}}^n}{R_{a_{mv}}^{n-1}} - 2 \frac{P_{a_{mv}}^n - P_{v_{mv}}^n}{R_{a_{mv}}^n}, \\ P_{v_{mv}}^n(t) &= \frac{1}{C_{v_{mv}}} (V_{v_{mv}}^n(t) - V_{u,v_{mv}}^n), & \frac{dV_{v_{mv}}^n(t)}{dt} &= \frac{P_{a_{mv}}^n - P_{v_{mv}}^n}{R_{a_{mv}}^n} - \frac{P_{v_{mv}}^n - P_{v_{mv}}^{n-1}}{R_{v_{mv}}^n}, \\ P_{v_{mv}}^{n-1}(t) &= \frac{1}{C_{v_{mv}}} (V_{v_{mv}}^{n-1}(t) - V_{u,v_{mv}}^{n-1}), & \frac{dV_{v_{mv}}^{n-1}(t)}{dt} &= 2 \frac{P_{v_{mv}}^n - P_{v_{mv}}^{n-1}}{R_{v_{mv}}^n} - \frac{P_{v_{mv}}^{n-1} - P_{v_{mv}}^{n-2}}{R_{v_{mv}}^{n-1}}, \end{aligned} \quad (10)$$

...

$$P_{v_{mv}}^1(t) = \frac{1}{C_{v_{mv}}} (V_{v_{mv}}^1(t) - V_{u,v_{mv}}^1), \quad \frac{dV_{v_{mv}}^1(t)}{dt} = 2 \frac{P_{v_{mv}}^2 - P_{v_{mv}}^1}{R_{v_{mv}}^2} - \frac{P_{v_{mv}}^1 - P_{v_p}}{R_{v_{mv}}^1}.$$

Здесь верхний индекс соответствует номеру уровня ветвления, а нижний определяет артериолярную или веноулярную части микрососудистого русла.

Заметим, что системы (9) и (10) написаны для одиночных сосудов соответствующих уровней. Поэтому для вычисления интегральных характеристик отдельных уровней, например, объема крови на заданном уровне или объемной скорости кровотока,

протекающего через целый уровень, необходимо умножать соответствующий параметр для одиночного сосуда на N_k (см. (8)).

Определим зависимость радиуса и длины микрососудов от уровня ветвления. Пусть радиус сосудов микрососудистого русла, начиная от артериол и до мелких капилляров, уменьшается линейно. Аналогичную зависимость рассмотрим и в сторону увеличения радиуса от капилляров до венул в веноулярной части русла. Для длин сосудов также будем рассматривать линейные зависимости. Тогда для сопротивлений, используя формулу Пуазейля, можно записать:

$$R_{a_{mv}}^i = \alpha \frac{L_{a_{mv}}^1 + (L_{a_{mv}}^n - L_{a_{mv}}^1) \frac{i-1}{n-1}}{\left(r_{a_{mv}}^1 + (r_{a_{mv}}^n - r_{a_{mv}}^1) \frac{i-1}{n-1}\right)^4}, \quad R_{v_{mv}}^i = \alpha \frac{L_{v_{mv}}^1 + (L_{v_{mv}}^n - L_{v_{mv}}^1) \frac{i-1}{n-1}}{\left(r_{v_{mv}}^1 + (r_{v_{mv}}^n - r_{v_{mv}}^1) \frac{i-1}{n-1}\right)^4}, \quad i=1, \dots, n. \quad (11)$$

Здесь α – произвольный параметр, связанный с вязкостью крови, а L^1, L^n и r^1, r^n – длины и радиусы на 1-ом и n -ом уровнях ветвлений микрососудистого русла.

Запишем уравнения, определяющие кровоток в периферической вене $P_{v_p}(t), V_{v_p}(t)$, венозной части ОСР $P_{v_{gr}}(t), V_{v_{gr}}(t)$ и в вене $P_v(t), V_v(t)$.

$$P_{v_p}(t) = \frac{1}{C_{v_p}}(V_{v_p}(t) - V_{u,v_p}), \quad \frac{dV_{v_p}(t)}{dt} = 2 \frac{P_{v_{mv}}^1 - P_{v_p}}{R_{v_{mv}}^1} - \frac{P_{v_p} - P_v}{R_{v_p}}, \quad (12)$$

$$P_{v_{gr}}(t) = \frac{1}{C_{v_{gr}}}(V_{v_{gr}}(t) - V_{u,v_{gr}}), \quad \frac{dV_{v_{gr}}(t)}{dt} = \frac{P_{a_p} - P_{v_{gr}}}{R_{a_{gr}}} - \frac{P_{v_{gr}} - P_v}{R_{v_{gr}}}, \quad (13)$$

$$P_v(t) = \frac{1}{C_v}(V_v - V_{u,v}), \quad \frac{dV_v(t)}{dt} = \begin{cases} \frac{P_{v_p} - P_v}{R_{v_p}} + \frac{P_{v_{gr}} - P_v}{R_{v_{gr}}} - \frac{P_v - P_{pump}}{R_v}, & P_v > P_{pump}, \\ \frac{P_{v_p} - P_v}{R_{v_p}} + \frac{P_{v_{gr}} - P_v}{R_{v_{gr}}}, & \text{иначе.} \end{cases} \quad (14)$$

В (14) учтена работа впускного клапана, регулирующего движение потока крови из вены в насос. Видно, что при условии, когда давление крови в вене P_v превышает давление крови в насосе P_{pump} , в dV_v/dt появляется дополнительное слагаемое, описывающее поток крови из вены в насос. Во всех остальных случаях это слагаемое равно нулю.

Подбор параметров модели

Параметры модели подбирались таким образом, чтобы при нормальной частоте сердечных сокращений, равной 1.2 Гц (≈ 70 уд./мин) средние значения давлений и средние значения объемов крови в сосудах приблизительно совпадали с физиологическими (табл. 1).

По разным источникам известно, что число уровней ветвления артериол в микроциркуляторном русле у млекопитающих сильно варьирует в разных органах. В частности, у собак число уровней ветвления (количество генераций) сосудов от аорты до коронарных капилляров соответствует 28 [31]. Учитывая домикрциркуляторное ветвление, мы использовали значение 10, что соответствует 20-ти уравнениям, по 10 уравнений на артериальную и веноулярную части.

Таблица 1. Средние значения давлений и средние значения объемов крови в сосудах. Экспериментальные физиологические данные взяты из [32]

Сосуд	Давление (мм. рт. ст.)		Объем (мл)		
	Физ. норма	Модель	Физ. норма	Сумма	Модель
Аорта	100 – 120	109	30	90	101
Магистральные артерии	100 – 120		60		
Ветвящиеся артерии	80 – 90	86	50	75	75
Терминальные артерии	80 – 90		25		
Артериолы	40 – 60	18	25	195	200
Капилляры	15 – 25		60		
Венулы	12 – 18		110		
Терминальные вены	10 – 12	10	130	400	403
Ветвящиеся вены	5 – 8		270		
Венозные коллекторы	3 – 5	3	220	320	324
Полые вены	1 – 3		100		

МЕТОД

Численный анализ системы уравнений (1)–(14) проводился в модуле Simulink программного пакета Matlab версии R2013b с использованием алгоритма численного решения обыкновенных дифференциальных уравнений Dormand–Prince с переменным шагом интегрирования. Параметры модели, использованные при численном анализе уравнений, приведены в таблице 2, при этом начальные значения всех динамических переменных, характеризующих гидродинамическое состояние ССС, выбирались равными 0.

В результате численного решения системы уравнений (1)–(14) получали временную эволюцию следующих гидродинамических характеристик кровотока: 1) для крупных сосудов – $P_i(t)$, $V_i(t)$ и $Q_i(t)$ – давления крови, объема крови и объемной скорости кровотока соответственно ($i = \text{pump}, a, a_{gr}, a_p, v_p, v_{gr}, v$), и 2) для микроциркуляторного русла – $P_j^k(t)$, $V_j^k(t)$ и $Q_j^k(t)$ – давления крови, объема крови и объемной скорости кровотока на каждом уровне ветвления $k = 1, \dots, 10$ ($j = a_{mv}, v_{mv}$). Из вычисляемых величин для анализа выбирались не все, а только давление крови и объемная скорость выходящего кровотока для следующих сосудов: 1) артерии (a), 2) периферической артерии (a_p), 3) артериолярного капилляра (одиночный сосуд с артериолярной стороны (a_{mv}) микроциркуляторного русла на 10-ом уровне ветвления), 4) периферической вены (v_p), 5) вены (v).

Сохранение в файл выбранных для анализа гидродинамических характеристик ССС происходило через некоторое время после запуска симуляции модели. Это время обусловлено выходом средних значений динамических переменных модели на стационарный режим при заданных и неизменных параметрах модели. Сохранение

значений в файл происходило в течении 300 с модельного времени, после чего симуляция модели останавливалась.

При проведении численных экспериментов по выявлению зависимости гидродинамических характеристик сердечно-сосудистого русла от частоты насоса выбирались следующие значения частот: $f = 0.01, 0.033, 0.1, 0.33, 1.2, 2$ Гц. При этом для различных частот значения других параметров модели были одинаковыми и не изменялись.

Таблица 2. Параметры модели

Параметр	Значение	Ед. изм.	Параметр	Значение	Ед. изм.
Насос			Артерия		
C_{pump_max}	60	мл/(мм рт. ст.)	C_a	0.6	мл/(мм рт. ст.)
A	300		$V_{u,a}$	35	мл
$V_{u,pump}$	50	мл	R_a	0.35	(мм рт. ст.)с/мл
V_{total}	4400	мл	L_a	2.2×10^{-4}	(мм рт. ст.)с ² /мл
R_{pump}	1	(мм рт. ст.)с/мл	Артериальная часть микроциркуляторного русла		
Периферическая артерия и артериальная часть ОСР			C_{amv}	2.08×10^{-3}	мл/(мм рт. ст.)
C_{ap}	0.52	мл/(мм рт. ст.)	L_{amv}^1	0.4	см
C_{agr}	0.27	мл/(мм рт. ст.)	L_{amv}^{10}	0.1	см
$V_{u,ap}$	30	мл	r_{amv}^1	1.5×10^{-3}	см
$V_{u,agr}$	50	мл	r_{amv}^{10}	3×10^{-4}	см
R_{ap}	0.29	(мм рт. ст.)с/мл	α	8.59×10^{-23}	(мм рт. ст.)с
R_{agr}	1.2	(мм рт. ст.)с/мл	Периферическая вена и венозная часть ОСР		
Венулярная часть микроциркуляторного русла			C_{vp}	41	мл/(мм рт. ст.)
C_{vmv}	6.62×10^{-3}	мл/(мм рт. ст.)	C_{vgr}	210	мл/(мм рт. ст.)
L_{vmv}^1	0.4	см	$V_{u,vp}$	10	мл
L_{vmv}^{10}	0.1	см	$V_{u,vgr}$	274.4	мл
r_{vmv}^1	5×10^{-3}	см	R_{vp}	1.01	(мм рт. ст.)с/мл
r_{vmv}^{10}	4×10^{-4}	см	R_{vgr}	0.17	(мм рт. ст.)с/мл
Вена					
C_v	85	мл/(мм рт. ст.)			
$V_{u,v}$	50	мл			
R_v	1×10^{-3}	(мм рт. ст.)с/мл			

При проведении численных экспериментов по выявлению зависимости гидродинамических характеристик сердечно-сосудистого русла от частоты насоса и от степени эластичности сосудов использовался дополнительный безразмерный параметр – множитель эластичности K_C , который принимал следующие значения: $K_C = 0.2, 1, 5$. В каждом эксперименте коэффициенты эластичности всех сосудов

сердечно-сосудистого русла, кроме насоса, умножались на K_C , после чего проводились расчеты для различных частот, значения которых указаны выше.

Для определения величины размаха изменения амплитуд колебаний давлений и объемных скоростей кровотока от K_C использовалась формула:

$$\Delta A_i = \max(A_i) - \min(A_i), \quad i = P_\alpha, Q_\alpha, \quad \alpha = a, a_p, a_{mv}, v_p, v. \quad (15)$$

Для вычисления разности фаз между колебаниями давлений крови и колебаниями объемных скоростей выходящего кровотока использовался метод вейвлет когерентности, включенный в программный пакет Matlab.

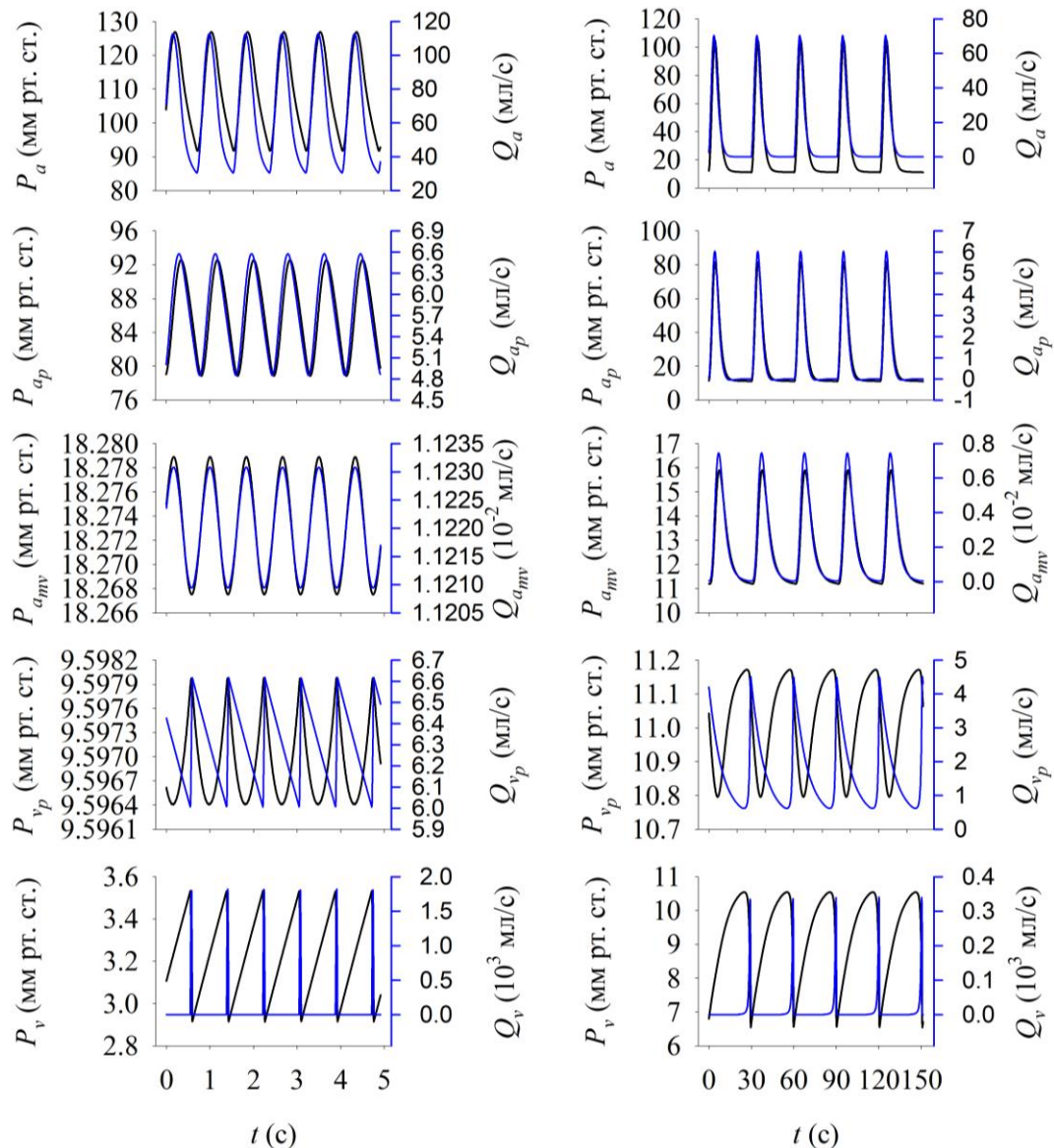


Рис. 3. Зависимости давлений (черная линия) в артерии (P_a), в периферической артерии (P_{a_p}), в капиллярах на 10-м уровне ветвления ($P_{a_{mv}}$), в периферической вене (P_{v_p}), в вене (P_v) и объемных скоростей кровотока (синяя линия), выходящего из артерии (Q_a), из периферической артерии (Q_{a_p}), из одиночного капилляра на 10-м уровне ветвления ($Q_{a_{mv}}$), из периферической вены (Q_{v_p}), из вены (Q_v) от времени (t), для частот насоса 1.2 Гц (слева) и 0.033 Гц (справа).

РЕЗУЛЬТАТЫ

На рисунке 3 представлены кривые, которые демонстрируют колебательную кинетику анализируемых гидродинамических параметров модели, таких как давление крови и объемные скорости исходящего кровотока для различных сосудов сердечно-сосудистого русла для двух частот насоса: $f = 1.2$ Гц (левый столбец) и $f = 0.033$ Гц (правый столбец). Видно, что как для частоты 1.2 Гц, так и для частоты 0.033 Гц формы кривых давлений крови и объемных скоростей кровотока хорошо совпадают друг с другом для артериальной части сердечно-сосудистого русла, в то время как для венозной части их различия очевидны.

Аналогичная картина наблюдается и для других рассматриваемых частот насоса. Кроме того, можно видеть, что в артериальной части сердечно-сосудистого русла фазы колебаний давления (ϕ_P) и потока (ϕ_Q) близки друг к другу, а в венозной части заметно различаются. Для артерии и периферической артерии средние сдвиги фаз по всем частотам составляют приблизительно 0.3 и 0.2 рад. соответственно, а для периферической вены и вены – -1.8 и -1.7 рад. Это показывает, что различия в колебательной кинетике артериальной и венозной частей, по-видимому, связаны с сильным различием коэффициентов эластичности и, возможно, гидродинамических сопротивлений, которые могут различаться на порядки величин (табл. 2).

На рисунке 4 показано формирование сдвига фаз при частоте насоса 1.2 Гц в веноулярной части микроциркуляторного русла, где эластичность сосудов приблизительно в 3 раз выше чем в артериолярной части, но при этом зависимость от уровней ветвления, как и в артериолярной части, отсутствует.

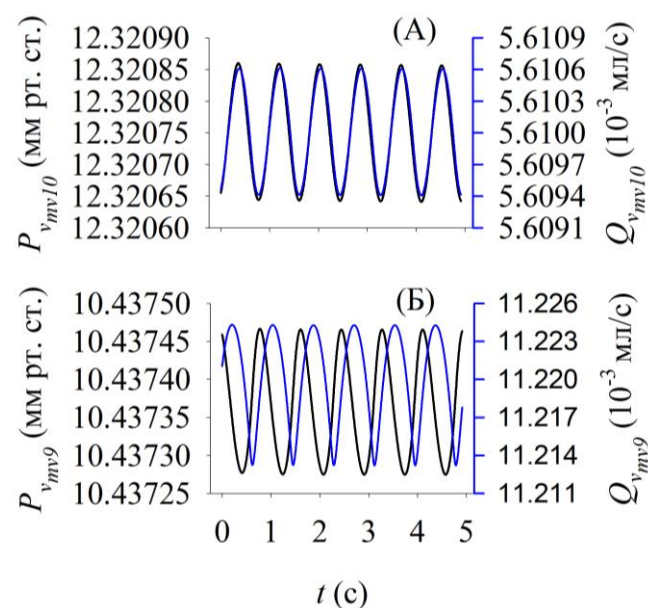


Рис. 4. Сдвиг фаз колебаний давлений крови и объемной скорости исходящего кровотока в веноулярной части микроциркуляторного русла при переходе от 10-го (А) к 9-му (Б) уровню ветвления

Видно, что на 10-ом уровне ветвления (рис. 4(А)) колебания давления и выходящего потока имеют небольшой сдвиг фаз ($\Delta\phi_{vmv}^{10} \approx -0.23$ рад.) при отношении сопротивлений $R_{a_{mv}}^{10}/R_{v_{mv}}^{10} \approx 3$. При переходе к 9-му уровню ветвления отношение сопротивлений составляет $R_{v_{mv}}^{10}/R_{v_{mv}}^9 \approx 20$ и в результате, при заданной эластичности, наблюдается хорошо выраженный сдвиг фаз: $\Delta\phi_{vmv}^9 \approx -1.46$ рад. (рис. 4(Б)).

В целом, рисунки 3 и 4 показывают, что эластичность сосудов играет ключевую роль в формировании сдвига фаз колебаний давлений и потоков. Например, в артериальной части сосудистого русла, где эластичность сосудов низка по сравнению с сосудами венозной части, усредненная по частотам разность фаз для периферической артерии $\Delta\phi_{a_p} \approx 0.23$ рад., а для артериолярной части капилляра, где эластичность много меньше ($C_{a_p}/C_{a_{mv}} \approx 250$), $\Delta\phi_{a_{mv}} \approx 0.08$ рад., хотя сопротивление капилляра при этом приблизительно на 4 порядка выше, чем в периферической артерии. В тоже время, в периферической вене эластичность приблизительно в 79 раз выше, чем в периферической артерии, что приводит к большому сдвигу фаз: $\Delta\phi_{a_p} \approx -1.8$ рад., а сопротивление отличается всего в 3 раза.

На рисунке 5 показаны зависимости амплитудных характеристик давления крови и объемной скорости выходящего кровотока от частоты насоса. Видно, что как для амплитуд колебаний давлений (рис. 5(А)), так и для амплитуд колебаний объемной скорости кровотока (рис. 5(Б)) наблюдается хорошо выраженный пик в районе частоты 0.1 Гц, по крайней мере, для сосудов артериальной части сердечно-сосудистого русла.

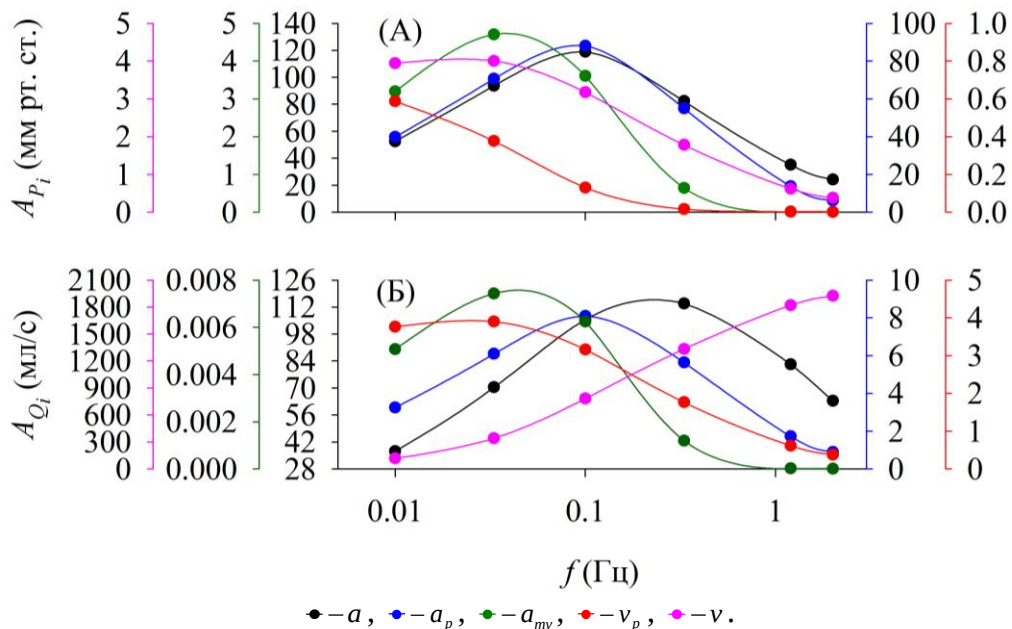


Рис. 5. Зависимости амплитуд колебаний давлений (А) и амплитуд колебаний объемной скорости кровотока (Б) от частоты насоса (f) для различных сосудов.

Оказывается, что величина амплитудного пика существенным образом зависит от эластичности сосудов. На рисунке 6 показаны зависимости величины размаха амплитуд колебаний давлений (рис. 6(А)) и объемной скорости кровотока (рис. 6(Б)) от множителя эластичности (K_C), вычисленных по формуле (15). Хорошо видно, что размах амплитуды сильно снижается с увеличением эластичности сосудов. Увеличение эластичности в 25 раз ведет к снижению величины амплитудного пика в артериальной части приблизительно до 80 раз, а в венозной части – приблизительно до 840 раз. Фактически колебания сглаживаются в результате демпфирующего действия эластичных стенок сосудов, и кровоток становится более равномерным и плавным.

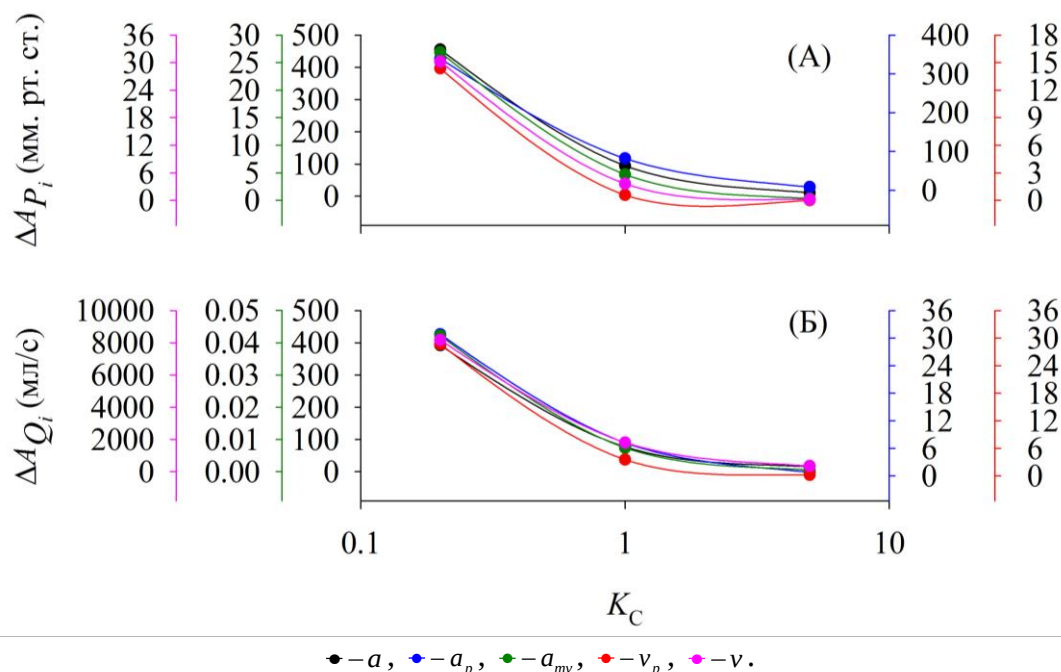


Рис. 6. Зависимости величины размаха амплитуд колебаний давления (А) и объемной скорости кровотока (Б) от множителя эластичности (K_C) для различных сосудов.

Кроме величины амплитудного пика эластичность сосудов также влияет и на его положение. На рисунке 7 показаны зависимости амплитуд колебаний давлений и объемных скоростей кровотока от частоты насоса при различных значениях K_C .

При увеличении эластичности, то есть при увеличении K_C от 0.2 до 5, положение амплитудного пика смещается от более высоких частот к более низким. При этом, при понижении коэффициентов эластичности в 5 раз ($K_C = 0.2$), происходит формирование амплитудного пика и в венозной части сердечно-сосудистого русла (v_p, v). Данный результат показывает, что амплитудные пики присутствуют как в артериальной, так и в венозной частях русла, но пик в венозной части сдвинут относительно пика в артериальной части в область более низких частот насоса. Очевидно, что этот сдвиг обусловлен намного более высокой эластичностью сосудов в венозной части русла, так как увеличение эластичности приводит к смещению пиков в область низких частот. Кроме того, положение пиков амплитуд колебаний давления и объемной скорости кровотока хорошо согласуется со сдвигом фаз этих колебаний. Например, в артериальной части для артерии, где сдвиг фаз небольшой (рис. 3), амплитудные пики давления (P_a) смещены в сторону низких частот относительно пиков потока (Q_a) (рис. 7). Там, где фазовый сдвиг практически отсутствует – артериолярная часть капилляра ($P_{a_{mv}}, Q_{a_{mv}}$) – положение пиков практически совпадает. В тех случаях, когда фазы сдвинуты сильно – периферическая вена (P_{v_p}, Q_{v_p}) и вена (P_v, Q_v) – пик наблюдается либо для потока, либо для давления.

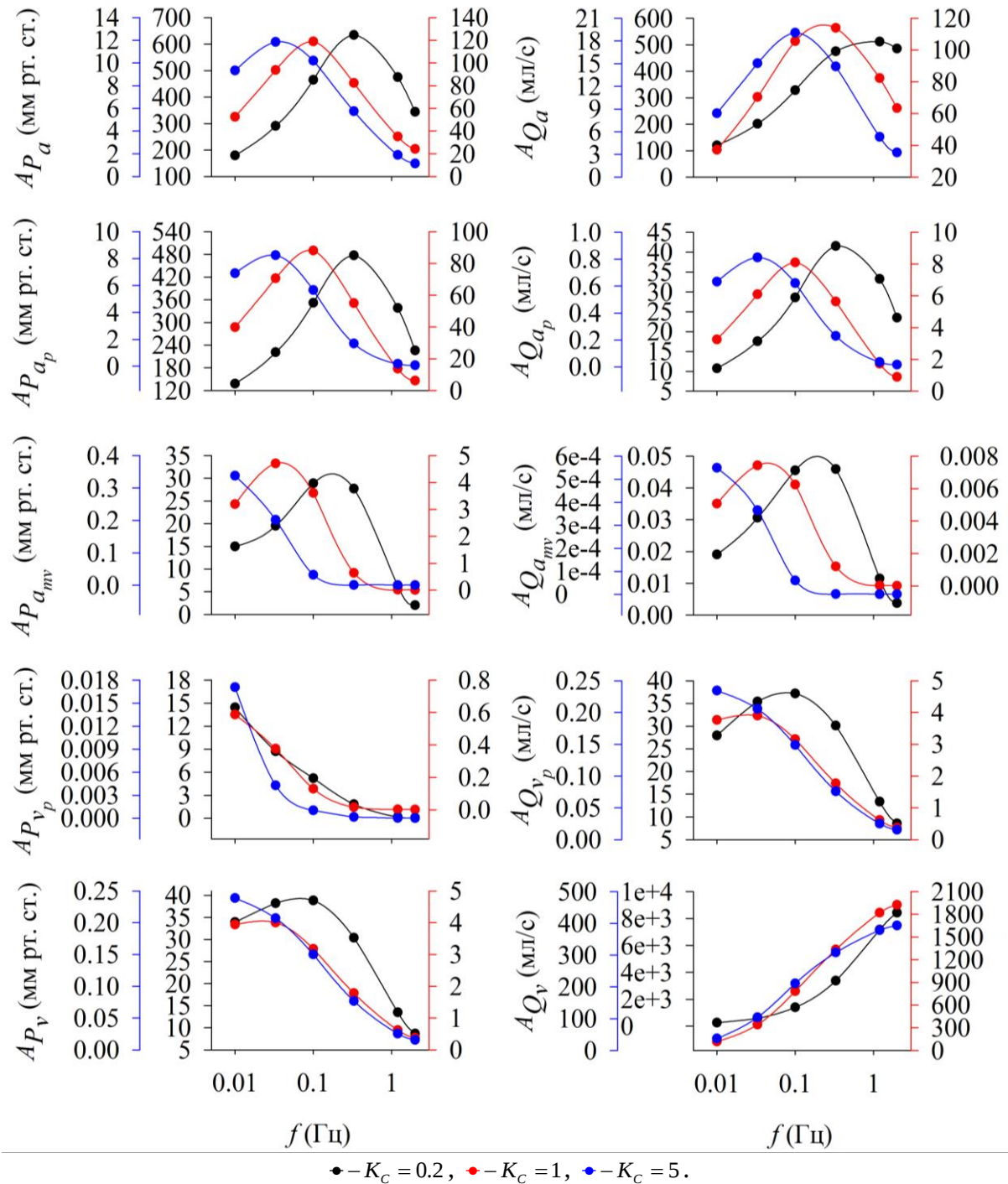


Рис. 7. Зависимости амплитуд колебаний давлений (слева) и амплитуд колебаний объемной скорости кровотока (справа) от частоты насоса (f) при различных значениях множителя эластичности (K_C).

ОБСУЖДЕНИЕ

В работе исследована колебательная кинетика движения крови в ССС. Для этого была построена упрощенная математическая гидродинамическая модель сердечно-сосудистого русла. Модель описывает движение крови по следующим основным элементам русла: однокамерному сердцу, артерии, периферической артерии, микроциркуляторному руслу, периферической вене, вене и по обобщенному сосудистому резервуару. Построенная модель относится к типу моделей с

сосредоточенными параметрами. В таких моделях зависимость динамических переменных от пространственных координат не рассматривается. То есть используется упрощение, заключающееся в переходе от бесконечного числа степеней свободы к конечному числу степеней свободы, что существенно упрощает математическое описание модели и последующий ее численный анализ. Такой подход активно используется и в других работах [28, 29, 33].

Отличительной особенностью построенной модели от моделей ССС в классе моделей с сосредоточенными параметрами является многоуровневое описание периферического микроциркуляторного русла. Многоуровневое описание микроциркуляторного русла и целостной ССС также существует в классе моделей, учитывающих зависимость динамических переменных от пространственных координат. Например, в работе [34] существует возможность построения сердечно-сосудистого русла с учетом его многоуровневого ветвления, динамика крови в котором описывается уравнениями Стокса. Считаем, что такие модели избыточны для исследования колебательной кинетики гидродинамических параметров кровотока, так как они имеют большее количество параметров и более сложны в численном анализе из-за наличия в уравнениях частных производных.

В рамках рассмотренной нами модели показана важная роль эластичности сосудов сердечно-сосудистого русла в формировании колебаний кровотока в различных его участках. Обнаруженный сдвиг фаз между колебаниями давлений и колебаниями объемных скоростей кровотока, в формировании которого эластичность сосудов играет ключевую роль, к сожалению, не упоминается в каких либо экспериментальных или теоретических исследованиях других авторов. Возможно, что этому вопросу до сих пор не уделялось должного внимания. В отличие от фазового сдвига, формирование амплитудного пика в районе частоты 0.1 Гц показано во многих экспериментальных работах [13–18, 22–26, 35, 36] и теоретических исследованиях [37–41]. В отличие от работ других авторов мы показали, что величина и положение пика напрямую связаны с эластичностью сосудов. При этом оказалось, что если при частоте насоса, соответствующей нормальной частоте сердцебиения (1.2 Гц) подбирать параметры модели таким образом, чтобы модель приблизительно описывала гидродинамические характеристики физиологической нормы, то при сохранении этих параметров, но изменении частоты насоса в диапазоне 0.01 - 2 Гц положение пика приблизительно совпадает с частотой 0.1 Гц, что соответствует диапазону колебаний миогенной природы. Можно сказать, что именно заданное распределение коэффициентов эластичности сосудов формирует амплитудный пик на частоте колебаний 0.1 Гц. Кроме того, колебания кровотока с частотой 0.1 Гц не всегда отражают влияние автономного контроля на ССС. В частности, это показано для кровотока кожи [42]. То есть усиление колебаний на этой частоте может быть обусловлено не только резонансными взаимодействиями с другими процессами в организме, или влиянием со стороны вегетативной системы, а, в первую очередь, структурными и физическими свойствами самого сосудистого русла.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На базе упрощенной математической модели большого круга кровообращения ССС, включающей однокамерный насос, артерию, периферическую артерию, микроциркуляторное русло, периферическую вену, вену, и обобщенный сосудистый резервуар, проведен анализ колебательной кинетики гидродинамических параметров – давлений крови и объемных скоростей выходящего кровотока – для следующих сосудов: артерии, периферической артерии, артериолярной части капилляра, периферической вены и вены. В рамках рассмотренной модели получены следующие принципиально новые результаты.

Показано, что во всем исследованном диапазоне частот сердечных сокращений от 0.01 до 2 Гц колебания давлений крови и объемных скоростей кровотока имеют между собой постоянный сдвиг фаз, обусловленный эластичностью сосудов и их гидродинамическим сопротивлением. При этом в формировании разности фаз эластичность сосудов играет ключевую роль.

В отсутствии регуляции частоты сердечных сокращений и давления со стороны нервной системы выявлено формирование амплитудного пика в районе частоты 0.1 Гц для зависимостей амплитуд колебаний давлений и объемных скоростей от частоты сердечных сокращений. Показана сильная зависимость величины амплитудного пика и его положения от эластичности сосудов. Увеличение эластичности в 25 раз ведет к снижению величины амплитудного пика в артериальной части приблизительно до 80 раз, а в венозной части приблизительно до 840 раз. Положение амплитудного пика при увеличении эластичности сдвигается в сторону низких частот насоса.

Установлено хорошее соответствие между положениями амплитудных пиков и разностью фаз колебаний давлений и потоков. Увеличение отставания фазы потока от фазы давления ведет к смещению амплитудного пика потока в область более низких частот относительно амплитудного пика давления.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Hoffmann, U., Yanar, A., Franzeck, U.K., Edwards, J.M., Bollinger, A. The frequency histogram – a new method for the evaluation of laser Doppler flux motion. *Microvasc. Res.* 1990. V. 40. P. 293–301.
2. Bracic M., Stefanovska A. Wavelet-based analysis of human blood-flow dynamics. *Bull. Math. Biol.* 1998. V. 60. 919–935.
3. Stefanovska A., Bracic M., Kvernmo H.D. Wavelet analysis of oscillations in the peripheral blood circulation measured by laser Doppler technique. *IEEE Trans. Biomed. Eng.* 1999. V. 46. P. 1230–1239.
4. Muck-Weymann M.E., Albrecht H.P., Hager D., Hiller D., Hornstein O.P., Bauer R.D. Respiratory-dependent laser-Doppler flux motion in different skin areas and its meaning to autonomic nervous control of the vessels of the skin. *Microvasc. Res.* 1996. V. 52. P. 69–78.
5. Bollinger A., Yanar A., Hoffmann U., Franzeck U.K. Is high-frequency fluxmotion due to respiration or to vasomotion activity? In: *Progress in Applied Microcirculation*. Ed. Messmer, K. Basel: Karger, 1993. P. 52–58.
6. Bertuglia S., Colantuoni A., Intaglietta M. Effects of L-NMMA and indomethacin on arteriolar vasomotion in skeletal muscle microcirculation of conscious and anesthetized hamsters. *Microvasc. Res.* 1994. V. 48. P. 68–84.
7. Landsverk S.A., Kvandal P., Kjelstrup T., Benko U., Bernjak A., Stefanovska A., Kvernmo H., Kirkeboen K.A. Human skin microcirculation after brachial plexus block evaluated by wavelet transform of the laser Doppler flowmetry signal. *Anesthesiology*. 2006. V. 105. P. 478–484.
8. Bernjak A., Clarkson P.B.M., McClintock P.V.E., Stefanovska A. Low-frequency blood flow oscillations in congestive heart failure and after OI 1-blockade treatment. *Microvasc. Res.* 2008. V. 76. P. 224–232.
9. Stewart J.M., Taneja I., Goligorsky M.S., Medow M.S. Noninvasive measure of microvascular nitric oxide function in humans using very low-frequency cutaneous laser Doppler flow spectra. *Microcirculation*. 2007. V. 14. P. 169–180.
10. Kvandal P., Landsverk S.A., Bernjak A., Stefanovska A., Kvernmo H.D., Kirkeboen K.A. Low-frequency oscillations of the laser Doppler perfusion signal in human skin. *Microvasc. Res.* 2006. V. 72. P. 120–127.

11. Козлов В.И. Механизм модуляции кровотока в системе микроциркуляции и его расстройство при гипертонической болезни. *Материалы III Всероссийского симпозиума «Применение лазерной доплеровской флоуметрии в медицинской практике»*. Москва, 2000. С. 5–15.
12. Козлов В.И., Соколов В.Г. Исследование колебаний кровотока в системе микроциркуляции. *Материалы II Всероссийского симпозиума «Применение лазерной доплеровской флоуметрии в медицинской практике»*. Москва, 1998. С. 8–14.
13. Malpas S. Neural influences on cardiovascular variability: possibilities and pitfalls. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2002. V. 282. P. H6–H20.
14. Cohen M.A., Taylor J.A. Short-term cardiovascular oscillations in man: Measuring and modeling the physiologies. *J. Physiol.* 2002. V. 542. P. 669–683.
15. Bernardi L., Hayoz D., Wenzel R., Passino C., Calciati A., Weber R., Noll G. Synchronous and baroreceptor-sensitive oscillations in skin microcirculation: evidence for central autonomic control. *Am. J. Physiol.* 1997. V. 273. P. H1867–H1878.
16. Stefanovska A. and Bracic M. *Contemp. Phys.* 1999. V. 40. P. 31.
17. Yan Y., Shen G., Xie K., Tang C., Wu X., Xu Q., Liu J., Song J., Jiang X., Luo E. Wavelet analysis of acute effects of static magnetic field on resting skin bloodflow at the nail wall in young men. *Microvasc. Res.* 2011. V. 82. P. 277–283.
18. Bernardi L., Porta C., Casucci G., Balsamo R., Bernardi N.F., Fogari R., Sleight P. Dynamic Interactions Between Musical, Cardiovascular, and Cerebral Rhythms in Humans. *Circulation.* 2009. V. 119. P. 3171–3180.
19. Bernardi L.C., Porta A., Gabutti L., Spicuzza and Sleight P. Modulatory effects of respiration. *Auton. Neurosci. Basic and Clin.* 2001. V. 90. P. 47–56.
20. Cohen M.A., Taylor J.A. Short-term cardiovascular oscillations in man: measuring and modeling the physiologies. *J. Physiol.* 2002. V. 542. P. 669–683.
21. Киселев А.Р., Гриднев В.И. Колебательные процессы в вегетативной регуляции сердечно-сосудистой системы. *Саратовский научно-медицинский журнал.* 2011. Т. 7. № 1. С. 34–39.
22. Liao F., Jan Y.-K. Enhanced phase synchronization of blood flow oscillations between heated and adjacent non-heated sacral skin. *Med. Biol. Eng. Comput.* 2012. V. 50. P. 1059–1070.
23. Кирилина Т.В., Красников Г.В., Танканаг А.В., Пискунова Г.М., Чемерис Н.К. Пространственная синхронизация колебаний кровотока в системе микроциркуляции кожи человека. *Регионарное кровообращение и микроциркуляция.* 2009. Т. 8. № 3. С. 32–36.
24. Karavaev A.S., Prokhorov M.D., Ponomarenko V.I., Kiselev A.R., Gridnev V.I., Ruban E.I. and Bezruchko B.F. Synchronization of low-frequency oscillations in the human cardiovascular system. *Chaos.* 2009. V. 19. P. 033112.
25. Prokhorov M.D., Ponomarenko V.I., Gridnev V.I., Bodrov M.B., Bespyatov A.B. Synchronization between main rhythmic processes in the human cardiovascular system. *Phys. Rev. E.* 2003. V. 68. P. 041913.
26. Kiselev A.R., Gridnev V.I., Prokhorov M.D., Karavaev A.S., Posnenkova O.M., Ponomarenko V.I., Bezruchko B.P. Selection of optimal dose of beta-blocker treatment in myocardial infarction patients based on changes in synchronization between 0.1 Hz oscillations in heart rate and peripheral microcirculation. *J. Cardiovasc. Med.* 2012. V. 13. P. 491–498.
27. Pedley T.J. *The Fluid Mechanics of Large Blood Vessels*. London: Cambridge University Press, 1980.
28. Ursino M. Interaction between carotid baroregulation and the pulsating heart: a mathematical model. *Am. J. Physiol.* 1998. V. 275. P. H1733–H1747.

29. Ursino M., Magosso E. Short-term autonomic control of cardiovascular function: a mini-review with the help of mathematical models. *J. Integr. Neurosci.* 2003. V. 2. P. 219–247.
30. Цветков В.Д. Исследование преимуществ бифуркационного ветвления сосудов докапиллярного участка коронарного русла млекопитающих. *Фундаментальные исследования.* 2012. Т. 11. С. 61–65
31. Цветков В.Д. *Сердце, золотое сечение и симметрия.* Пушино: ПНЦ РАН, 1997.
32. <http://meduniver.com/Medical/Physiology/357.html> (дата обращения: 25.06.2014).
33. Cheng L., Ivanova O., Fan H.-H., Khoo M.C.K. An integrative model of respiratory and cardiovascular control in sleep-disordered breathing. *Respiratory Physiology & Neurobiology.* 2010. V. 174. P. 4–28.
34. Киселев И.Н., Семисалов Б.В., Бибердорф Э.А., Шарипов Р.Н., Блохин А.М., Колпаков Ф.А. Модульное моделирование сердечно-сосудистой системы человека. *Математическая биология и биоинформатика.* 2012. Т. 7. № 2. С. 703–736.
35. Красников Г.В., Пискунова Г.М., Танканаг А.В., Тюрина М.Й., Чемерис Н.К. Резонансно-подобное взаимодействие колебаний кровотока в микроциркуляторном русле кожи человека при контролируемом дыхании. *Вестник новых медицинских технологий.* 2010. Т. XVII. № 4. С. 15–17.
36. Тюрина М.Й., Красников Г.В., Танканаг А.В., Пискунова Г.М., Чемерис Н.К. Формирование респираторнозависимых колебаний скорости кровотока в микроциркуляторном русле кожи человека в условиях контролируемого дыхания. *Регионарное кровообращение и микроциркуляция.* 2011. № 3. С. 31–37.
37. Seydnejad S. R., Kitney R. I. Modeling of Mayer Waves Generation Mechanisms. *IEEE Eng. Med. Biol. Mag.* 2001. V. 20. № 2. P. 92–100.
38. Ursino M., Magosso E. Role of short term cardiovascular regulation in heart rate variability: a modeling study. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2003. V. 284. P. H1473–H1494.
39. Гринченко В.Т., Рудницкий А.Г. Модель взаимодействия сердечно-сосудистой и респираторной систем. *Акустичний вісник.* 2006. Т. 9. № 3. С. 16–26.
40. Yildiz M., Ider Y.Z. Model based and experimental investigation of respiratory effect on the HRV power spectrum. *Physiol. Meas.* 2006. V. 27. P. 973–988.
41. Гриневич А.А., Танканаг А.В., Чемерис Н.К. Исследование зависимости спектров сердечного ритма человека от контролируемой частоты дыхания. *Математическая биология и биоинформатика.* 2013. Т. 8. № 2. С. 537–552.
42. Крупаткин А.И. Колебания кровотока с частотой около 0.1 гц в микрососудах кожи не отражают симпатическую регуляцию их тонуса. *Физиология человека.* 2009. Т. 35. № 2. С. 60–69.

Материал поступил в редакцию 30.06.2014, опубликован 30.09.2014.