

УДК 51-76

Модульное моделирование сердечно-сосудистой системы человека¹

©2012 Киселев И.Н.^{*1,2}, Семисалов Б.В.^{1,2}, Бибердорф Э.А.³,
Шарипов Р.Н.^{1,4}, Блохин А.М.³, Колпаков Ф.А.^{1,2}

¹ООО «Институт системной биологии»

²Конструкторско-технологический институт вычислительной техники СО РАН

³Институт математики им. С.Л. Соболева СО РАН

⁴Институт цитологии и генетики СО РАН

Аннотация. В работе рассмотрена комплексная модель сердечно-сосудистой системы человека, созданная путем объединения ряда ранее существовавших математических моделей, использующих различные математические формализмы: одномерной модели артериальной системы человека, модели циркуляции крови под действием сокращений желудочка и модели долговременных эффектов регуляции сердца и почки. Объединение этих моделей было осуществлено с применением модульного и агентного подходов, которые были реализованы на языке Java в виде программных модулей к платформе BioUML. Написанные программные модули позволяют графически создавать агентные модели в виде модульных диаграмм, состоящих из связанных между собой блоков (модулей), и проводить численные расчеты. Все описанные модели были реализованы в BioUML и интегрированы в единую модульную модель сердечно-сосудистой системы человека. Модель была протестирована, и получены предварительные результаты симуляции некоторых классических патологий системы кровообращения человека. Модель доступна в составе пакета программ BioUML по адресу <http://ie.biouml.org/bioumlweb>.

Ключевые слова: сердечно-сосудистая система человека, регуляция артериального давления, почка, модульное моделирование, агентное моделирование, численные методы, BioUML.

ВВЕДЕНИЕ

Компьютерное моделирование сердечно-сосудистой системы (ССС) человека является одной из наиболее актуальных задач современной науки. Создание ее полной модели позволит перенести эксперименты в область *in silico* и увеличить производительность научных исследований в области создания лекарств нового поколения. На данный момент

¹Работа выполнена при финансовой поддержке междисциплинарного интеграционного проекта фундаментальных исследований СО РАН № 91 и госконтракта 02.740.11.0705 Министерства образования и науки РФ.

* ahes@systemsbiology.ru

существует большое количество моделей, делающих упор на различные аспекты регуляции кровообращения, например, [1–9].

В данной работе мы рассматриваем три модели, описывающие ССС человека с различных сторон, а именно: модель кратковременных эффектов, связанных с сокращением сердца [1], модель долговременной почечной регуляции [2] и модель системы артериальных сосудов [6]. Модели используют различный математический аппарат: обыкновенные дифференциальные уравнения (ОДУ) и дифференциальные уравнения в частных производных (ДУЧП). Эти модели были реализованы нами в BioUML – платформе для формального описания и моделирования биологических систем. Для BioUML был разработан программный модуль для визуального представления математических моделей в виде модульных диаграмм, а также программный модуль для автоматической генерации агентных моделей на основе модульных диаграмм и проведения численных расчетов. Как результат примененного подхода, мы представляем комплексную модель ССС человека, созданную путем интеграции вышеупомянутых различных по формализму и внутреннему содержанию моделей. Полученная модель может демонстрировать как локальные (например, ток крови по отдельным сосудам, биение сердца), так и глобальные (регуляция содержания гормонов и других веществ в организме в течение нескольких часов) процессы в системе.

МОДУЛЬНОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ

Модульный подход к моделированию биологических систем, быстро развивающийся в последние несколько лет [10–13], использует тот факт, что биологические системы могут быть разложены на подсистемы в соответствии с их функциональной ролью. Каждая из таких подсистем может быть смоделирована отдельно или разложена на еще более низкоуровневые подсистемы. Модель всей системы может быть сконструирована как комбинация более простых математических моделей (модулей). Каждый модуль может быть создан, отлажен отдельно, используя свой собственный формализм, масштаб времени и детализацию. Такой подход делает более явной внутреннюю структуру системы, описывая ее как взаимодействие модулей, и является перспективным для создания сложных всесторонних моделей, описывающих систему на разных уровнях.

Формально, под *модулем* мы понимаем некоторый черный ящик, содержащий набор входных и выходных переменных $X = \{x_1, \dots, x_n\}$. Такой модуль будем обозначать M_X . Связями между двумя модулями M_X и M_Y будем называть установленные соответствия между их переменными, а именно:
направленная связь DC – это пара

$$(x, f(y)), x \in X, y \in Y, f: \mathbb{R} \rightarrow \mathbb{R},$$

ненаправленная связь UC – это тройка

$$(x, y, z_0), x \in X, y \in Y, z_0 \in \mathbb{R}.$$

Модульная модель MM может быть описана следующим образом:

$$MM = (M, C),$$

где:

M – множество модулей (подмоделей),

C – множество связей между модулями из M .

Для визуального создания модульных моделей была разработана графическая нотация, приведенная в таблице 1.

Таблица 1. Элементы модульной модели

| Графическая нотация | Название | Описание |
|---|----------------------|--|
|  | Подмодель | Модуль, содержащий математическую модель: <ul style="list-style-type: none"> • Модульная модель, • SBML (SBML–SBGN) модель, • Математическая модель, созданная в BioUML. Выходные и выходные переменные задаются портами. |
|  | Модуль-усреднитель | Модуль, рассчитывающий скользящее среднее значение входного сигнала и подающий его на выход. |
|  | Модуль-переключатель | Модуль, в зависимости от условия подающий на выход один из двух сигналов, поступающих на вход. |
|  | Модуль-константа | Модуль, подающий на выход константное значение. |
|  | Модуль-график | Модуль, принимающий сигнал и выводящий его на график. |
|  | Шина | Переменная модульной модели. Несколько шин могут соответствовать одной переменной. |
|  | Входной порт | Порт, определяющий входную переменную подмодели. |
|  | Выходной порт | Порт, определяющий выходную переменную подмодели. |
|  | Контактный порт | Порт, определяющий разделяемую переменную подмодели. |
|  | Направленная связь | Связь, означающая передачу сигнала из одного модуля в другой. |
|  | Ненаправленная связь | Связь, означающая обмен сигналами между модулями. |

Графически модуль определяет свои входные и выходные переменные с помощью портов, которые могут быть трех типов – входной порт, выходной порт и порт для разделяемых переменных. Направленная связь может быть установлена только между выходной и входной переменной, ненаправленная только между двумя портами для разделяемых переменных. Задача построения модульной модели, таким образом, сводится к созданию подмоделей (модулей), определению входных и выходных переменных каждого из них (и согласованию этих переменных) и соединению их с помощью соответствующих связей. Дополнительно была реализована возможность соединять

модули связями в обход заданных портов – например, для вывода значений переменных на график или добавления новых связей, не предусмотренных создателями модулей.

Построенная таким образом модель нуждается в формальной интерпретации, которая бы позволила проводить численные расчеты. Для этих целей был разработан алгоритм, использующий принципы агентного моделирования.

АГЕНТНОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ

Агентный подход используется для моделирования сложных систем, состоящих из большого количества взаимодействующих подсистем. В частности, в случае, когда слишком трудно или невозможно формализовать поведение системы на глобальном уровне. В рамках этого подхода система рассматривается как совокупность взаимодействующих частей – агентов, каждый из которых действует самостоятельно по заранее определенным правилам и может взаимодействовать с другими агентами, и, таким образом, поведение всей системы складывается из взаимодействия ее частей. Этот подход активно применяется в самых разных областях: от моделирования процессов на фондовых биржах до моделирования социальных процессов в человеческих сообществах и предсказания распространения инфекционных заболеваний (например, [14,15]).

Формально, **агент** A определим следующим образом:

$$A = (\mathbf{T}, \mathbf{X}, F),$$

где $\mathbf{T} = (t_0, \dots, t_k)$ – временная сетка агента, t_0 – время рождения агента, t_k – время гибели агента, $\mathbf{X}(t) = (x_1(t), \dots, x_n(t))$ – входные и выходные переменные агента, F – функция, осуществляющая шаг агента, т.е. переход от одной точки сетки к другой:

$$\mathbf{X}^k = \mathbf{X}(t_k) = F(\mathbf{X}^{k-1}, t_{k-1}, t_k).$$

В частном случае, когда агент содержит в себе систему ОДУ

$$\frac{d\mathbf{X}}{dt} = f(\mathbf{X}, t),$$

функция F представляет собой интегрирование по времени.

В нашей концепции каждому модулю модульной модели соответствует отдельный агент. Таким образом, понятия **связи между агентами** и **агентной модели** определяются аналогично связям между модулями и модульной модели соответственно. Важной частью агентной модели является планировщик, который осуществляет синхронную работу агентов и обмен сообщениями между ними, учитывая различие временных шкал. Сообщения, посылаемые агентом, содержат информацию о сделанном шаге и изменении конкретной переменной (пусть это будет x_i):

$$M = (t_{k-1}, x_i^{k-1}, t_k, x_i^k).$$

Планировщик хранит историю сообщений и по требованию агентов находит значения передаваемых переменных в нужной точке методом линейной интерполяции.

Шаг симуляции происходит следующим образом:

1. Планировщик выбирает функционирующего агента с наименьшим текущим временем.
2. Отправляются все актуальные сообщения, предназначенные для данного агента.
3. Подготавливаются сообщения от выбранного агента.
4. Выполняется один шаг выбранного агента.
5. Сообщения от текущего агента обновляются.

6. Если агент достиг точки своей гибели, он помечается как нефункционирующий.
7. Если все агенты достигли точки своей гибели, то расчеты прекращаются, иначе осуществляется переход к пункту 1.

Характер передачи сигналов между агентами определяется заданными между ними связями. Направленная связь $DC(x, f)$, где

$$f = f(y_1, \dots, y_n, t), x \in X, y_1, \dots, y_n \in Y,$$

интерпретируется как передача сигнала, рассчитываемого согласно заданной формуле, из агента A_X в агент A_Y , где значение этого сигнала присваивается переменной x :

$$x(t_k) = f(y_1^k, \dots, y_n^k, t_k).$$

Сообщения в данном случае представляют собой четверку:

$$M = (t_{k-1}, f(y_1^{k-1}, \dots, y_n^{k-1}, t_{k-1}), t_k, f(y_1^k, \dots, y_n^k, t_k)).$$

Ненаправленная связь $UC(x, y, z_0)$ интерпретируется как двусторонняя передача сигнала, который состоит из приращения значения переменной агентами. В качестве начального значения такой новой переменной выступает z_0 . Таким образом, значение переменной агента после получения сигнала:

$$y^k = G(y^{k-1}, t_{k-1}, t_k) + F(x^{k-1}, t_{k-1}, t_k) - x^{k-1}.$$

Так как в этом случае сигнал идет в обе стороны, то:

$$x^k = F(x^{k-1}, t_{k-1}, t_k) + G(y^{k-1}, t_{k-1}, t_k) - y^{k-1}.$$

Если, кроме того, имеем

$$x^0 = y^0 = z_0,$$

то:

$$x^k = y^k \quad \forall k.$$

МОДЕЛЬ СЕРДЕЧНЫХ СОКРАЩЕНИЙ

Одной из моделей, использованных при разработке нашей комплексной модели ССС человека, является модель, созданная Ю.В. Солодянниковым [1]. Эта модель делает акцент на кратковременной регуляции кровообращения. Единица времени в модели – секунда. ССС человека представлена в виде замкнутой системы резервуаров, включающих в себя (в порядке следования артериальной крови по системе): сердце, венозный резервуар и артериальную систему. Капилляры не являются самостоятельными резервуарами, однако служат границей между артериальным и венозным резервуарами: капиллярное сопротивление, зависящее от кислородного долга и гуморального фактора, влияет на ток крови из артерий в вены. Кровообращение между резервуарами регулируется следующим набором законов:

$$\begin{cases} \frac{dV_i}{dt} = Q_{ki} - Q_{ij}, \\ P_i = G_i(V_i - W_i), \\ Q_{ij} = \frac{P_i - P_j}{R_{ij}}, \end{cases} \quad (1)$$

где: $i, j, k \in \{A, V, H\}$ – индексы, обозначающий резервуар (A – артериальная система, V – венозная, H – сердце), V_i – объем крови в i -ом резервуаре, P_i – давление крови в i -ом резервуаре, G_i – объемная эластичность i -го резервуара, W_i – ненапряженный объем i -го резервуара, Q_{ij} – поток крови из i -го в j -ый резервуар, R_{ij} – сопротивление току крови из i -го в j -ый резервуар.

Отметим, что в уравнении для объема Q_{ki} – входящий поток крови в i -тый резервуар из k -го, Q_{ij} – исходящий поток крови из i -го резервуара в j -ый. Порядок резервуаров: $H - A - V - H$. Таким образом, уравнения для объема артериального, к примеру резервуара выглядит следующим образом:

$$\frac{dV_A}{dt} = Q_{HA} - Q_{AV}.$$

Модель учитывает влияние кислородного обмена в организме, используя концепцию кислородного долга, который является одним из управляющих сигналов в модели. Сердце моделируется как насос, переключающийся между двумя состояниями – систолой и диастолой. Во время систолы активируется кровоток из желудочка в артериальный резервуар, во время диастолы – из венозного резервуара в желудочек. Переход от систолы к диастоле основывается на законе Франка–Старлинга. Длина всего сердечного цикла $1/H$, где H – влияние нейрогуморального фактора (отношение к норме).

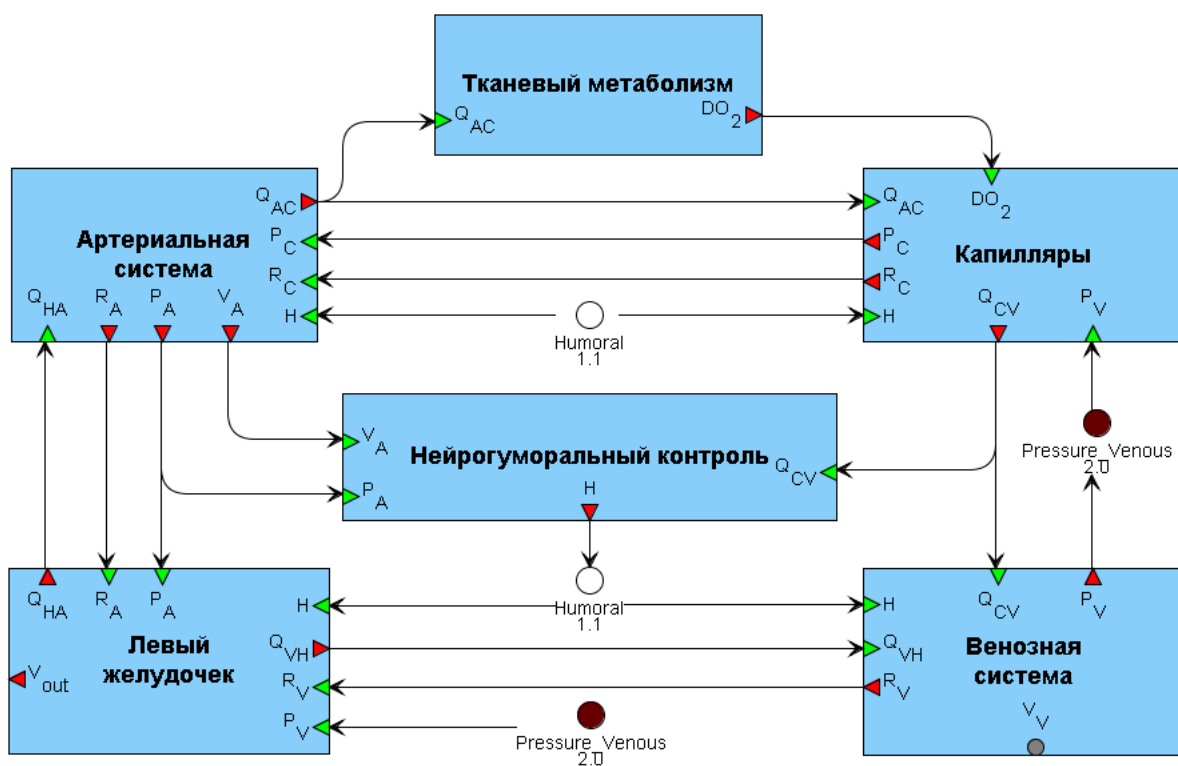


Рис. 1. Модель сердечно-сосудистой системы человека с сокращающимся сердцем [1], реализованная в виде блочной диаграммы в BioUML. Расшифровку обозначений см. в тексте и Приложении 1. Описание отдельных блоков см. в Приложении 2.

Модель ССС [1] была реализована в системе BioUML в виде блочной диаграммы (рис. 1). Модель включает в себя 58 переменных, 4 дифференциальных уравнения, 14

операций присваивания и 2 исполняемых события для мгновенного перехода между состояниями. Алгоритм для численного решения, встроенный в BioUML, на каждом шаге симуляции проверяет условие перехода и рассчитывает время (с заданной погрешностью) в которое модель переходит из одного состояния в другое. Далее в тексте упоминается как модель сердечных сокращений.

МОДЕЛЬ ДОЛГОВРЕМЕННОЙ ПОЧЕЧНОЙ РЕГУЛЯЦИИ

Почка является важным компонентом ССС, регулирующим объем и состав жидкости в организме и, соответственно, артериальное давление, поэтому без нее комплексная модель была бы неполной. Одной из наиболее проработанных моделей человеческой ССС, подробно описывающих работу почки, является модель долгосрочной регуляции артериального давления, разработанная Ф. Караасланом с соавторами [2]. Данная модель была создана на основе предыдущих работ: Гайтона с соавторами [3], Уттамсингха с соавторами [4] и Коулмана и Холла [5].

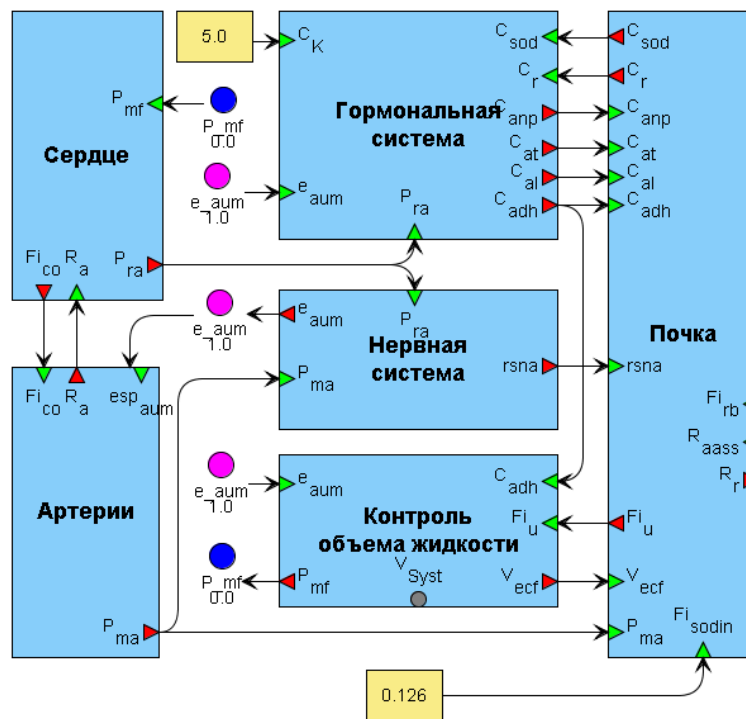


Рис. 2. Модель почечной регуляции сердечно-сосудистой системы человека [2], реализованная в виде модульной модели в BioUML. Обозначение переменных модели сохранено. Расшифровка обозначений приведена в приложении 1. Описание отдельных модулей см. в приложении 2.

Наиболее важной частью модели является блок, описывающий регуляцию объема жидкости в организме почкой. Данный блок значительно более детализирован, чем в моделях-предшественниках. Важной частью модели является регуляция уровня различных гормонов и веществ – вазопрессина, ангиотензина, альдостерона, натрийуретического пептида, пищевой соли и др. в организме человека. Регуляция концентрации этих веществ описывается согласно подходу Гайтона с соавторами [3]:

$$\frac{dx}{dt} = \frac{x_s - x}{T},$$

где: x – концентрация вещества, x_s – уровень секреции вещества, T – постоянная величина, отражающая тот факт, что новое состояние покоя после изменения уровня секреции достигается с некоторой определенной задержкой.

Реализованная в BioUML версия модели состоит из 6 модулей: “Сердце”, “Артерии”, “Почка”, “Нервная система”, “Гормональная система”, “Контроль объема жидкости” (рис. 2), содержит 85 переменных, 61 операцию присваивания и 11 обыкновенных дифференциальных уравнений. Далее в тексте упоминается как модель почечной регуляции.

МОДЕЛЬ АРТЕРИАЛЬНОГО ДЕРЕВА

Одномерная модель артериального древа человека, созданная на основе модели [6], описывает течение крови в артериальном сосудистом русле человека. Модель включает в себя 55 основных артерий, составляющих бинарное дерево. Каждая артерия описана набором параметров: длина, площадь поперечного сечения, объемная эластичность и два «дочерних» сосуда, на которые она разветвляется (кроме терминальных сосудов). Математическая модель была получена из уравнений Навье–Стокса посредством интегрирования их по произвольному осевому сечению сосуда, т. е. в некотором смысле посредством усреднения этих уравнений по “поперечному” направлению (рис. 3). При этом были использованы следующие предположения:

1. Осевая симметрия сосуда. Все величины не зависят от угловой компоненты координаты φ . Как следствие, каждое осевое сечение S остается круговым в течение всего времени движения стенок сосуда. Радиус трубки R является функцией времени t и осевой координаты z .

Стенка сосуда является упругой и перемещается только вдоль радиального направления.

2. Ось цилиндра зафиксирована и не перемещается со временем.
3. Давление p постоянно на каждом осевом сечении
4. Массовые силы отсутствуют.
5. Преобладает осевая компонента скорости u_z . По сравнению с ней компоненты скорости, ортогональные оси z , являются пренебрежимо малыми.

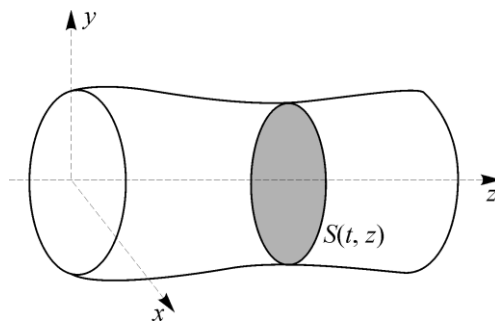


Рис. 3. Упрощенная геометрия кровеносного сосуда.

В результате была получена система уравнений в частных производных следующего вида:

$$\begin{cases} \partial_t A + \partial_z Q = 0, \\ \partial_t Q + \alpha \partial_z \left(\frac{Q^2}{A} \right) + \frac{A}{\rho} + K_r \frac{Q}{A} = 0, \end{cases} \quad (2)$$

здесь: $A(t, z)$ – площадь осевого сечения $S(t, z)$ (рис. 3), $Q(t, z)$ – средний поток крови через площадку $S(t, z)$, $p(t, z)$ – давление крови в сосуде, α – коэффициент Кориолиса (в модели полагается $\alpha = 1$), ρ – постоянная плотность крови, $K_r = 8\pi\upsilon$ – коэффициент трения о стенки сосуда, υ – постоянный коэффициент вязкости крови. Для замыкания системы (2) относительно неизвестных A и Q необходимо определить давление p . В соответствии с законом Гука для упругой стенки сосуда была использована зависимость

$$p = \frac{h_0 E}{R_0^2} (R - R_0),$$

где E – модуль Юнга, h_0 – (постоянная) толщина стенки сосуда, R_0 – радиус при нулевом давлении. Поскольку $A(t, z) = \pi R^2(t, z)$, то получаем:

$$p(A, A_0, \beta) = \beta \frac{\sqrt{A} - \sqrt{A_0}}{A_0},$$

здесь $A_0 = A_{r=0} = \pi R_0^2$, $\beta = \sqrt{\pi} h_0 E$ – характеристика упругости сосуда.

Установлено, что при выполнении естественного физического условия $A > 0$ система (2) строго гиперболическая и имеет по одной характеристике, уходящей с каждой из границ $z = 0$ и $z = l$, где l – длина сосуда, поэтому на этих границах должно быть поставлено по одному условию.

Система (2) использована нами для моделирования движения крови в артериальном древе человека, состоящем из 55 наиболее крупных артерий. В точках ветвления сосудов мы применяем условие сохранения массы крови и непрерывности полного давления:

$$\begin{cases} Q_1 = Q_2 + Q_3, \\ P_1 = P_2 = P_3, \end{cases} \quad z = \Gamma,$$

где

$$P = p + \frac{\rho}{2} \left(\frac{Q}{A} \right)^2.$$

Кроме того, необходимо задать граничные условия на свободных концах сосудов – аорты (первый сосуд) и всех последних сосудов. Мы будем называть сосуд артериального дерева “последним”, если он не разветвляется на два других. Множество индексов таких сосудов будем обозначать \aleph . Нами предложен алгоритм упаковки дерева (пример для дерева из трех сосудов на рис. 4), который позволяет записать граничные условия в матричном виде. В результате получена система из 110 уравнений с граничными условиями:

$$\begin{cases} \partial_t \mathbf{U}_i + B(A_{0i}, \beta_i, \mathbf{U}_i) \partial_z \mathbf{U}_i = S(\mathbf{U}_i), & i = 1, \dots, 55, \\ \mathbf{L}\mathbf{U} = \boldsymbol{\varphi}, & \mathbf{R}\mathbf{U} = \boldsymbol{\psi}, \end{cases} \quad (3)$$

где: $\mathbf{U}_i = (A_i, Q_i)^T$, $i = 1, \dots, 55$, A_i, Q_i – площадь сечения и поток крови в i -ом сосуде. $\mathbf{L}, \boldsymbol{\varphi}$ – матрица и вектор левых граничных условий (для сосудов, чьи свободные концы и точки бифуркации лежат слева на рис. 4), $\mathbf{R}, \boldsymbol{\psi}$ – матрица и вектор правых граничных условий (для точек ветвления и свободных концов, лежащих справа на рис. 4). Матрицы \mathbf{L} и \mathbf{R} имеют размерности 110×55 . Конкретный способ задания граничных условий на свободных концах сосудов будет описан в следующем разделе.

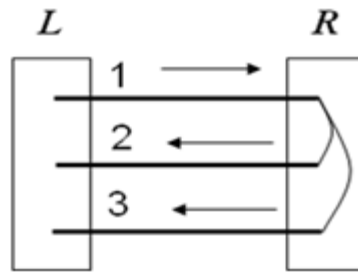


Рис. 4. Схема упаковки дерева из трех сосудов.

Для поиска приближённых решений краевой задачи (3) была осуществлена дискретизация по времени. На каждом временном слое решение ищется методом ортогональной прогонки. Алгоритм решения уравнений модели был реализован на языке Java в виде модуля для пакета программ BioUML. Кроме того, в BioUML был реализован пользовательский интерфейс для графического редактирования структуры артериального дерева и задания всех необходимых параметров (рис. 5).

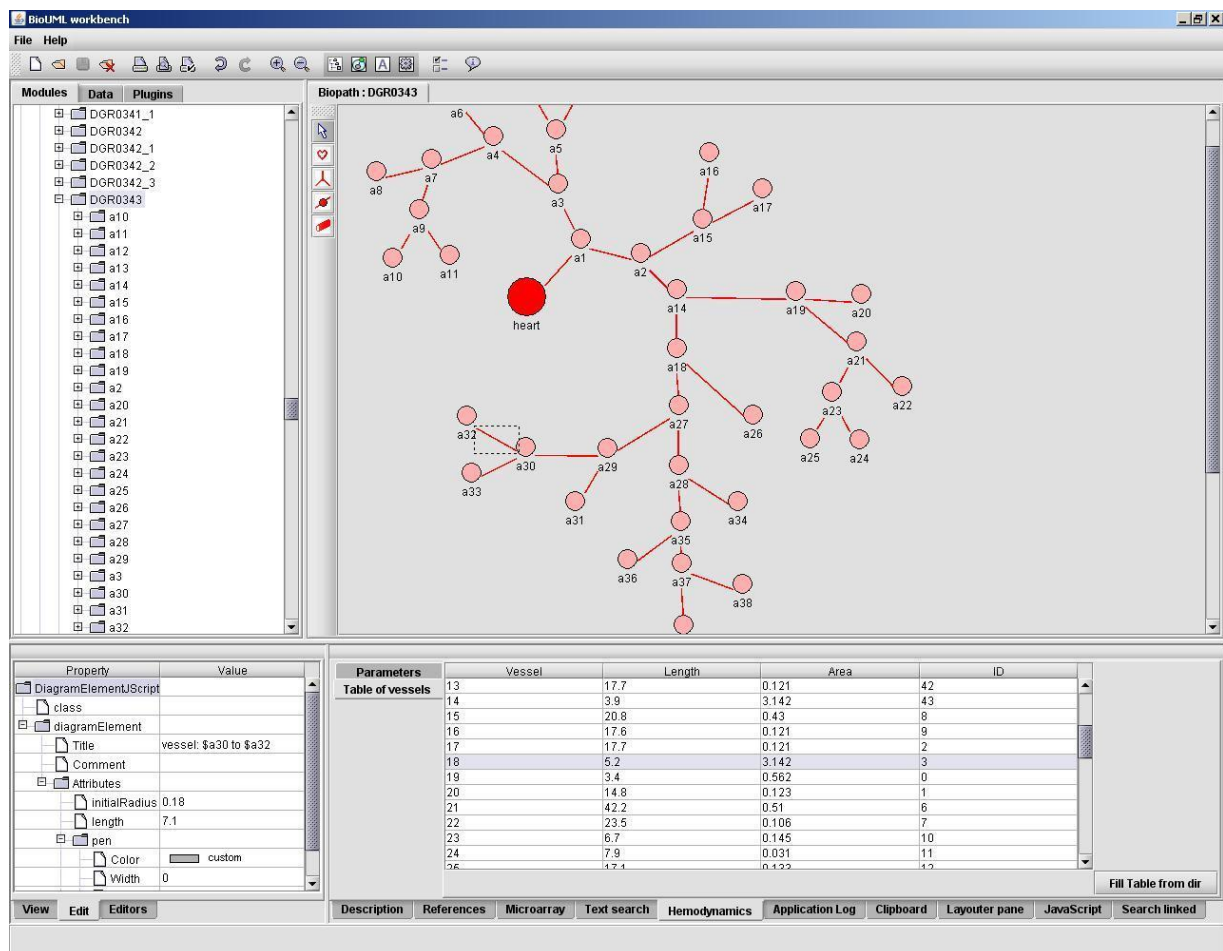


Рис. 5. Гидродинамическая модель артериального дерева из 55 сосудов. Пользовательский интерфейс платформы BioUML.

КОМПЛЕКСНАЯ МОДЕЛЬ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ ЧЕЛОВЕКА

В результате применения агентного подхода нами была создана комплексная модель ССС человека, которая затем была исследована. Модель была создана путем интеграции описанных выше математических моделей, которые были реализованы в BioUML в виде модульных диаграмм, после чего необходимым образом доработаны. Кроме того, были определены и согласованы между собой входные и выходные переменные каждой подмодели. Объединение моделей было осуществлено в два этапа.

Модель 1. Первый вариант модели был создан путем объединения моделей сердечных сокращений [1] и почечной регуляции [2]. Модели используют одинаковый формализм – ОДУ, однако имеют различные шкалы времени – секунды и минуты, соответственно, что существенно затрудняет их объединение обычным образом. Как видно из рис. 1 и 2, эти модели имеют блоки, описывающие одни и те же биологические объекты: сердце и артериальную систему. При этом модель сердечных сокращений содержит более детализированное представление работы сердца и артерий, в то время как модель долговременной почечной регуляции содержит усредненные по времени переменные. Исходя из этих соображений, мы убираем эти блоки из модели почечной регуляции и заменяем их блоками модели [1]. Для корректного объединения необходимо передать в модель почки выходные переменные этих модулей: среднее артериальное давление P_{ma} и давление в правом предсердии P_{ra} .

Среднее артериальное давление в модели почечной регуляции рассчитывается на основе величины сердечного выброса и периферической сосудистой сопротивляемости. В рамках модульной модели будем рассчитывать, усредняя по времени колеблющееся артериальное давление P_A .

Важным фактором, влияющим на почечную симпатическую нервную активность, а также секрецию антидиуретического гормона и натрийуретического пептида, является уровень давления в правом предсердии P_{ra} , который в модели почечной регуляции определяется величиной сердечного выброса Φ_{ra} . В модели сердечных сокращений отсутствует малый круг кровообращения, как и правое предсердие. В рамках модульной модели мы выделили уравнения для расчета P_{ra} из модуля “Сердце” в отдельный модуль “Правое предсердие”. Этот модуль принимает значение сердечного выброса (минутного объема), рассчитываемого в модуле “Левый желудочек” модели сердечных сокращений, который был дополнен соответствующим уравнением:

$$V_{out}(t) = \frac{V_H^D - V_H^S}{t_s} c_1,$$

здесь: t_s – длительность систолы, V_H^D – конечно-диастолический объем желудочка, V_H^S – конечно-систолический объем желудочка, c_1 – коэффициент перехода от мл/с к л/м.

Модули “Сердце” и “Артерии” могут быть исключены из модульной модели с сохранением только уравнения для расчета давления в правом предсердии P_{ra} . Для замыкания полученной модели заметим, что важным объектом регуляции в модели почечной регуляции является общий объем крови в системе, в то время как в модели сердечных сокращений он считается постоянным. Для учета этой регуляции в модульной модели устанавливается ненаправленная связь между общим объемом крови модели почечной регуляции V_b и объемом венозного резервуара модели сердечных сокращений V_v .

Созданная таким образом комплексная модульная модель 1 ССС человека представлена на рис. 6. Дополнительный модуль “Потребление соли” служит для проведения эксперимента с моделью.

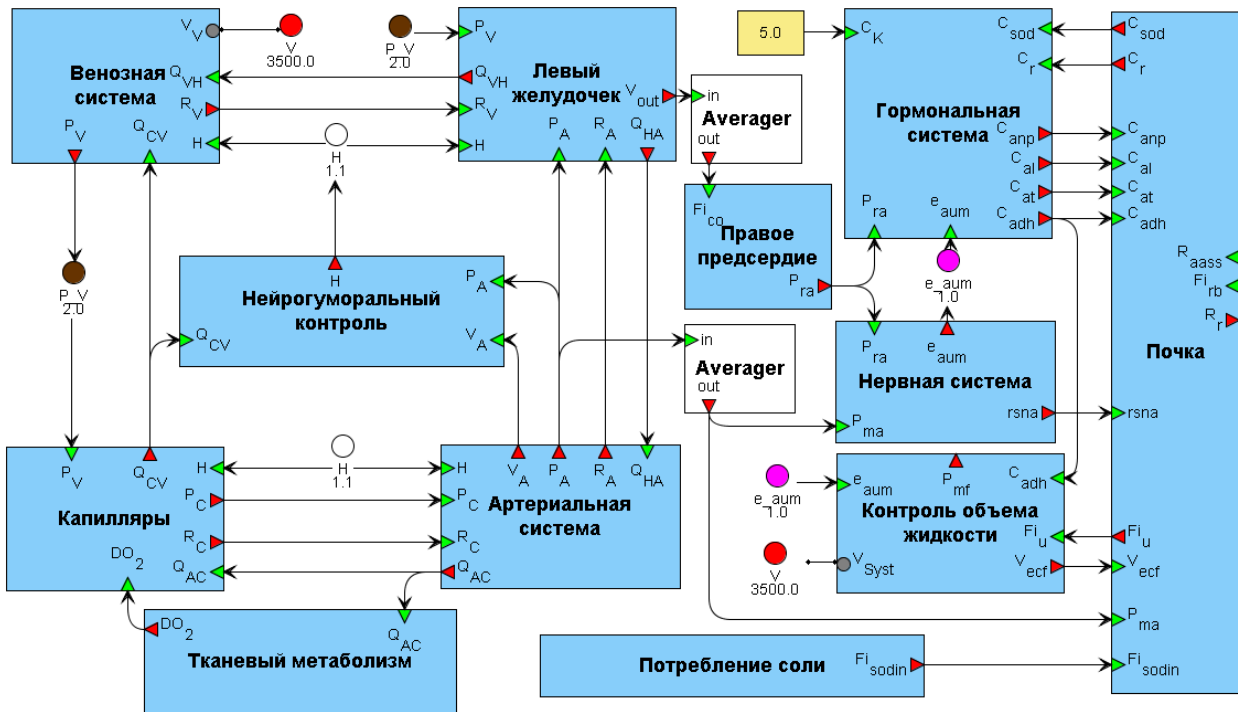


Рис. 6. Комплексная модель 1 сердечно-сосудистой системы человека, построенная в BioUML из блоков моделей сердечных сокращений [1] и модели почечной регуляции [2]. Для расшифровки обозначения обозначений см. Приложение 1. Описание отдельных модулей см. в Приложении 2.

Тестирование модели было проведено повторением эксперимента с солевой нагрузкой из [2]. Потребление пищевой соли в состоянии покоя составляет 0.126 мЭкв/мин. Симуляция начинается с момента времени $t_0 = 0$. Общее время симуляции – 14 дней. Через 24 часа после начала симуляции потребление соли увеличивается скачком до 0.26 мЭкв/мин и уменьшается до 0.02 через 6 дней после начала симуляции. Результаты эксперимента приведены на рис. 7 и 8. Из результатов численных расчетов видно некоторое расхождение между моделью почечной регуляции, реализованной отдельно, и комплексной моделью. Это связано с небольшими отличиями в величинах их переменных. Так, сердечный выброс, рассчитываемый в модели сердечных сокращений равен примерно 6.5 л/мин, в то время как в модели почечной регуляции в норме он меньше. Кроме того, в случае комплексной модели играют роль краткосрочные эффекты, так, например, среднее артериальное давление считается подсчетом скользящего среднего по времени артериального давления, из-за чего все связанные с ним величины также становятся подвержены слабым колебаниям.

Красными точками на рис. 7 отмечены моменты времени, которым соответствуют графики колеблющегося артериального давления, приведенные на рис. 8. Напомним, что графикам в комплексной модели также соответствуют агенты, которые могут динамически возникать и исчезать во время симуляции, что позволило получить графики колеблющегося артериального давления с шагом по времени 0.01 секунды при общем модельном времени симуляции ~2 недели.

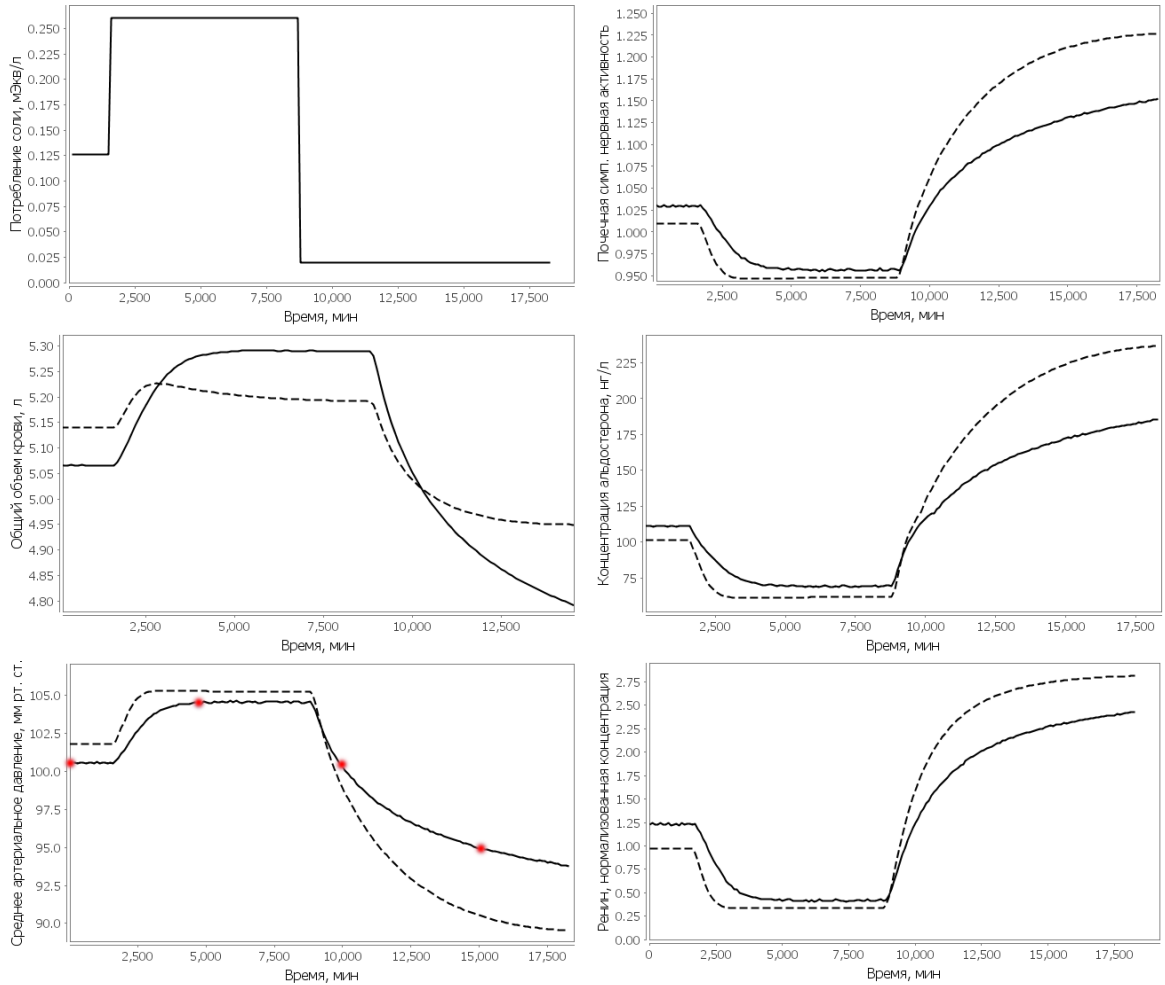


Рис. 7. Эксперимент с солевой нагрузкой в комплексной модели 1. Динамика долгосрочных переменных модели (сплошная линия) в сравнении с результатами для базовой модели [2], реализованной отдельно в BioUML (пунктир). Красными точками на графике среднего артериального давления отмечены временные точки, в окрестности которых выводилось на график не усредненное по времени артериальное давление (см. рис. 8).

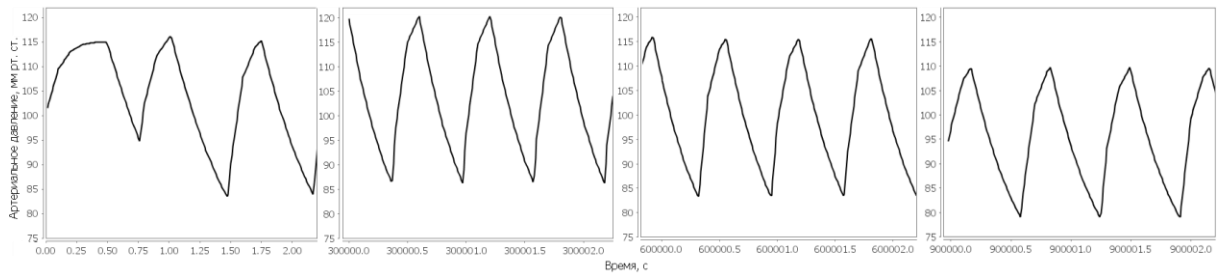


Рис. 8. Эксперимент с солевой нагрузкой в комплексной модели 1. Динамика артериального давления в контрольных точках (см. рис. 7). По оси абсцисс – время в секундах

Модель 2. Созданная комплексная модель ССС человека (рис. 6) содержит модуль, описывающий артериальную систему человека как единый резервуар, в то время как модель артериального дерева содержит описание 55 наиболее крупных сосудов. Нашей целью являлась замена модуля артериальной системы на модель артериального дерева. Для этого необходимо было добавить в модель артериального дерева расчет выходных переменных этого блока, которые используются в остальных модулях модели сердечных сокращений: объем крови в артериальном резервуаре V_A , среднее артериальное давление P_A , поток крови из артериальной системы Q_{AV} и сопротивляемость току крови из желудочка R_{HA} . Индексом A' будем обозначать, что соответствующая переменная рассчитывается в модели артериального дерева (см. (1)):

$$V_{A'}(t) = c_2 \sum_{i=1}^{55} \int_0^{l_i} A(t, z) dz,$$

здесь l_i – длина i -того сосуда, коэффициент c_2 учитывает несоответствие между объемом артериального дерева и резервуара артериальной системы модели Солодяникова [1]:

$$P_{A'}(t) = \frac{1}{V_{A'}(t)} \sum_{i=1}^{55} \int_0^{l_i} p(t, z) A(t, z) dz,$$

$$Q_{A',V}(t) = \sum_{i \in \aleph} Q_i(t, l_i).$$

Сопротивляемость отдельных сосудов рассчитывалась по формуле Пуазейля, сопротивляемость артериального дерева в целом – аналогично сопротивляемости в электрических цепях: сосуды рассматривались как участки цепи, соединенные последовательно либо параллельно между собой. Поток крови играет роль тока, давление – электрического потенциала. Рассчитанное таким образом общее артериальное сопротивление будем обозначать R_{HA} .

С другой стороны, для численного решения уравнения гидродинамической модели артериального дерева необходимо задать краевые условия на свободных концах сосудов, что может быть сделано несколькими способами. В соответствии с входными переменными модуля артериальной системы модели сердечных сокращений, мы будем использовать поток крови на входе в восходящую аорту Q_{HA} на одном конце дерева, заданное давление в капиллярах P_C и сопротивление на конечных сосудах R_{AC} :

$$Q_1(t, 0) = Q_{HA}(t),$$

$$Q_i(t, l_i) = \frac{A_i(t, l_i)}{\sum_{j \in \aleph} A_j(t, l_j) R_{AC}(t)} (p_i(t, l_i) - P_C(t)), \quad i \in \aleph,$$

здесь \aleph – множество индексов последних (терминальных) сосудов дерева.

Учет присутствующих в модели почки эффектов влияния вегетативной нервной системы e_{aum} и васкуляризации vas на артериальное дерево достигается передачей соответствующих значений переменных в модель артериального дерева и коррекцией общего артериального сопротивления:

$$R_{H,A'}^{Corrected} = R_{H,A'} \frac{\varepsilon_{aum}}{vas}.$$

Как и в случае модели 1, будем учитывать изменение общего объема крови почкой в модели артериального дерева.

Для более детальной связи моделей на концах почечных артерий артериального дерева зададим граничное условие:

$$Q_{AR}(t) = Q_{r_1}(t, l_{r_1}) + Q_{r_2}(t, l_{r_2}) = \frac{p_r^{Average}(t)}{R_r(t)} = \frac{A_{r_1}(t, l_{r_1})p_{r_1}(t, l_{r_1}) + A_{r_2}(t, l_{r_2})p_{r_2}(t, l_{r_2})}{R_r(A_{r_1}(t, l_{r_1}) + A_{r_2}(t, l_{r_2}))},$$

где r_1 и r_2 – индексы почечных артерий, R_r – почечная сосудистая сопротивляемость, рассчитываемая в модели почки с учетом влияния автономной нервной системы и потока натрия через *macula densa*, $p_r^{Average}$ – среднее давление почечных артерий.

Базовая сопротивляемость афферентных артериол R_{aa-ss} является константной, поэтому мы будем ее рассчитывать в модели артериального дерева, основываясь на сопротивляемости почечных артерий:

$$R_{aa-ss}^{Mean}(t) = c_3 \text{Averaged}(r_{r_1} + r_{r_2}),$$

где c_3 – поправочный коэффициент, введенный для моделирования блока артериол в модели артериального дерева из 55 основных сосудов. «Averaged» означает скользящее среднее.

Созданная таким образом комплексная модульная модель 2 ССС человека представлена на рис. 9.

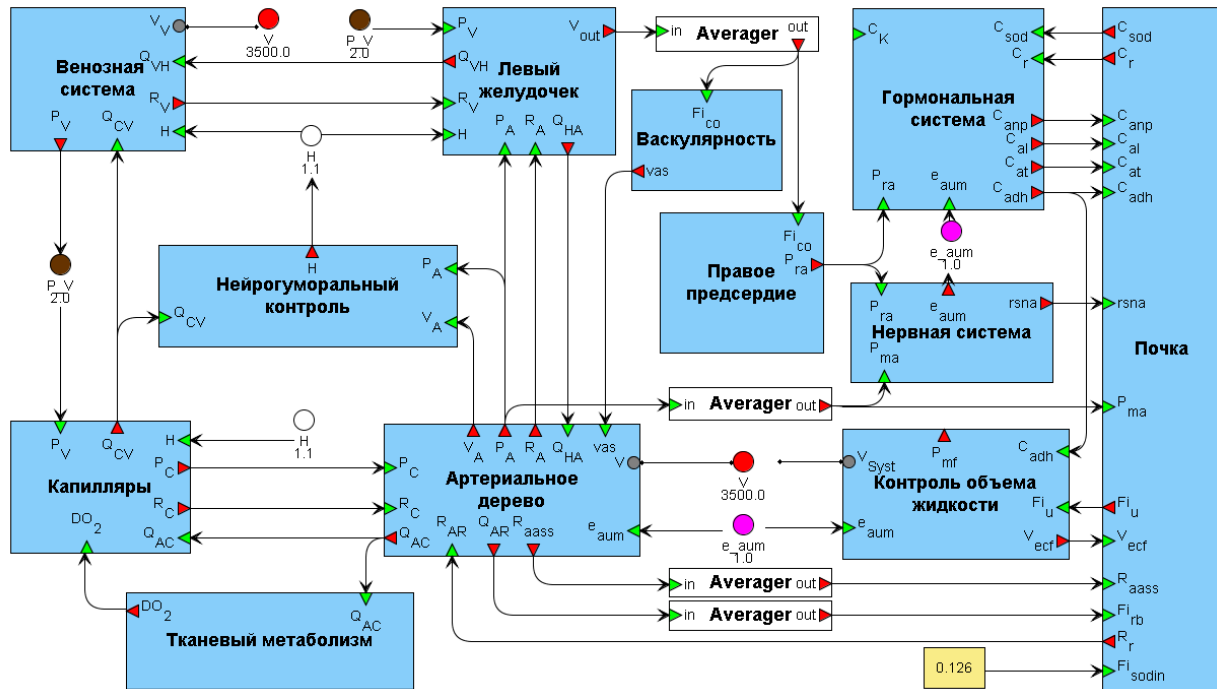


Рис. 9. Комплексная модель 2 сердечно-сосудистой системы человека, собранная в системе BioUML из блоков моделей сердечных сокращений [1], модели почечной регуляции [2] и модели артериального дерева [6]. Для расшифровки обозначения см. приложение 1. Описание отдельных модулей см. в приложении 2.

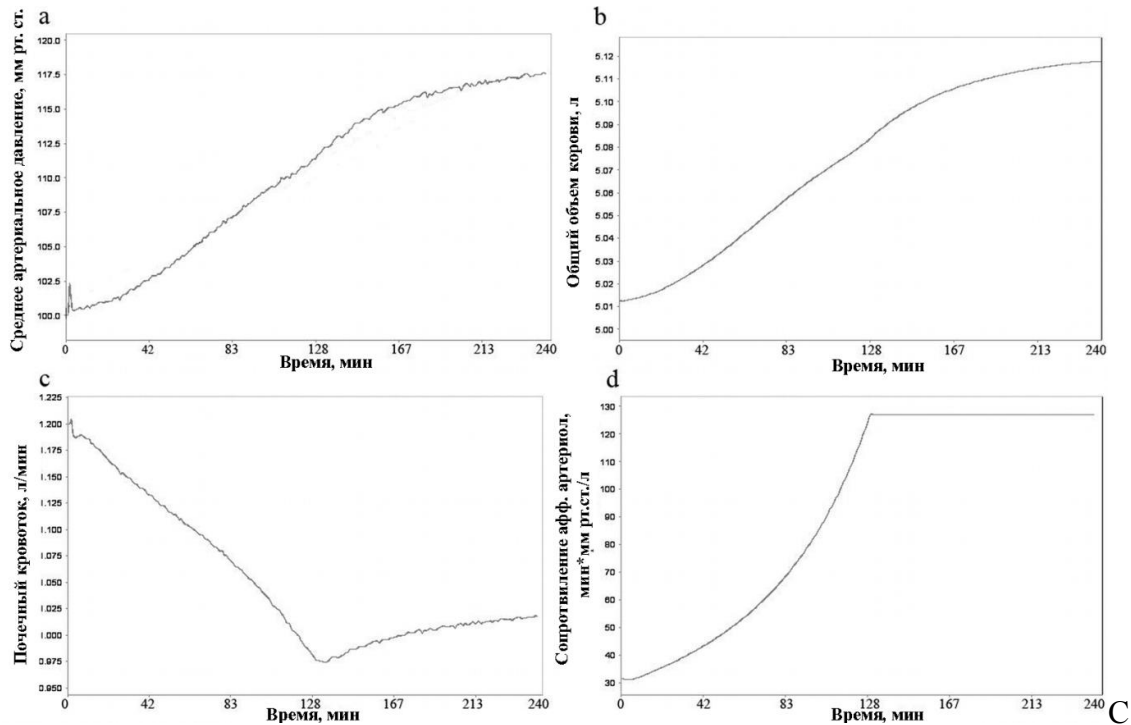


Рис. 10. Результаты эксперимента с сужением почечных артерий, а – среднее артериальное давление, б – общий объем крови в системе, с – общий почечный кровоток, d – сопротивление афферентных почечных артериол.

С комплексной моделью 2 был проведен численный эксперимент, чтобы продемонстрировать взаимодействие между модулем артериального дерева и модулями других моделей. Эксперимент заключался в постепенном сужении почечных артерий, площадь сечения каждой из артерий линейно сужалась со 100% до 50% с 5 по 125 минуту эксперимента. Общее время эксперимента – 240 минут. На рис. 10 представлены результаты для долгосрочных переменных в сравнении с работой модели почечной регуляции. На рис. 11 представлены графики изменения потока крови и артериального давления для отдельных сосудов в различных контрольных точках.

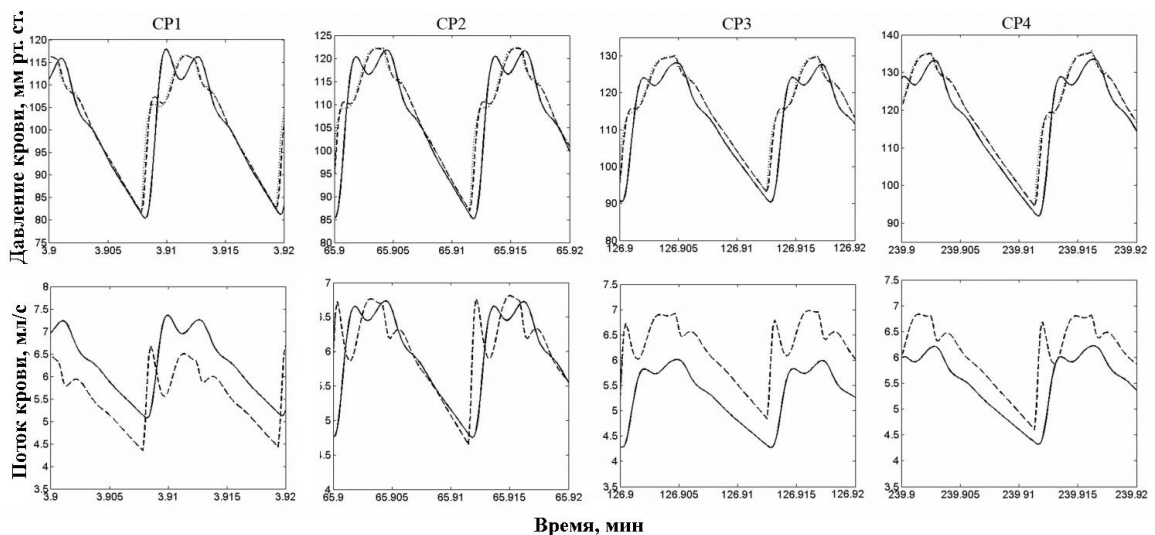


Рис. 11. Результаты эксперимента с сужением почечных артерий. Давление и поток крови на конце правой почечной артерии (сплошная линия) и в начале правой общей сонной артерии (пунктир).

Объем крови взрослого человека, используемый в комплексной модели (рис. 10), составляет около 5 литров [16], скорость почечного кровотока – около 1.2 литра в минуту с учетом обеих почечных артерий [17], и давление в почечной артерии при условии нормального уровня потребления и выведения натрия с мочой – около 100 мм рт. ст. [19]. Отсюда видно, что начальные значения указанных переменных находятся в допустимых рамках с точки зрения физиологии человека. Стеноз почечных артерий, моделируемый в эксперименте, приводит к повышению давления в них выше 110 мм рт. ст. (рис. 10), что соответствует условиям высокого потребления поваренной соли [18], повышенного потребления жидкости и, соответственно, в увеличении объема циркулирующей крови согласно заложенным в комплексную модель регуляторным механизмам. В ходе эксперимента давление крови в ССС возрастает, а в указанных артериях через 4 часа достигает значения 130–135 мм рт. ст. в систоле и 90 мм рт. ст. в диастоле, что соответствует состоянию так называемой «мягкой» гипертонии. При этом суммарный поток крови в почечных артериях, пораженных стенозом, уменьшается (рис. 10), и это хорошо видно, в частности, на примере правой почечной артерии (рис. 11). Следует отметить, что в модели артериального дерева изменение давления и потока крови наблюдается также в остальных артериях ССС человека. Для сравнения на рис. 11 также приведены рассчитанные значения для правой общей сонной артерии. Значения в норме (в первой контрольной точке) хорошо согласуются с экспериментальными данными, например, из [19].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Примененный нами подход, использующий графическое представление математических моделей в виде модульных диаграмм, а также автоматическую генерацию на их основе агентных моделей, позволил интегрировать в единую расширяемую комплексную модель ССС человека три различные модели, делающие акцент на различные ее части: артериальное дерево, сердце и почку. Данные модели используют различные формализмы (уравнения в частных производных и обыкновенные дифференциальные уравнения) и разные шкалы времени (секунды и минуты). Созданная комплексная модель способна демонстрировать как локальные явления, такие как посекундный поток крови, давление крови в каждом из 55 главных сосудов, сокращения сердца, так и усредненные глобальные факторы, такие как содержание ионов натрия или различных гормонов в организме. Предварительные исследования полученной модели дали хорошие результаты, несмотря на то, что она находится на ранней стадии развития и требует валидации путем более широкого сравнения с экспериментальными данными. Положенные в основу модели принципы делают созданную модель легко расширяемой. Блоки могут быть доработаны по отдельности или даже заменены на более совершенные математические модели соответствующих органов. Так, планируется дальнейшее улучшение модели артериального дерева и замена модели сердечных сокращений на модель, содержащую два круга кровообращения [9]. Также могут быть добавлены новые блоки, такие как легкие, печень и др. Описанный подход открывает широкие возможности для создания комплексных моделей живых систем и их процессов благодаря возможности гибкой интеграции ранее созданных моделей. В дальнейшем, комплексная модель будет использована для создания более совершенной модели ССС человека с целью применения в рамках программы по созданию виртуальной модели организма человека. Все реализованные модели, а также платформа для построения блочных моделей, доступны как часть пакета программ BioUML по адресу <http://ie.biouml.org/bioumlweb>.

ПРИЛОЖЕНИЕ 1

Таблица 1. Условные обозначения основных переменных модульной модели

| Обозначение | Описание |
|-------------|---|
| $A_i(t, z)$ | Площадь сечения i -го сосуда, $i = 1, \dots, 55$ |
| e_{aum} | Эффект автономной (вегетативной) нервной системы |
| C_{adh} | Концентрация антидиуретического гормона |
| C_{al} | Концентрация альдостерона |
| C_{anp} | Концентрация натриуретического пептида |
| C_{at} | Концентрация ангиотензина |
| C_r | Концентрация ренина |
| C_{sod} | Концентрация натрия |
| l_i | Длина i -го сосуда |
| Q_{AV} | Поток крови из артериальной системы в венозную |
| Q_{HA} | Поток крови из левого желудочка в артериальную систему |
| Q_{VH} | Поток крови из венозной системы в левый желудочек |
| P_A | Давление в артериальной системе |
| P_H | Давление в левом желудочке |
| $p_i(t, z)$ | Давление в i -ом сосуде артериального дерева, $i=1, \dots, 55$ |
| P_{ma} | Среднее артериальное давление |
| P_{mf} | Среднее наполняющее давление |
| P_{ra} | Давление в правом предсердии |
| P_V | Давление в венозной системе |
| Q_{AR} | Поток крови из артериальной системы в почку |
| $Q_i(t, z)$ | Поток крови в i -ом сосуде |
| R_{AR} | Сопротивление току крови из артериальной системы в почку |
| R_{aa-ss} | Базовое сопротивление почечных афферентных артериол |
| R_{AV} | Сопротивление току крови из артериальной системы в венозную |
| R_{HA} | Сопротивление току крови из левого желудочка в артериальную систему |
| $r_i(t, z)$ | Сопротивление току крови через i -ый сосуд артериального дерева |
| R_r | Почечное сосудистое сопротивление |
| $rsna$ | Почечная симпатическая нервная активность |
| R_{VH} | Сопротивление току крови из венозной системы в левый желудочек |
| V_A | Объем артериальной системы |
| vas | Васкулярность |
| V_b | Общий объем крови |
| V_{ecf} | Объем внеклеточной жидкости |
| V_H | Объем левого желудочка |
| V_{out} | Минутный объем, рассчитанный в модели сердечных сокращений |

| | |
|-----------|--|
| V_V | Объем венозной системы |
| Fi_{co} | Сердечный выброс, рассчитываемый в модели почечной регуляции |
| Fi_{rb} | Почечный кровоток |
| Fi_u | Скорость диуреза |

ПРИЛОЖЕНИЕ 2

Модули модели сердечных сокращений

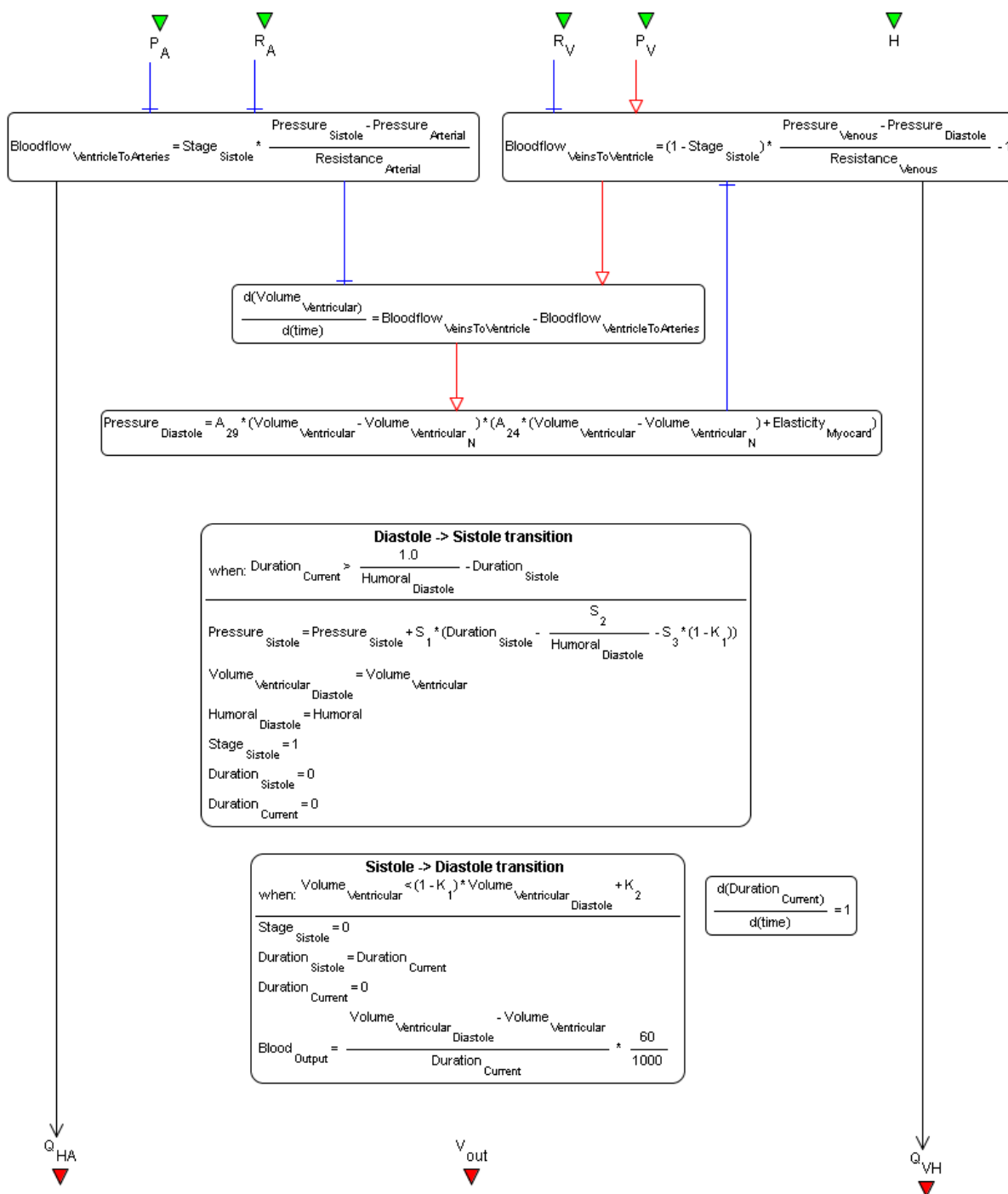


Рис. 1. Модуль “Левый желудочек”.

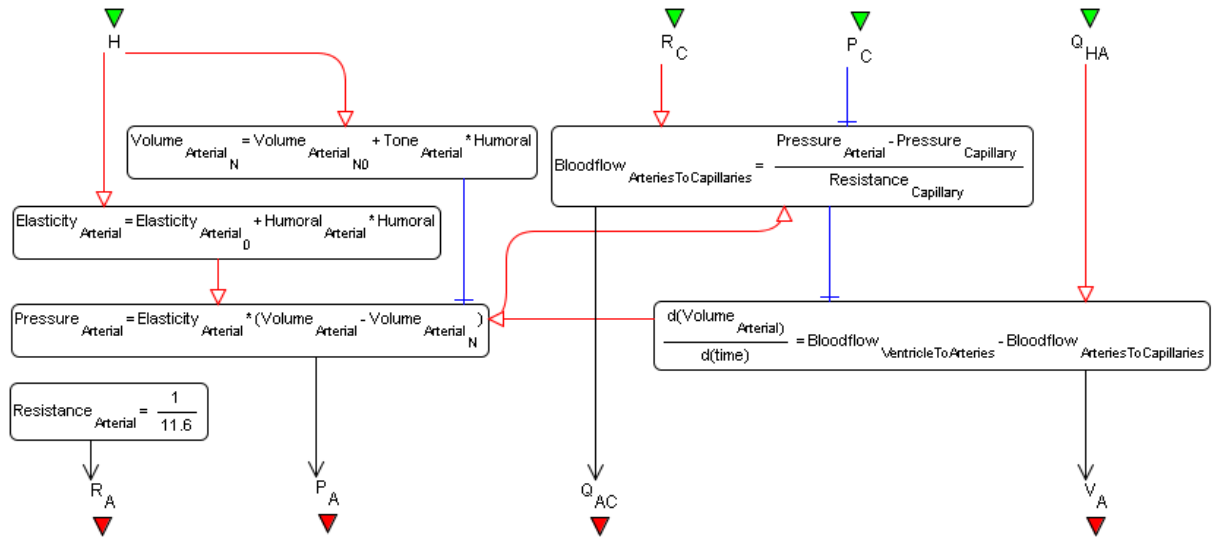


Рис. 2. Модуль “Артериальная система”.

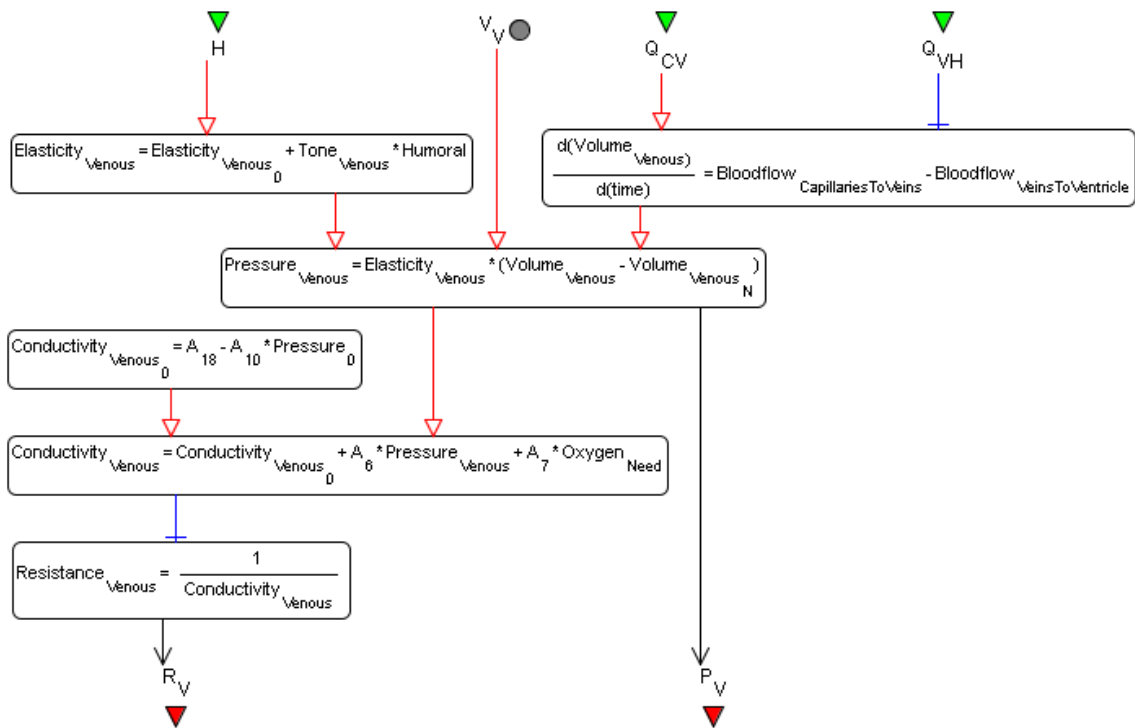


Рис. 3. Модуль “Венозная система”.

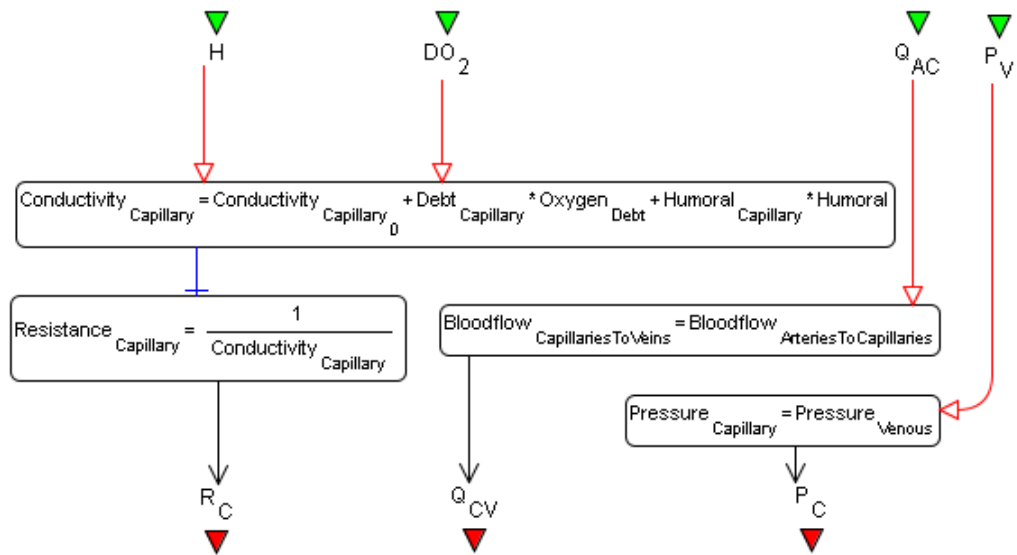


Рис. 4. Модуль “Капилляры”.

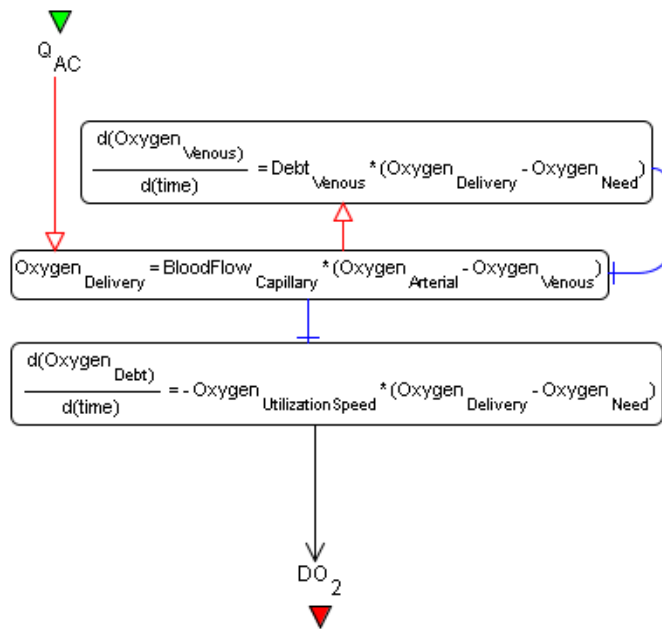


Рис. 5. Модуль “Тканевый метаболизм”.

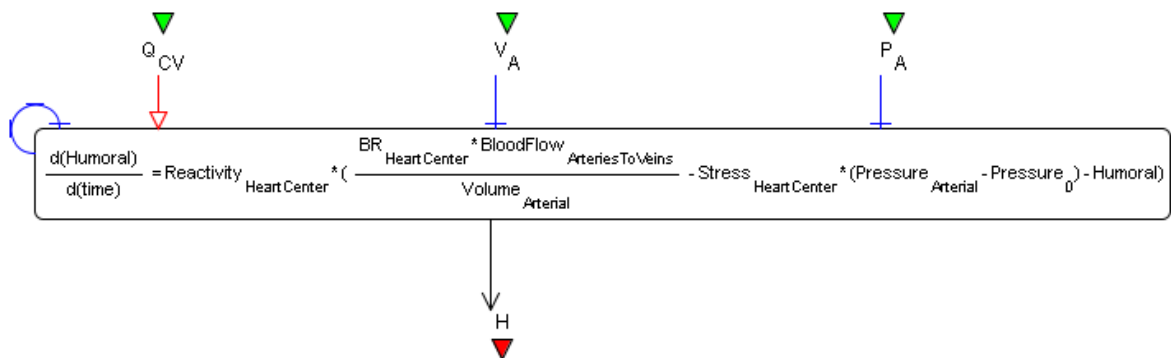


Рис. 6. Модуль “Нейрогуморальный контроль”.

Модули модели почечной регуляции

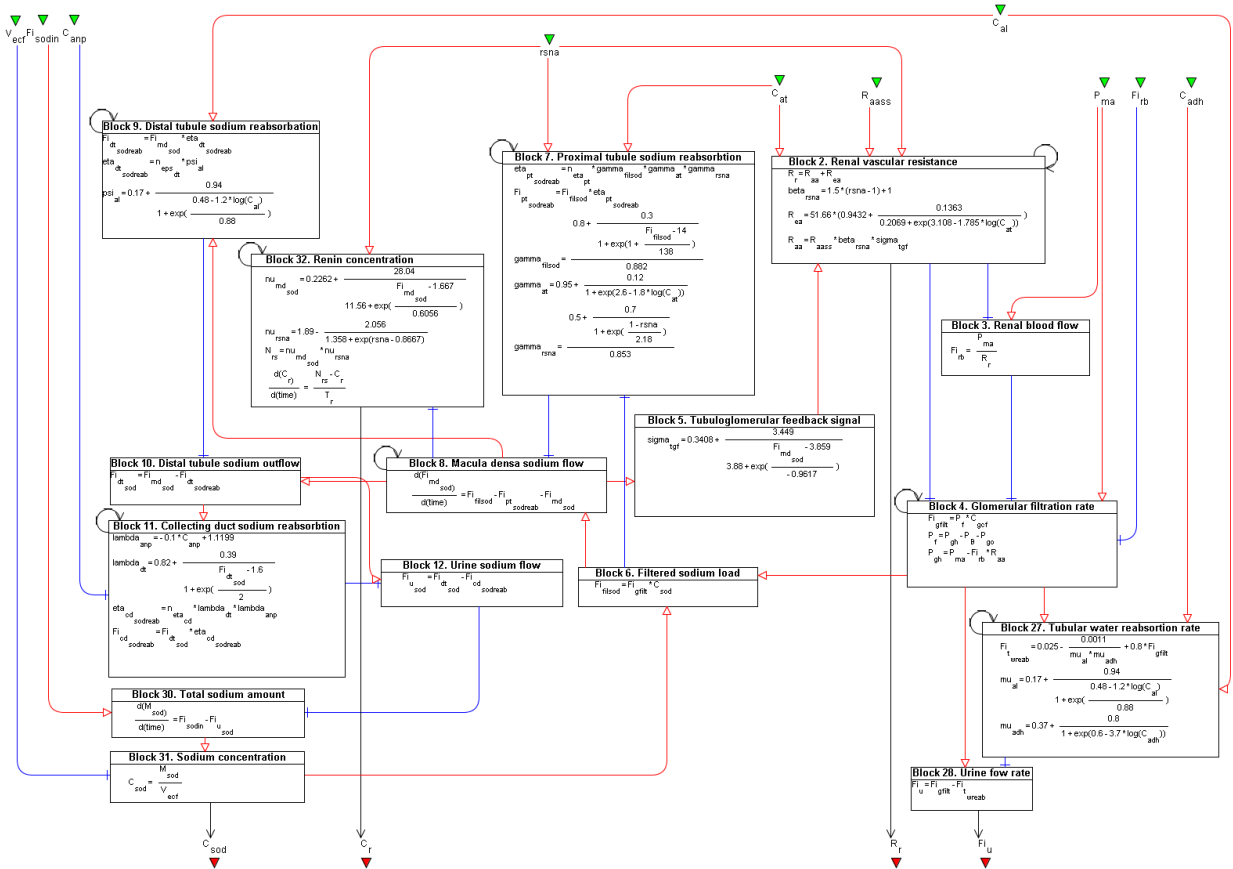


Рис. 7. Модуль “Почка”.

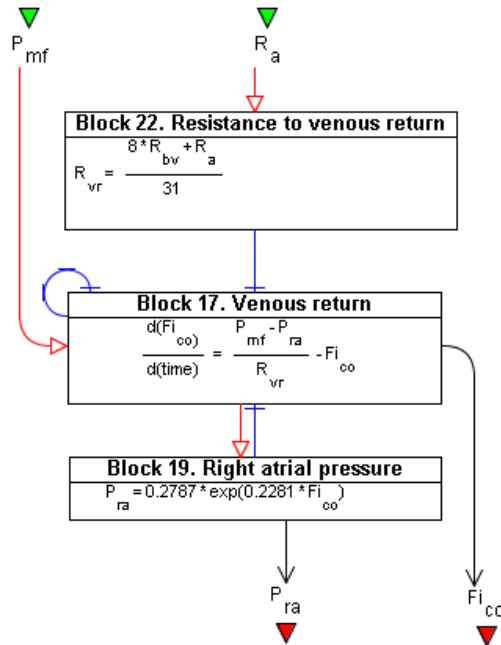


Рис. 8. Модуль “Сердце”.

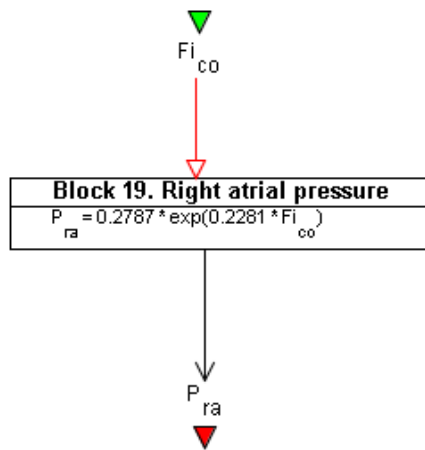


Рис. 9. Модуль “Правый желудочек”.

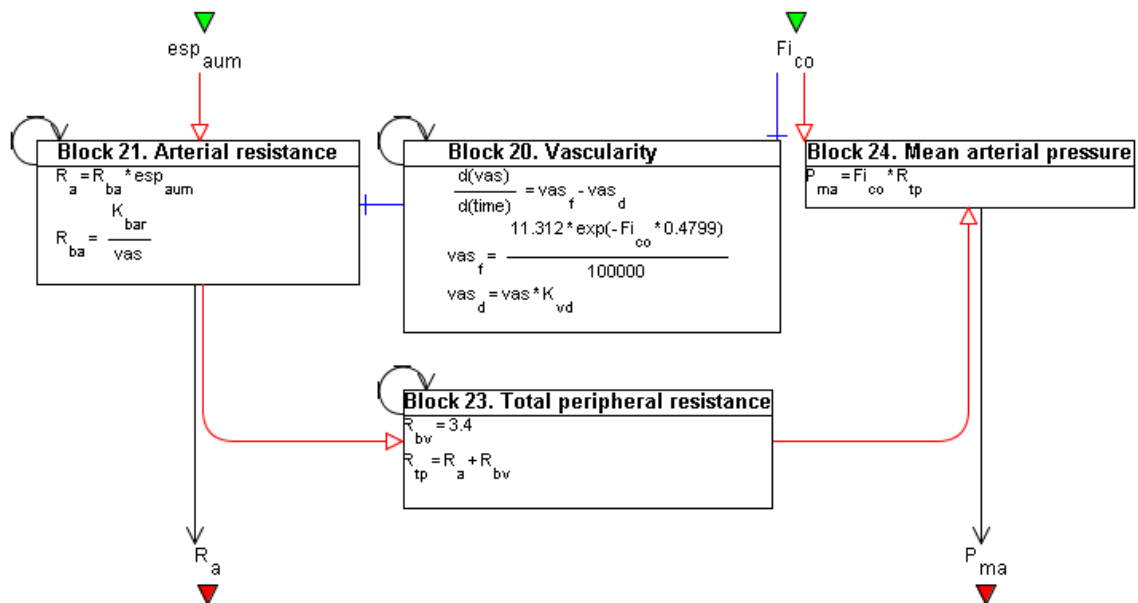


Рис. 10. Модуль “Артерии”.

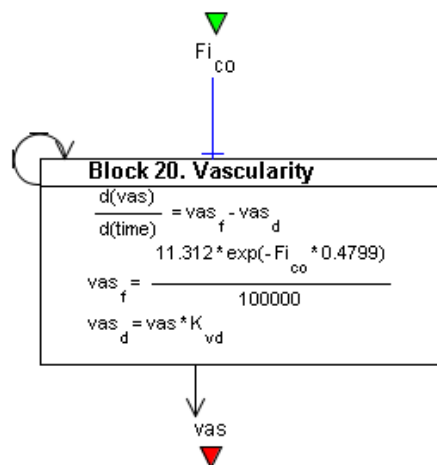


Рис. 11. Модуль “Васкуляриность”.

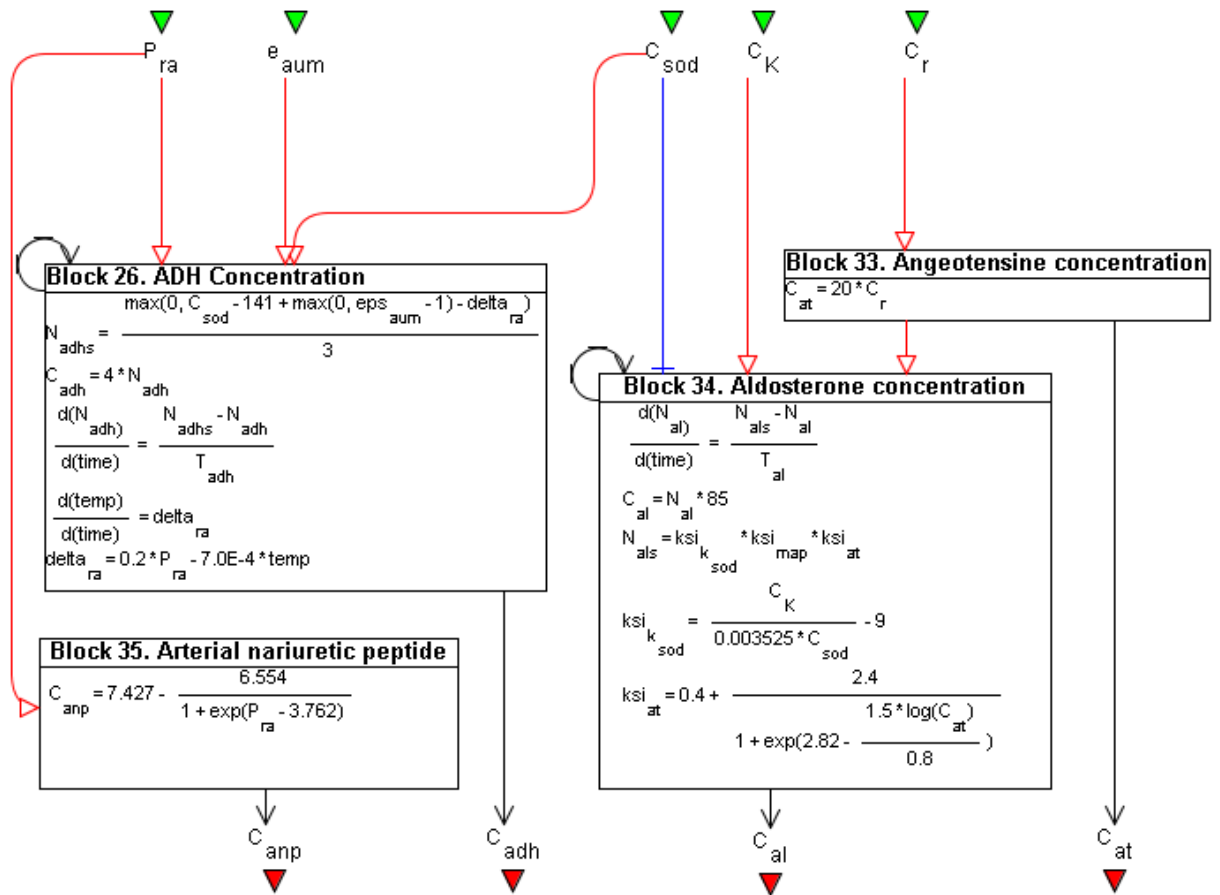


Рис. 12. Модуль “Гормональная система”.

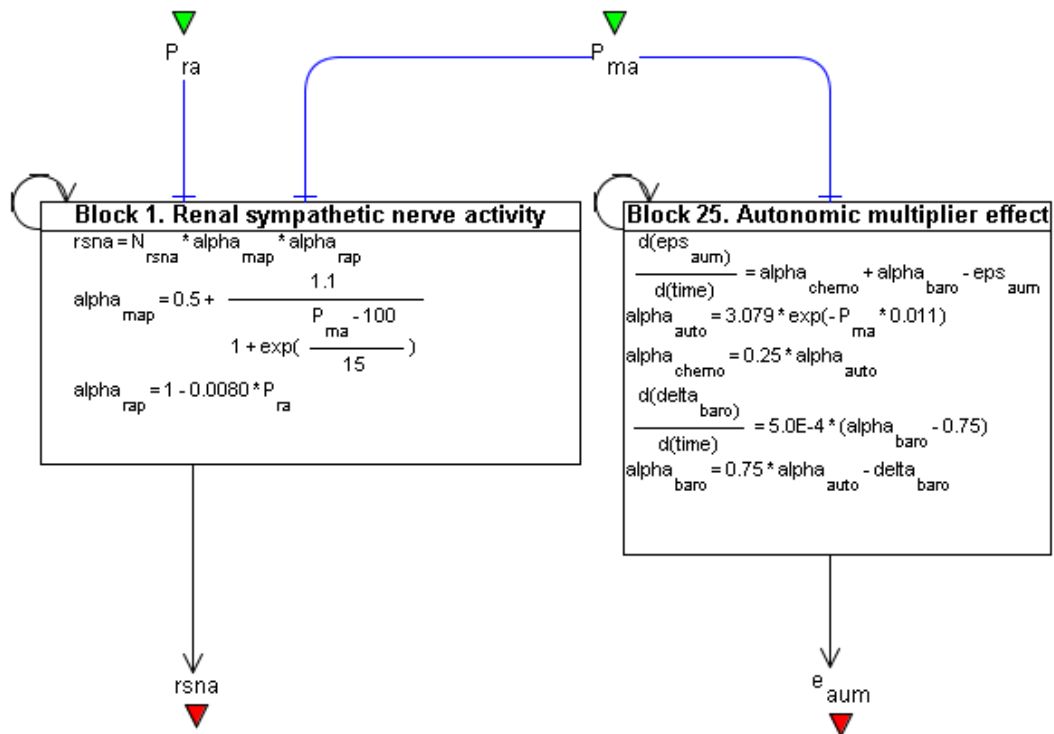


Рис. 13. Модуль “Нервная система”.

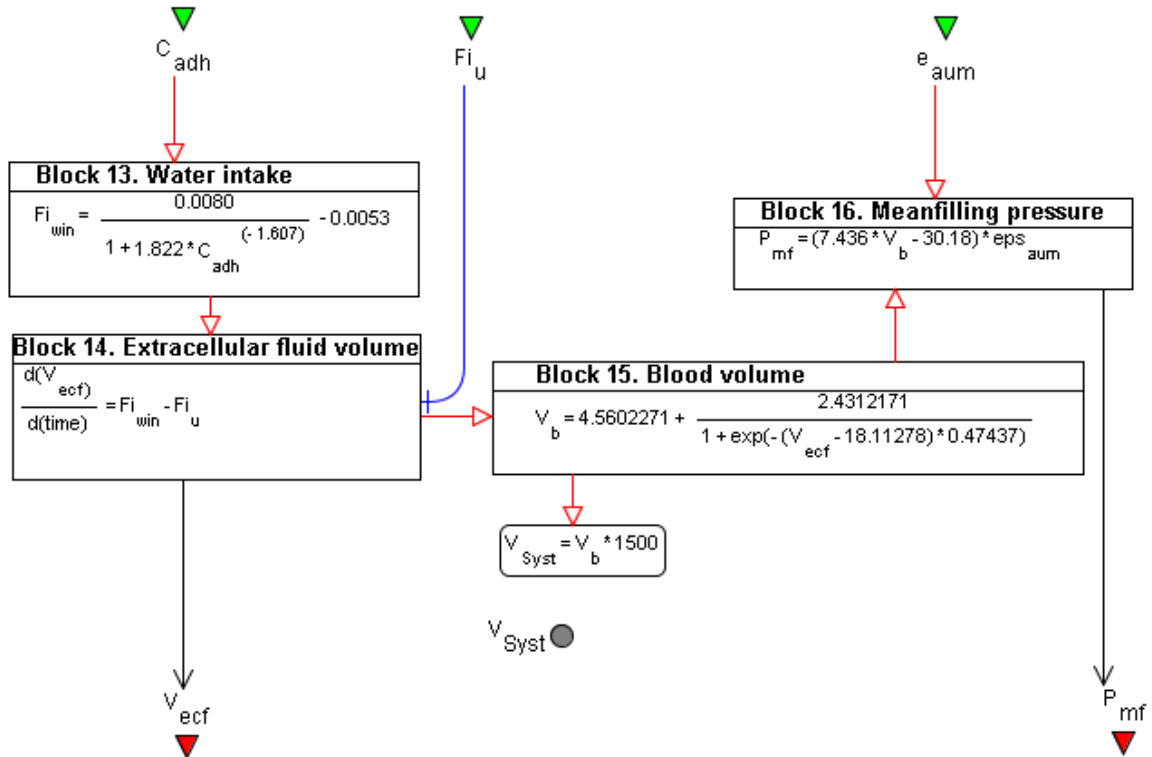


Рис. 14. Модуль “Контроль объема жидкости”.

В таблице 1. приведен список всех переменных трех использованных моделей. В первом столбце приведено название переменной, использованное при создании модели в BioUML (они соответствуют названиям на рис. 1–14 приложения 2). В последнем столбце – название, использованное для обозначения переменной в модульных модулях в том случае, если эти переменные используются для установления связей между модулями (см. рис. 1, 2, 6 и 9 текста статьи).

Таблица 1. Описание переменных моделей, использованных в работе

| Обозначение в модели | Описание | Единицы измерения | Обозначение в модульной модели |
|-------------------------------------|--|-------------------|--------------------------------|
| Модель сердечных сокращений | | | |
| $BloodFlow_{ArteriesToCapillaries}$ | Мгновенный кровоток из артерий в капилляры | мл/с | Q_{AC} |
| $BloodFlow_{CapillariesToVeins}$ | Мгновенный кровоток из капилляров в вены | мл/с | Q_{CV} |
| $BloodFlow_{VeinsToVentricle}$ | Мгновенный кровоток из вен в желудочек | мл/с | Q_{VH} |
| $BloodFlow_{VentricleToArteries}$ | Мгновенный кровоток из желудочка в артерии | мл/с | Q_{HA} |
| $Blood_{Output}$ | Ударный объем | мл | V_{Out} |
| $BR_{HeartCenter}$ | Барорецепторная чувствительность сердечного центра | - | - |

| | | | |
|------------------------------|--|-------------------|-----------|
| $Conductivity_{Arteries}$ | Коэффициент проводимости артерий | (мл/с)/мм рт. ст. | - |
| $Conductivity_{Capillaries}$ | Коэффициент проводимости капилляров | (мл/с)/мм рт. ст. | - |
| $Conductivity_{Venous}$ | Коэффициент проводимости вен | (мл/с)/мм рт. ст. | - |
| $Conductivity_{Venous_0}$ | Коэффициент проводимости вен при нулевом давлении | (мл/с)/мм рт. ст. | - |
| $Debt_{Capillary}$ | Чувствительность капилляров к кислородному долгу | - | - |
| $Debt_{Venous}$ | Чувствительность вен к кислородному долгу | - | - |
| $Duration_{Systole}$ | Длительность систолы | с | - |
| $Duration_{Current}$ | Длительность текущей стадии (систола или диастолы) | с | - |
| $Elasticity_{Arterial}$ | Упругость артерий | мм рт. ст./мл | - |
| $Elasticity_{Arterial}$ | Коэффициент упругости артерий при нулевом давлении | мм рт. ст./мл | - |
| $Elasticity_{Myocard}$ | Упругость миокарда | - | - |
| $Elasticity_{Venous}$ | Коэффициент упругости артерий | мм рт. ст./мл | - |
| $Elasticity_{Venous_0}$ | Коэффициент упругости артерий при нулевом давлении | мм рт. ст./мл | - |
| $Humoral_{Arterial}$ | Чувствительность артерий к нейрогуморальному фактору | - | - |
| $Humoral$ | Нейрогуморальный фактор | 1/с | H |
| $Humoral_{Diastole}$ | Нейрогуморальный фактор при переходе от диастолы к систоле | - | - |
| K_1 | Инотропный коэффициент сердца | - | - |
| K_2 | Инотропный коэффициент сердца | - | - |
| $Oxygen_{Arterial}$ | Содержание кислорода в артериальной крови | % | - |
| $Oxygen_{Debt}$ | Кислородный долг | мл | D_{O_2} |
| $Oxygen_{Delivery}$ | Мгновенная доставка кислорода тканям | мл/с | - |
| $Oxygen_{Need}$ | Мгновенная потребность в кислороде | мл/с | - |
| $Oxygen_{UtilizationSpeed}$ | Скорость утилизации кислорода | мл/с | - |
| $Oxygen_{Venous}$ | Содержание кислорода в венозной крови | % | - |
| $Pressure_{Arterial}$ | Артериальное давление | мм рт. ст. | P_A |
| $Pressure_{Capillary}$ | Давление в капиллярах | мм рт. ст. | P_C |
| $Pressure_{Diastole}$ | Диастолическое давление в левом желудочке | мм рт. ст. | - |
| $Pressure_{Systole}$ | Систолическое давление в левом желудочке | мм рт. ст. | - |
| $Pressure_{Venous}$ | Давление в венах | мм рт. ст. | P_V |
| $Pressure_0$ | | мм рт. ст. | - |
| $Reactivity_{HeartCenter}$ | Реактивность сердечного центра | мм рт. ст./мл/с | - |
| $Resistance_{Arterial}$ | Сопrotивляемость артерий кровотоку из желудочка | мм рт. ст./мл/с | R_A |

| | | | |
|----------------------------------|---|--------------------|-----------|
| $Resistance_{Capillary}$ | Сопrotивляемость капилляров кровотоку из артерий | мм рт. ст./ (мл/с) | R_C |
| $Resistance_{Venous}$ | Сопrotивляемость вен кровотоку из капилляр | мм рт. ст./ (мл/с) | R_V |
| S_1 | | - | - |
| S_2 | | - | - |
| S_3 | | - | - |
| $Stage_{Systole}$ | Индикатор состояния систолы | - | - |
| $Stress_{HeartCenter}$ | Чувствительность сердечного центра к нагрузке | - | - |
| $Tone_{Arterial}$ | Артериальный тонус | мл*с | - |
| $Tone_{Venous}$ | Венозный тонус | мл*с | - |
| $Volume_{Arterial}$ | Объем артериального резервуара | мл | V_A |
| $Volume_{Arterial_N}$ | Ненапряженный объем артериального резервуара | мл | - |
| $Volume_{Venous}$ | Объем венозного резервуара | мл | V_V |
| $Volume_{Ventricular_N}$ | Ненапряженный объем венозного резервуара | мл | - |
| Модель почечной регуляции | | | |
| a_{auto} | Активность автономной системы | - | - |
| a_{baro} | Активность барорецепторов | - | - |
| a_{chemo} | Активность хеморецепторов | - | - |
| $alpha_{map}$ | Эффект среднего артериального давления на почечную симпатическую нервную активность | - | - |
| $alpha_{rap}$ | Эффект давления в правом предсердии на почечную симпатическую нервную активность | - | - |
| $beta_{rsna}$ | Эффект почечной симпатической нервной активности на сопротивление афферентной артериолы | - | - |
| C_{adh} | Концентрация антидиуретического гормона | мЕ/л | C_{adh} |
| C_{al} | Концентрация альдостерона | нг/л | C_{al} |
| C_{anp} | Нормализованная концентрация натриуретического пептида | - | C_{anp} |
| C_{at} | Концентрация ангиотензина | нг/л | C_{at} |
| C_{gcf} | Коэффициент фильтрации клубочковых капилляров | - | - |
| C_K | Концентрация калия в крови | мЭкв/л | C_K |
| C_r | Нормализованная концентрация ренина | - | - |
| C_{sod} | Концентрация натрия в крови | мЭкв/л | - |
| $delta_{ra}$ | Эффект давления в правом предсердии на нормализованную скорость секреции антидиуретического гормона | - | - |
| eps_{aum} | Эффект автономного множителя | - | e_{aum} |

| | | | |
|---------------------|---|----------|--------------|
| $\eta_{cd-sodreab}$ | Реабсорбция натрия собирательной трубкой (доля от проходящего количества) | - | - |
| $\eta_{dt-sodreab}$ | Реабсорбция натрия дистальным канальцем (доля от проходящего количества) | - | - |
| $\eta_{pt-sodreab}$ | Реабсорбция натрия проксимальным канальцем (доля от проходящего количества) | - | - |
| Fi_{co} | Сердечный выброс (минутный объем) | л/мин | Fi_{co} |
| Fi_{dt-sod} | Поток натрия, выходящий из дистального канальца | мЭкв/мин | - |
| $Fi_{dt-sodreab}$ | Абсолютная скорость реабсорбции натрия дистальным канальцем | мЭкв/мин | - |
| Fi_{filsod} | Нагрузка профильтрованного натрия | мЭкв/мин | - |
| Fi_{gfiltr} | Скорость клубочковой фильтрации | л/мин | - |
| $Fi_{cd-sodreab}$ | Абсолютная скорость реабсорбции натрия собирательной трубкой | мЭкв/мин | - |
| Fi_{md-sod} | Скорость тока натрия через <i>Macula densa</i> | мЭкв/мин | - |
| $Fi_{pt-sodreab}$ | Абсолютная скорость реабсорбции натрия проксимальным канальцем | мЭкв/мин | - |
| Fi_{rb} | Скорость тока крови в почке | л/мин | Fi_{rb} |
| Fi_{sodin} | Потребление соли | мЭкв/мин | Fi_{sodin} |
| $Fi_{t-wreab}$ | Скорость реабсорбции воды в канальцах | л/мин | - |
| Fi_u | Скорость диуреза | л/мин | Fi_u |
| Fi_{u-sod} | Поток натрия в составе мочи | мЭкв/мин | - |
| Fi_{vr} | Венозный возврат | мЭкв/мин | - |
| Fi_{win} | Потребление воды | мЭкв/мин | - |
| γ_{at} | Эффект концентрации ангиотензина на реабсорбцию натрия проксимальным канальцем | - | - |
| γ_{filsod} | Эффект нагрузки профильтрованного натрия на его реабсорбцию проксимальным канальцем | - | - |
| γ_{rsna} | Эффект почечной симпатической нервной активности на реабсорбцию натрия проксимальным канальцем | - | - |
| K_{bar} | Коэффициент, связывающий базовое сопротивление артерий с васкуляризацией (обеспеченностью сосудами) | - | - |
| K_{vd} | Коэффициент снижения числа сосудов | - | - |
| ksi_{at} | Эффект ангиотензина на скорость секреции альдостерона | - | - |

| | | | |
|----------------|--|------|---|
| $ksi_{k/sod}$ | Эффект отношения концентраций калия/натрия на скорость секреции альдостерона | - | - |
| ksi_{map} | Эффект среднего артериального давления на скорость секреции альдостерона | - | - |
| $lambda_{amp}$ | Эффект натриуретического пептида на скорость реабсорбции натрия собирательными трубками | - | - |
| $lambda_{dt}$ | Эффект тока натрия, прошедшего дистальный каналец, на скорость его реабсорбции в собирательных трубках | - | - |
| M_{sod} | Общее количество натрия | мЭкв | - |
| mu_{adh} | Эффект концентрации антидиуретического гормона на скорость реабсорбции воды канальцами | - | - |
| mu_{al} | Эффект концентрации альдостерона на скорость реабсорбции воды канальцами | - | - |
| N_{adh} | Нормализованная концентрация антидиуретического гормона | - | - |
| N_{adhs} | Нормализованная скорость секреции антидиуретического гормона | - | - |
| N_{al} | Нормализованная концентрация альдостерона | - | - |
| N_{als} | Нормализованная скорость секреции альдостерона | - | - |
| n_{eps_dt} | Нормальное значение реабсорбции натрия дистальным каналцем | - | - |
| n_{eta_cd} | Нормальное значение реабсорбции натрия собирательной трубкой (доля от проходящего количества) | - | - |
| n_{eta_pt} | Нормальное значение реабсорбции натрия проксимальным каналцем (доля от проходящего количества) | - | - |
| N_{rs} | Нормализованная скорость секреции ренина | - | - |
| N_{rsna} | Нормализованная почечная симпатическая активность | - | - |
| nu_{md_sod} | Эффект тока натрия через <i>Macula densa</i> на скорость секреции ренина | - | - |
| nu_{rsna} | Эффект почечной симпатической нервной активности на скорость секреции ренина | - | - |
| psi_{al} | Эффект альдостерона на реабсорбцию натрия дистальным каналцем | - | - |

| | | | |
|------------------------------------|---|---------------------|-------------|
| P_B | Гидростатическое давление в капсуле Боумена-Шумлянского | мм рт. ст. | - |
| P_t | Фильтрационное давление в сети капилляров | мм рт. ст. | - |
| P_{gh} | Клубочковое гидростатическое давление | мм рт. ст. | - |
| P_{go} | Клубочковое осмотическое давление | мм рт. ст. | - |
| P_{ma} | Среднее артериальное давление | мм рт. ст. | P_{ma} |
| P_{mf} | Среднее наполняющее давление | мм рт. ст. | - |
| P_{ra} | Давление в правом предсердии | мм рт. ст. | P_{ra} |
| R_a | Артериальное сопротивление | мм рт. ст.*л/мин | - |
| R_{aa-ss} | Сопротивление афферентной артериолы | мм рт. ст./(л/мин) | R_{aa-ss} |
| R_{ba} | Базовое артериальное сопротивление | мм рт. ст./(л/мин) | - |
| R_{bv} | Базовое венозное сопротивление | мм рт. ст./(л/мин) | - |
| R_{ea} | Сопротивление эфферентной артериолы | мм рт. ст./(л/мин) | - |
| $rsna$ | Почечная симпатическая нервная активность | - | $rsna$ |
| R_{rp} | Общее периферическое сопротивление | мм рт. ст./(л/мин) | R_r |
| R_r | Почечное сосудистое сопротивление | мм рт. ст./(л/мин) | - |
| R_{vr} | Сопротивление венозному возврату | мм рт. ст./(л/мин) | - |
| $sigma_{igf}$ | Сигнал тубулогломерулярной обратной связи | - | - |
| T_{adh} | Константа времени для секреции антидиуретического гормона | мин | - |
| T_{al} | Константа времени для секреции альдостерона | мин | - |
| T_r | Константа времени для секреции ренина | мин | - |
| vas | Васкуляризация | - | vas |
| vas_d | Скорость снижения васкуляризации | - | - |
| vas_f | Скорость увеличения васкуляризации | - | - |
| V_b | Объем крови | л | - |
| V_{ecf} | Объем внеклеточной жидкости | л | V_{ecf} |
| Модель артериального дерева | | | |
| α | Коэффициент кориолиса | - | - |
| E | Модуль Юнга | дин/см ² | - |
| $h_b, i = 1, \dots, 55$ | Толщина стенки сосуда | см | - |

| | | | |
|-------------------------------|---|--------------------|--------------------------|
| ρ | Плотность крови | г/см ² | - |
| ν | Коэффициент вязкости крови | П | - |
| $A_i(t, z), i = 1, \dots, 55$ | Площадь поперечного сечения i -того сосуда | см ² | - |
| K_r | Коэффициент трения крови о стенки сосудов | П | - |
| $l_i, i = 1, \dots, 55$ | Длина i -того сосуда | см | - |
| $p_i(t, z), i = 1, \dots, 55$ | Давление в i -том сосуде | мм рт. ст. | P_A |
| $Q_i(t, z), i = 1, \dots, 55$ | Кровоток в i -том сосуде | мл/с | Q_{HA}, Q_{AC}, Q_{AR} |
| $R_i(t, z), i = 1, \dots, 55$ | Радиус i -того сосуда | см | - |
| $r_i(t, z), i = 1, \dots, 55$ | Сопротивление кровотоку через i -тый сосуд артериального дерева | мм рт. ст./ (мл/с) | R_A, R_{AR} |

ЛИТЕРАТУРА

1. Солодянников Ю.В. *Элементы математического моделирования и идентификация системы кровообращения*. Самара: Изд-во Самар. ун-та, 1994. 316 с.
2. Karaaslan F., Denizhan Y., Kayserilioglu A., Ozcan Gulcur H. Long-term mathematical model involving renal sympathetic nerve activity, arterial pressure, and sodium excretion. *Ann. Biomed. Eng.* 2005. V. 33. № 11. P. 1607–1630.
3. Guyton A.C., Coleman T.G., Granger H.J. Circulation: Overall regulation. *Ann. Rev. Physiol.* 1972. V. 34. P. 13–46.
4. Coleman T.G., Hall J.E. *A mathematical model of renal hemodynamics and excretory function Structuring Biological Systems: A Computer Modelling Approach*. Ed. Iyengar S.S. Boca Raton, Florida: CRC Press, 1992. P. 89–124.
5. Uttamsingh R.J., Leaning M.S., Bushman J.A., Carson E.R., Finkelstein L. Mathematical model of the human renal system. *Med. Biol. Eng. Comput.* 1985. V. 23. P. 525–535.
6. Lamponi D. *One dimensional and multiscale model for blood flow circulation*: Ph. D. Thesis No 3006. Lausanne: Ecole Polytechnique Federale De Lausanne, 2004. URL: http://infoscience.epfl.ch/record/33478/files/EPFL_TH3006.pdf (дата обращения 19.12.2012).
7. Holstein-Rathlou N.H., Marsh D.J. A dynamic model of renal blood flow autoregulation. *Bull. Math. Biol.* 1994. V. 56. № 3. P. 411–429.
8. Judas L., Bentzen S.M., Stewart F.A. Progression rate of radiation damage to the mouse kidney: a quantitative analysis of experimental data using a simple mathematical model of the nephron. *Int. J. Radiat. Biol.* 1997. V. 72. № 4. P. 461–473.
9. Proshin A.P., Solodyannikov Y.V. Mathematical modeling of blood circulation system and its practical application. *Automat. Rem. Contr.* 2006. V. 67. № 2. P. 329–341.
10. Snoep J.L., Bruggeman F., Olivier B.G., Westerhoff H.V. Towards building the silicon cell: a modular approach. *Biosystems.* 2006. V. 83. № 2–3. P. 207–16.
11. Randhawa R., Shaffer. C.A., Tyson J.J. Model Composition for Macromolecular Regulatory Networks. *IEEE/ACM Trans. Comput. Biol. Bioinform.* 2010. V. 7. № 2. P. 278–287.
12. Hernández A.I., Le Rolle V., Defontaine A., Carrault G. A Multiformalism and Multiresolution Modelling Environment: Application to the cardiovascular system and its regulation. *Philos Transact A Math Phys Eng Sci.* 2009. V. 367. № 1908. P. 4923–4940.
13. Fenner J.W., Brook B., Clapworthy G., Coveney P.V., Feipel V., Gregersen H., Hose D.R., Kohl P., Lawford P., McCormack K.M., Pinney D., Thomas S.R., Van Sint Jan S., Waters S., Viceconti M. The EuroPhysiome, STEP and a roadmap for the virtual physiological human. *Phil. Trans. R. Soc.* 2008. V. 366. № 1878. P. 2979–2999.
14. Perez L., Dragicevic S. An agent-based approach for modeling dynamics of contagious disease spread. *Int. J. Health Geogr.* 2009. V. 8. № 1. P. 50.
15. Chany N.T., LeBaronz B., Loyy A.W., Poggiozz T. Agent-Based Models of Financial Markets: A Comparison with Experimental Markets. *Working Paper.* 1999.
16. Glenn Elert. Volume of Blood in a Human. *The Physics Factbook™*. URL: <http://hypertextbook.com/facts/1998/LanNaLee.shtml> (дата обращения 01.03.2012).
17. Функциональные методы исследования почек. *Медицинская энциклопедия*. URL: <http://www.medical-enc.ru/m/15/funktsionalnye-metody-issledovania-pochek-3.shtml> (дата обращения 01.03.2012).

18. Navar L.G., Hamm L.L. *The kidney in blood pressure regulation. In: Atlas of Diseases of the Kidney. Hypertension and the Kidney.* Ed. Wilcox C.S. Philadelphia: Current Medicine, 1999. P. 1.1–1.22.
19. Bendel P., Buonocore E., Bockisch A., Besozzi M.C. Blood flow in the carotid arteries: quantification by using phase-sensitive MR imaging. *Am. J. Roentgenol.* V. 1989. V. 152. № 6. P. 1307–1310.

Материал поступил в редакцию 07.12.2012, опубликован 30.12.2012.