

УДК 612.13; 51–76

DOI: 10.24884/1682-6655-2018-17-4-11-23

А. А. ГРИНЕВИЧ

## Математические модели в сердечно-сосудистой системе человека. Подходы к описанию колебаний с частотой 0,1 Гц variability ритма сердца и магистрального кровотока

Институт биофизики клетки Российской академии наук – обособленное подразделение Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Федеральный исследовательский центр "Пушкинский научный центр биологических исследований Российской академии наук"», г. Пушкино, Московская область, Россия

142290, Пушкино, Московская область, ул. Институтская, д. 3

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт теоретической и экспериментальной биофизики Российской академии наук, Россия

142290, Пушкино, Московская область, ул. Институтская, д. 3

e-mail: grin\_aa@mail.ru

Статья поступила в редакцию 14.11.18; принята к печати 21.12.18

### Резюме

В обзоре сфокусировано внимание на применении методов математического моделирования в исследовании механизмов, лежащих в основе формирования низкочастотных колебаний в сердечно-сосудистой системе человека. При этом основной акцент делается на 0,1 Гц ритмы и связанные с этим авторские работы. Высказываются и обосновываются новые идеи, касающиеся принципиальной роли гидродинамических свойств сосудистого русла в формировании низкочастотных колебаний в области частоты 0,1 Гц.

**Ключевые слова:** сердечно-сосудистая система, колебания давления, колебания скорости кровотока, математическое моделирование, 0,1 Гц, variability ритма сердца

**Для цитирования:** Гриневич А. А. Математические модели в сердечно-сосудистой системе человека. Подходы к описанию колебаний с частотой 0,1 Гц variability ритма сердца и магистрального кровотока. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2018;17(4):11–23. Doi: 10.24884/1682-6655-2018-17-4-11-23

UDC 612.13; 51–76

DOI: 10.24884/1682-6655-2018-17-4-11-23

А. А. GRINEVICH

## Mathematical models in the human cardiovascular system. Approaches to the description of 0.1 Hz oscillations of heart rate variability and the magistral blood flow

Institute of Cell Biophysics, Russian Acad. Sci.

142290, Russia, Moscow region, Pushchino, Institutskaya street, 3

Institute of Theoretical and Experimental Biophysics, Russian Acad. Sci.

142290, Russia, Moscow region, Pushchino, Institutskaya street, 3

e-mail: grin\_aa@mail.ru

Received 14.11.18; accepted 21.12.18

### Summary

The review focuses on the application of methods of mathematical modeling in the study of the mechanisms underlying the formation of low-frequency oscillations in the human cardiovascular system. The main emphasis is put on 0.1 Hz rhythms and related author's works. New ideas about the fundamental role of the hydrodynamic properties of the vascular bed in the formation of low-frequency oscillations at the frequency of 0.1 Hz are presented and justified.

**Keywords:** cardiovascular system, pressure oscillations, blood flow oscillations, mathematical modeling, 0.1 Hz, heart rate variability

**For citation:** Grinevich A. A. Mathematical models in the human cardiovascular system. Approaches to the description of 0.1 Hz oscillations of heart rate variability and the magistral blood flow. Regional hemodynamics and microcirculation. 2018;17(4):11–23. Doi: 10.24884/1682-6655-2018-17-4-11-23

### Введение

Сердечно-сосудистую систему человека (ССС) можно рассматривать как сложный многомодульный комплекс, функционирование которого обеспечивается процессами, протекающими на разных уровнях

организации, начиная от субклеточного, клеточного, тканевого, органного и заканчивая системным уровнем организма как единого целого. В этом обзоре мы рассматриваем математические модели, описывающие динамику кровообращения в СССР как едином

органе, состоящем из упрощенных моделей сердца, сосудов крупного и среднего калибров и разветвленной системы сосудов малого калибра и капилляров.

Фундаментальная особенность ССС заключается в том, что ее функционирование сопровождается ярко выраженным колебательным характером ее параметров в широком диапазоне частот [1–3]. При этом важно учитывать, что колебания в ССС обусловлены не только ритмической деятельностью сердца, но и более низкочастотными системными и локальными процессами, обеспечивающими регуляцию скорости кровотока.

Функциональное состояние ССС может быть оценено различными методами, среди которых следует выделить такие широко распространенные неинвазивные методы, как электрокардиографический (ЭКГ) метод исследования электрической активности сердца и доплеровские методы исследования скорости кровотока. Для исследования скорости кровотока в сосудах большого и среднего калибра используют различные модификации ультразвуковой доплерографии, а для исследования скорости кровотока в сосудах малого калибра и капиллярах используют разные модификации лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ). Методы ЭКГ и ультразвуковые доплеровские методы исследования вошли в рутинную практику медицинской диагностики и поэтому не требуют дополнительного обсуждения в этом обзоре, чего нельзя сказать о методе лазерной доплеровской флоуметрии.

По определению, измеряемым параметром ЛДФ является объемная скорость кровотока в поверхностных слоях ткани, точнее, ее составляющая, перпендикулярная к поверхности. Чаще всего исследуют скорость кровотока в микрососудистом русле кожи. Измеряемый параметр является относительным и обозначается как показатель микроциркуляции (ПМ), который измеряется в условных единицах (усл. ед.) и состоит из двух компонент: 1) относительно стабильной компоненты, определяющей среднюю объемную скорость кровотока; 2) многочастотной компоненты. Вторая компонента сигнала является интегральной и содержит в себе вклады различных колебательных процессов, протекающих в ССС.

Для оценки этих вкладов используют методы спектрального разложения. Получаемые спектрограммы разделяют на непересекающиеся частотные диапазоны [4, 5]. Среди них можно выделить те, частоты которых лежат ниже частоты дыхания 0,25 Гц. Эту часть спектра называют низкочастотным спектром. В низкочастотном спектре особый интерес представляют компоненты с частотами, близкими к частоте 0,1 Гц, так как они широко представлены в ССС человека. Они присутствуют в ВСР, характеризуя ее низкочастотную (LF) спектральную компоненту [6], в колебаниях артериального (системного) давления (АД) крови – волны Майера [4, 7–9] – и в микроциркуляторном периферическом кровотоке, отражая миогенный ритм [5, 10].

Исследование колебаний в ССС в целом, и низкочастотных колебаний с частотой 0,1 Гц в частности, имеет не только фундаментальное, но и медико-прикладное значение. Например, глубокое дыхание на частоте 0,1 Гц позволяет стимулировать барорефлекторный ответ [11]. Такая стимуляция используется в меди-

цинской практике для лечения различных патологий, связанных с физиологическими и ментальными нарушениями [12–15]. Она позволяет оценивать функциональное состояние барорефлекторного механизма [16] и психофизиологическое состояние пациентов [17].

Экспериментальные подходы к исследованию биологических систем позволяют накапливать описательные знания об изучаемых объектах, включая и механизмы, лежащие в основе тех или иных биологических процессов и феноменов. Но для формализации этих знаний, выявления количественных закономерностей и прогнозирования на их основе поведения системы в условиях различных воздействий, в том числе и тех, которые сложно воспроизводимы на экспериментальных моделях, этого недостаточно. В этом случае методы математического моделирования оказываются наиболее удобными и прогрессивными. Особенно это актуально в свете активного развития вычислительной медицины, или медицины *in silico* [18], а также в свете прорывных исследований по разработке цифровой клетки [19]. В данном обзоре мы рассмотрим математические модели, которые описывают колебательные процессы в ССС человека и позволяют лучше понять механизмы, лежащие в основе формирования низкочастотных ритмов, в частности тех, чьи частоты близки к частоте 0,1 Гц.

### Моделирование зависимости ВСР человека от частоты дыхания

ВСР человека представляет собой временной ряд изменений периодов сердечных сокращений, т. е. интервалов между началом одного цикла сердечного сокращения и началом другого, следующего, цикла. Показано, что ВСР – величина не постоянная, а изменяется во времени и представляет собой сложный колебательный процесс, спектральный состав которого включает в себя несколько частотных диапазонов: очень низкочастотный (VLF), низкочастотный (LF) и высокочастотный (HF) [20, 21]. Установлено, что ВСР тесно связана с дыханием [1, 22–25]. Эта связь заключается в циклическом увеличении частоты сердечных сокращений (ЧСС) в фазу вдоха и ее уменьшении в фазу выдоха. Связь ВСР с дыханием называют респираторной синусовой аритмией (РСА).

РСА в спектре ВСР формирует характерную спектральную компоненту, которая приходится на частоту дыхания. Степень выраженности этой компоненты может носить нетривиальный характер, что особенно видно в условиях контролируемого дыхания. Ранее было показано, что при контролируемой частоте дыхания амплитуда спектральной компоненты на частоте дыхания меняется с изменением этой частоты резонансноподобным образом [11, 26, 27]. При этом кривая такой зависимости имеет форму колокола с максимумом на частоте 0,1 Гц. Аналогичная зависимость наблюдается и при других напряженных режимах дыхания с контролем частоты, глубины и формы экскурсии грудной клетки [10, 28–30].

Существует две основные гипотезы, объясняющие феномен РСА: это центрогенная теория и механизм обратной барорефлекторной петли [1–3, 23]. Последний включает в себя нелинейные компоненты,

которые могут приводить к нелинейной зависимости ВСР от частоты дыхания. Кроме того, вегетативный контроль ЧСС сам может изменяться с изменением частоты дыхания [11, 26]. Было экспериментально показано [26], что, помимо ваготенного феномена, значимую роль в формировании ВСР играет и симпатическая иннервация, особенно сильно проявляющая себя при редком дыхании.

Ясного и однозначного понимания механизмов формирования колоколообразной зависимости ВСР от частоты дыхания в условиях контролируемого дыхания нет. Вышеназванные гипотезы не объясняют форму этой зависимости. Например, до сих пор не ясно, является ли колоколообразный вид кривой следствием непосредственного контроля со стороны центральной нервной системы, или это результат чисто физического взаимодействия двух или нескольких колебательных систем. Возможно, причиной являются оба фактора, тогда каков вклад каждого из них? Для ответа на эти вопросы недостаточно использовать только экспериментальные физиологические методы исследования, поэтому многие исследователи начинают использовать методы математического моделирования, позволяющие формализовать накопленные знания и описывать поведение ССС в условиях более широкого спектра воздействий, чем это возможно при экспериментальном подходе.

Математическое описание процессов дыхания и кровообращения можно условно разделить на два класса: модели, использующие только явное описание прямых и обратных связей между взаимодействующими элементами (детальное имитационное моделирование), и модели, которые строятся на базе принципов оптимального управления.

Модели, относящиеся к первому классу, обладают разной степенью детализации описания. S. R. Seydnejad и R. T. Kitney предложили модель, описывающую появление HF-, LF- и VLF-компонент в спектре плотности ВСР на основе как центрогенной теории, так и рефлектогенной, с учетом нелинейной барорефлекторной петли обратной связи [31]. Кроме того, их модель позволяет имитировать и механическое влияние изменяющегося объема легких на ЧСС. Другая модель, построенная P. E. McSharry et al. [32], также описывает контроль сердечно-сосудистой системы на базе обратной барорефлекторной связи, но с учетом упрощенной синусоидальной модуляции со стороны респираторной системы. Общим недостатком этих моделей является то, что сердечно-сосудистая и респираторная системы в них описаны очень упрощенно, без детального рассмотрения их структурно-функциональных особенностей, а в автономном контроле не учитываются хеморефлекс и рецепция растяжимости легких.

Более развитые в отношении описания модели кардиореспираторной системы были предложены M. Ursino и E. Magosso [33, 34]. В них не только разработана детальная модель сердечно-сосудистой системы с учетом пульсирующего сердца, артериального, венозного и периферического кровотока с пульмональным и системным циклами кровообращения, но также описывается локальная кислородозависимая регуляция резистивности периферических сосудов и

гуморальные эффекты. К сожалению, в этих моделях отсутствует подробное рассмотрение респираторной системы и не учитывается хеморефлекс.

Другие исследователи [35] представили совместную взаимосвязанную модель сердечно-сосудистой и дыхательной систем, описывающую взаимодействие этих систем при физических нагрузках. Предложенная модель во многом перекликается с моделями M. Ursino и E. Magosso, отличаясь от них тем, что в ней авторы явным образом учли хеморефлекс. С другой стороны, в модели Кюрегяна и др. нет описания пульсирующего сердца, как это рассмотрено в предыдущих моделях M. Ursino и E. Magosso, и в ней нет детального описания респираторной системы.

В 2010 г. L. Cheng et al. [36] предложили интегративную модель, описывающую взаимодействие и контроль респираторной и сердечно-сосудистой систем, с детальным рассмотрением как сердечно-сосудистой системы, так и респираторной, включая движение воздуха по верхнему дыхательному пути, а также контроль состояния «сон – бодрствование». Вместе с тем, как оказалось, эта модель в основном подходит только для описания работы кардиореспираторной системы при свободном дыхании в состоянии покоя или во время сна.

Второй класс включает в себя модели, которые используют упрощенный подход к описанию структурно-функциональных особенностей респираторной и сердечно-сосудистой систем, а взаимодействие между ними и контроль полностью или частично заменяются на процедуру минимизации функционала затрат, используемого в теории оптимального управления [37, 38].

В целом, исходя из существующих математических моделей, описывающих функционирование и взаимное влияние друг на друга дыхательной, сердечно-сосудистой и вегетативной нервной систем, можно сказать, что формирование LF-составляющей ВСР, в отличие от HF-компоненты, связь которой с дыханием вполне определена, может быть обусловлено несколькими различными механизмами. Одни авторы считают, что это низкочастотные возбуждения ствола головного мозга [31], другие используют для объяснения низкочастотные флуктуации периферического сопротивления [34], третьи полагают, что за это ответственны нелинейные эффекты и бифуркация Хопфа [38], а четвертые основываются на низкочастотной составляющей дыхательного ритма как следствии его неравномерности [39].

Представленные модели описывают механизмы формирования низкочастотного ритма в ВСР при спонтанном дыхании, но при этом не дают ответа на вопрос о формировании колоколообразной зависимости спектральных компонент ВСР с максимумом на частоте дыхания от положения этой частоты на оси частот при контролируемом дыхании. Исходя из этого, в работе [40] нами была предложена гипотеза о том, что контроль ССС со стороны вегетативной нервной системы может существенным образом зависеть от частоты дыхания, когда частота дыхания становится ниже некоторого порогового значения.

Для проверки выдвинутой нами гипотезы мы использовали модель «Pneuma» [36]. Эта модель не опи-



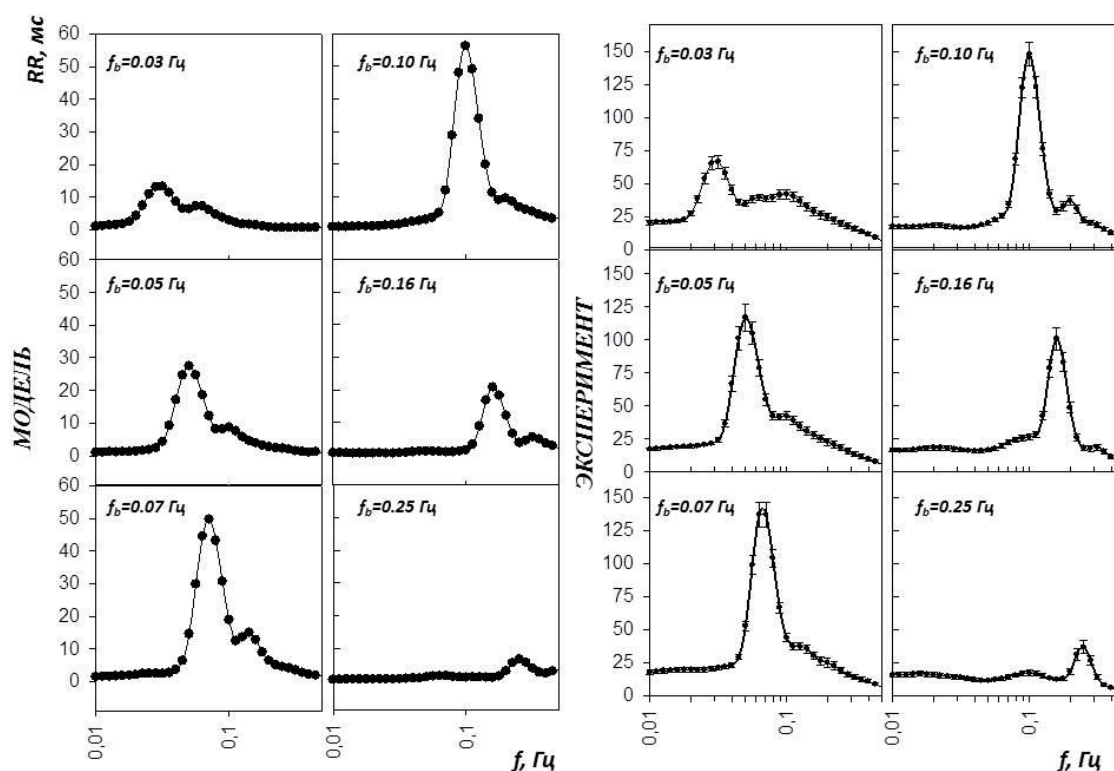


Рис. 1. Спектры ВСР при различных частотах ( $f_b$ ) контролируемого дыхания: слева – данные модели, полученные для частотно-зависимой парасимпатической и бета-симпатической регуляции ЧСС; справа – экспериментальные данные, заимствованные из [30]

Fig. 1. Spectra of HRV at various frequencies ( $f_b$ ) of controlled respiration: left – the data of the model obtained for the frequency-dependent parasympathetic and beta-sympathetic regulation of the heart rate; right – the experimental data taken from [30]

сывает колоколообразную зависимость ВСР от частоты дыхания при контролируемом дыхании, т. е. когда частота дыхания не формируется респираторным водителем ритма (РВР) на основании информации от хеморецепторов, а устанавливается как параметр в заданное значение. Поэтому мы модифицировали модель, введя в нее коэффициенты  $S_p$  и  $S_{\beta}$ , которые при изменении частоты дыхания  $f_b$  изменяют величину сигналов, регулирующих кровоток в ССС по парасимпатическому и бета-симпатическому путям

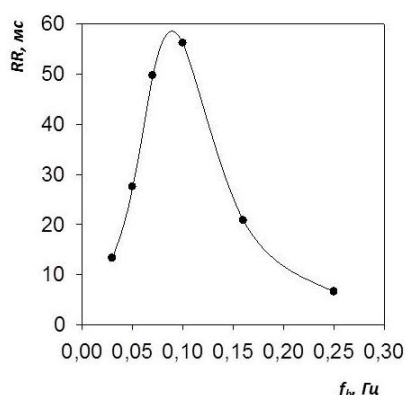


Рис. 2. Максимальные значения спектров ВСР для различных значений частоты  $f_b$  контролируемого дыхания. Данные получены для случая частотно-зависимой пара- и бета-симпатической регуляции ЧСС

Fig. 2. The maximum values of the HRV spectra for different values of the frequency of  $f_b$  controlled respiration. The data were obtained for the case of frequency-dependent parasympathetic and beta-sympathetic regulation of the heart rate

регуляции соответственно. В результате проведенных численных расчетов мы получили качественное соответствие между амплитудно-частотными спектрами (АЧС) моделируемой ВСР и экспериментальными данными (рис. 1).

Модельные данные, которые показаны на рис. 1 слева, были получены при специальном выборе коэффициентов  $S_p$  и  $S_{\beta}$  передачи сигналов по парасимпатическому и бета-симпатическому путям регуляции, а именно – когда коэффициенты снижают интенсивность сигналов и, следовательно, степень регуляции кровотока в ССС, при снижении частоты дыхания ниже 0,1 Гц. В результате максимумы спектральных компонент на частоте дыхания сначала возрастают, когда частота дыхания  $f_b$  снижается от 0,25 до 0,1 Гц, а затем, когда  $f_b$  становится ниже 0,1 Гц, они уменьшаются. Если мы возьмем значения максимумов спектральных компонент и построим их в зависимости от частоты дыхания  $f_b$ , то мы получим колоколообразную кривую зависимости ВСР от частоты дыхания (рис. 2), что соответствует полученным ранее экспериментальным данным [30].

Отметим, однако, что, несмотря на хорошее качественное сходство модельных и экспериментальных кривых, количественное различие между ними, тем не менее, оказалось значительным (рис. 1). Например, для максимального пика при частоте дыхания  $f_b = 0,1$  Гц величина эффекта более чем в 2 раза ниже, чем в экспериментальных данных. Одним из объяснений такого различия может быть то, что в случае модели на меняющийся объем легких не накладыва-

лось каких-либо ограничений, в то время как экспериментальные данные, с которыми проводится сравнение, были получены для фиксированного объема, значение которого задавалось как 40 % от жизненной емкости легких испытуемых [30]. Как известно, именно объем легких является еще одним фактором, определяющим степень РСА или величину ВСР. Это происходит как за счет сигналов от рецепторов растяжения легких, так и за счет присасывающей функции легких, изменяющей давление в нижней полости вены.

Также в работе [40] при помощи численных расчетов на модифицированной модели «Пнеума» была показана связь между коэффициентами  $S_p$  и  $S_\beta$  и амплитудой РВР ( $A_{RD}$ ), характеризующей интенсивность сигнала, формируемого дыхательным центром. Для этого мы строили зависимость значений  $S_p$  и  $S_\beta$  от величины  $A_{RD}$  и аппроксимировали эту зависимость обратным степенным законом:

$$S_i(A_{RD}) = S_{\min,i} + \frac{S_{\max,i}}{1 + (A_{RD}/a_i)^{\gamma_i}},$$

где  $i=p, \beta$ ;  $S_{\min,i}$ ,  $S_{\max,i}$ ,  $a_i$  и  $\gamma_i$  – параметры, значения которых приведены в таблице.

Исходя из полученных результатов, нами был сделан вывод о том, что в условиях напряженных режимов дыхания изменение активности вегетативного контроля может приводить к колоколообразной зависимости ВСР от контролируемой частоты дыхания с пиком на частоте, равной 0,1 Гц. При этом само изменение активности вегетативного контроля может быть связано обратным степенным законом с частотной зависимостью амплитуды респираторного водителя ритма.

### Роль эластичности кровеносных сосудов в формировании высокоамплитудных колебаний кровотока на частоте 0,1 Гц

Известно, что колебания скорости кровотока, особенно в микроциркуляторном русле, носят поличастотный характер [41]. При этом принято выделять несколько частотных диапазонов, формирующих колебательную кинетику течения крови. Эти диапазоны имеют характерные частоты, которые обусловлены различными ритмическими физиологическими процессами, протекающими в организме, а именно – сердечными сокращениями [5], движениями грудной клетки в процессе дыхания [42], миогенной активностью гладкомышечных клеток стенок сосудов [43], механизмами нейрогенной природы [44] и сосудодвигательной активностью эндотелия сосудов [5, 45–47].

Структурной особенностью строения сосудов и их важной гемодинамической характеристикой является эластичность сосудов, которая варьирует в зависимости от типа и размера сосуда и приводит к нивелированию высокоамплитудных колебаний давления и скорости кровотока, формируемых сердечным выбросом. Считается, что колебания скорости кровотока наряду с колебаниями давления, являются основными параметрами, характеризующими состояние ССС.

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 [5]. Очевидно, что эластичность сосудов также во многом определяется процессами миогенной природы.

Несмотря на имеющиеся многочисленные экспериментальные доказательства, подтверждающие основные гипотезы происхождения колебаний с частотой 0,1 Гц – центрогенную теорию и механизм обратной барорефлекторной петли [23, 1, 2], 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 [48–52], а также синхронизацию колебаний различных параметров ССС, например, давления крови и ВСР [53], или давления крови, ВСР и респираторного ритма [54], или показателя периферической микроциркуляции, ВСР и респираторного ритма [51], или давления крови и показателя периферической микроциркуляции [55].

В работе [56] мы выдвинули предположение о том, 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 как единой гидродинамической системы. Мы предположили, что 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. Для проверки этой гипотезы мы использовали разработанную нами математическую модель ССС человека, учитывающую микроциркуляторный кровоток.

В этой работе была выбрана упрощенная схема ССС, в отличие от модели, рассмотренной в предыдущем разделе [40]. Аргументом в пользу такого выбора была попытка максимально сосредоточиться на исследовании

Значения параметров аппроксимации зависимостей коэффициентов передачи сигналов по парасимпатическому ( $S_p$ ) и бета-симпатическому ( $S_\beta$ ) путям регуляции ЧСС от амплитуды РВР  $A_{RD}$

The values of the approximation parameters for the dependence of the parasympathetic ( $S_p$ ) and beta-sympathetic ( $S_\beta$ ) signal transmission coefficients regulating of the heart rate on the amplitude of the RD  $A_{RD}$

$i$	$S_{\min,i}$	$S_{\max,i}$	$a_i$	$\gamma_i$
$p$	1,27	99,05	0,011	2,69
$\beta$	18,94	82,86	0,012	1,45

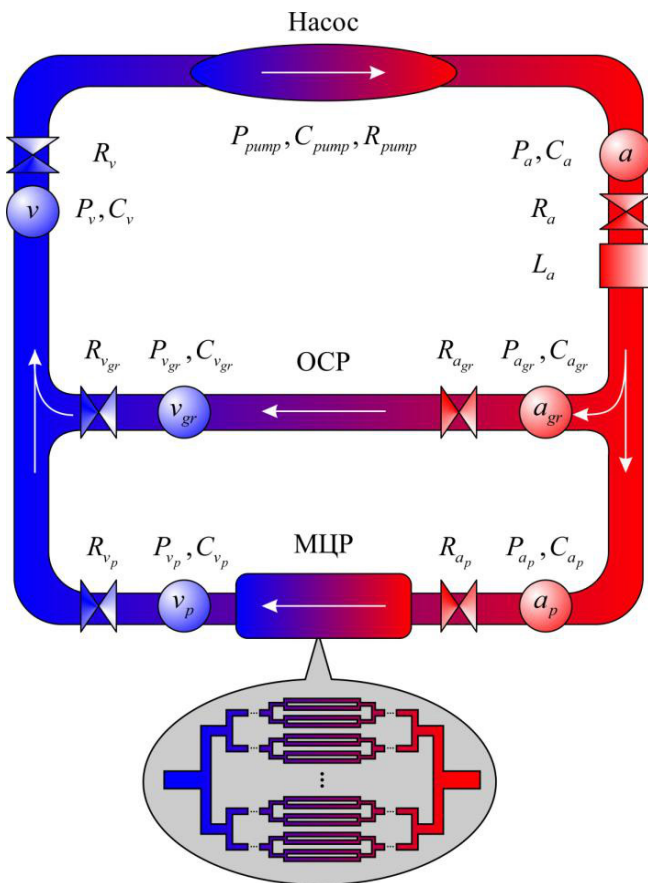


Рис. 3. Условная схема сосудистого русла:

$P_i$  – давление крови в  $i$ -м сосуде;  $C_i$  и  $R_i$  – эластичность и эффективное гидродинамическое сопротивление  $i$ -го сосуда. Обозначения сосудов:  $a$  – артерия;  $a_{gr}$  – артериальная часть ОСР;  $a_p$  – периферическая артерия;  $v_{gr}$  – венозная часть ОСР;  $v_p$  – периферическая вена;  $v$  – вена.  $L_a$  – коэффициент инерции артериального кровотока; Насос – однокамерный насос; ОСР – обобщенный сосудистый резервуар между артериальной и венозной частями русла, сосуды которого не описываются явно; МЦР – микроциркуляторное русло. Стрелками показано направление кровотока

Fig. 3. Conventional vascular scheme:

$P_i$  – blood pressure in the  $i$ -th vessel;  $C_i$  and  $R_i$  – compliance and effective hydrodynamic resistance of the  $i$ -th vessel. Vessel designations:  $a$  – artery;  $a_p$  – peripheral artery;  $a_{gr}$  – arterial part of CVR;  $v_{gr}$  – venous part of CVR;  $v_p$  – peripheral vein;  $v$  – vein.  $L_a$  – arterial blood flow inertia coefficient; Насос – single-chamber pump; ОСР – combined vascular reservoir between the arterial and venous parts of the vascular bed, whose vessels are not explicitly modeled; МЦР – microvascular bed. Arrows indicate the direction of blood flow

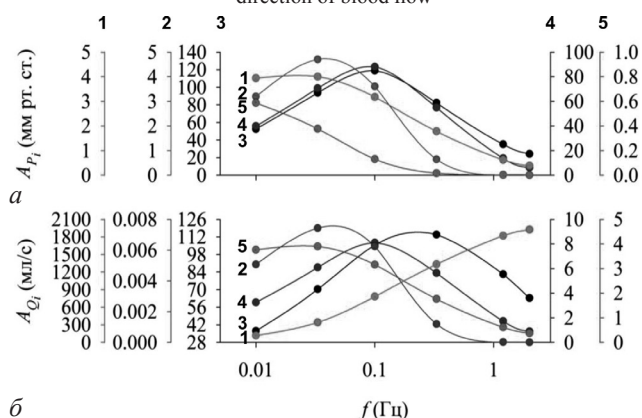
Рис. 4. Зависимости амплитуд колебаний давлений (а) и амплитуд колебаний объемной скорости кровотока (б) от частоты насоса (f) для различных сосудов:  $a$  (3),  $a_p$  (4),  $a_{mv}$  (2),  $v_p$  (5),  $v$  (1)

Fig. 4. Dependences of the amplitudes of the pressure oscillations (a) and the amplitudes of the blood flow volume velocity oscillations (b) on the frequency of the pump (f) for various vessels:

$a$  (3),  $a_p$  (4),  $a_{mv}$  (2),  $v_p$  (5),  $v$  (1)

гидродинамических особенностей сосудистого русла с исключенной системной регуляцией со стороны вегетативной нервной системы и с исключением влияния других органов и систем. Рассмотренная модель описывает только большой круг кровообращения, включая следующие основные элементы (рис. 3): однокамерный насос (сердце), артерию, периферическую артерию, микрососудистое русло, периферическую вену, вену и обобщенный сосудистый резервуар (ОСР). Последний представляет собой все сосуды внутриорганного, внеорганного и периферического кровотока, которые не рассматриваются по отдельности и не описываются явно. Микроциркуляторное русло моделировалось с учетом дихотомического ветвления сосудов с числом уровней ветвления, равным 10, как для артериальной части, так и для венозной части русла. Используемая система уравнений, описывающая модель и ее анализ, подробно изложена в [56].

Для выявления зависимости гидродинамических характеристик сердечно-сосудистого русла от частоты работы насоса, имитирующего работу левого желудочка сердца, мы изменяли частоту насоса в широком диапазоне:  $f=0,01; 0,033; 0,1; 0,33; 1,2; 2$  Гц. При проведении численных экспериментов по выявлению зависимости гидродинамических характеристик сердечно-сосудистого русла от частоты насоса и от степени эластичности сосудов мы использовали дополнительный безразмерный параметр – множитель эластичности  $K_c$ , который принимал следующие значения:  $K_c=0,2; 1; 5$ , где  $K_c=1$  соответствует случаю, в котором эластичность сосудов не меняется. В каждом эксперименте коэффициенты эластичности всех сосудов сердечно-сосудистого русла, кроме насоса, умножались на  $K_c$  после чего проводились расчеты для частот, значения которых указаны выше.

В рассматриваемой работе нами было показано, что эластичность сосудов играет ключевую роль в формировании разности фаз между колебаниями давлений и объемных скоростей кровотока во всех сосудистых резервуарах модельного сосудистого русла. Разность фаз для сосудов в артериальной части русла, которые являются более жесткими, чем сосуды венозной части, была приблизительно в 8 раз меньше, чем для сосудов венозной части. Например, для периферической артерии разность фаз составляла 0,23 рад, в то время как для периферической вены – 1,8 рад.

Проверка свойств сосудистого русла при различных значениях частоты работы насоса выявила, что амплитуды колебаний давлений и объемных скоростей кровотока для артериальной части сосудистого русла имеют максимальное значение на частотах, близких к частоте 0,1 Гц (рис. 4). При этом в различных участках сосудистого русла амплитуды колебаний давлений и объемных скоростей кровотока сильно зависят от эластичности сосудистой стенки. При возрастании эластичности, когда  $K_c$  изменяется от 0,2 до 5, величины амплитудного пика в артериальной части снижаются приблизительно до 80 раз, а в венозной части – приблизительно до 840 раз. Это приводит к фактическому сглаживанию колебаний давления и скорости кровотока в результате демпфирующего действия эластичных стенок сосудов, и кровоток становится более равномерным и плавным.



Изменение эластичности сосудов приводит и к сдвигу амплитудных пиков по оси частот (рис. 5). При увеличении эластичности, т. е. при увеличении  $K_C$  от 0,2 до 5, положение амплитудного пика смещается от более высоких частот к более низким. При понижении коэффициентов эластичности, т. е. при снижении  $K_C$  от 1 до 0,2, происходит формирование амплитудного пика и в венозной части сердечно-сосудистого русла. 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 пульсовых выбросов 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, амплитудные пики давления смещены в сторону низких частот относительно пиков объемной скорости кровотока (рис. 5). Там, где фазовый сдвиг практически отсутствует – артериолярная часть капилляра, – положение пиков практически совпадает. В тех случаях, когда фазы сдвинуты сильно – периферическая вена и вена, – пик наблюдается либо для потока, либо для давления.

### Роль гидродинамических параметров в формировании низкочастотных колебаний величины АД крови у человека

Ранее на основе математической модели мы показали, что эластичность сосудов может играть существенную роль в изменении амплитуды колебаний кровотока на частотах, близких к частоте 0,1 Гц [56]. Недостатком использованной модели являлось то, что частота пульсирующих сокращений однокамерного насоса в ней изменялась в широком диапазоне и принимала нефизиологические значения. В отличие от этого, в работе [57] мы рассматриваем физиологическую частоту пульсирующих сокращений однокамерного насоса 1,2 Гц и дополнительно воздействуем на жесткость его стенок периодическим сигналом, частота которого принимает следующие значения:  $f_m = 0,01; 0,033; 0,05; 0,08; 0,1; 0,15; 0,2; 0,33; 0,7; 1,2; 2$  Гц, а амплитуда составляет 0,5 % от амплитуды основного сигнала, формирующего пульсирующие сокращения насоса на частоте 1,2 Гц.

Моделирование проводилось на базе редуцированной гидродинамической модели, описывающей большой круг кровообращения с учетом однокамерного насоса, имитирующего левый желудочек сердца, и следующих сосудистых резервуаров: артерии, периферической артерии, периферической вены и вены (рис. 6).

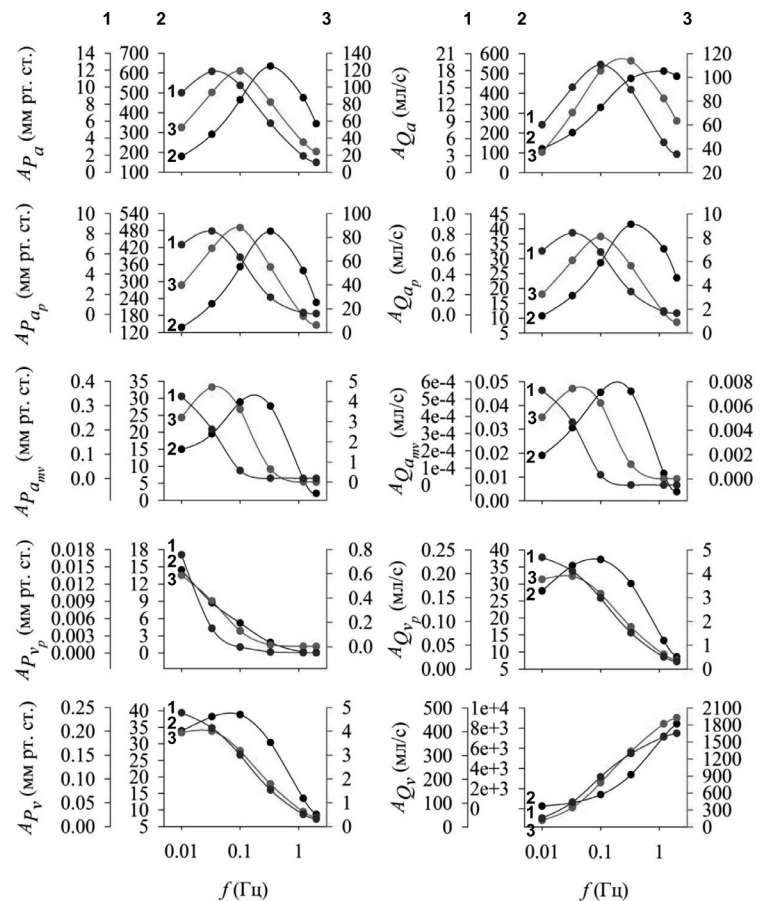


Рис. 5. Зависимости амплитуд колебаний давлений (слева) и амплитуд колебаний объемной скорости кровотока (справа) от частоты насоса ( $f$ ) при различных значениях множителя эластичности:  $K_C=0,2$  (2),  $K_C=1$  (3),  $K_C=5$  (1)

Fig. 5. Dependences of the amplitudes of the pressure oscillations ( $a$ ) and the amplitudes of the blood flow volume velocity oscillations ( $b$ ) on the frequency of the pump ( $f$ ) for different values of the compliance coefficient:  $K_C=0,2$  (2),  $K_C=1$  (3),  $K_C=5$  (1)

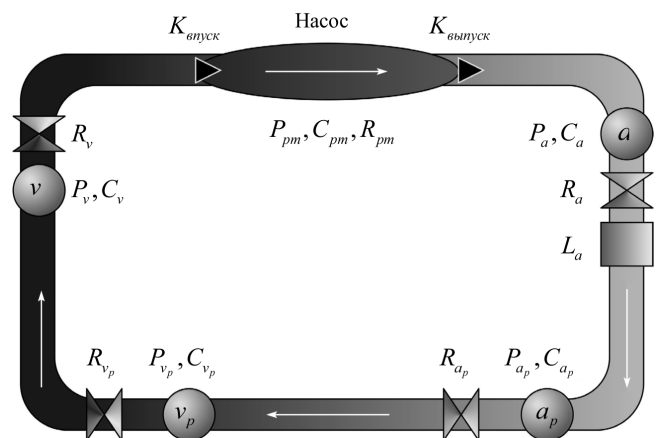


Рис. 6. Условная схема сосудистого русла:

$P_i$  – давление крови в  $i$ -м сосуде;  $C_i$  и  $R_i$  – эластичность и эффективное гидродинамическое сопротивление  $i$ -го сосуда соответственно;  $a$  – артерия;  $a_p$  – периферическая артерия;  $v$  – вена;  $v_p$  – периферическая вена;  $L_a$  – коэффициент инерции артериального кровотока; Насос – однокамерный двухклапанный насос ( $K_{\text{впуск}}$  – впускной клапан,  $K_{\text{выпуск}}$  – выпускной клапан). Стрелками показано направление кровотока

Fig. 6. Conventional vascular scheme:  $P_i$  – blood pressure in the  $i$ -th vessel;  $C_i$  and  $R_i$  – compliance and effective hydrodynamic resistance of the  $i$ -th vessel, respectively;  $a$  – artery;  $a_p$  – peripheral artery;  $v$  – vein;  $v_p$  – peripheral vein;  $L_a$  – arterial blood flow inertia coefficient; Насос – single-chamber two-valve pump ( $K_{\text{впуск}}$  is the inlet valve,  $K_{\text{выпуск}}$  is the outlet valve). Arrows indicate the direction of blood flow

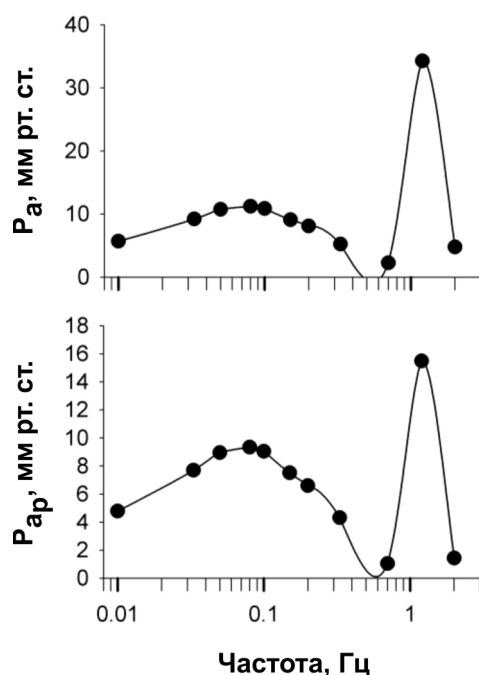


Рис. 7. Огибающие АФС давления крови в артерии  $P_a$  и в периферической артерии  $P_{ap}$  модельного сосудистого русла возмущенной системы при различных значениях частоты возмущающего сигнала

Fig. 7. Envelopes of the AFS blood pressure in the artery  $P_a$  and in the peripheral artery  $P_{ap}$  of the model vascular bed of the perturbed system at different frequencies of the perturbing signal

Для исследования зависимости колебательной кинетики кровотока от гидродинамических харак-

теристик сосудистого русла использовали множители эластичности  $K_C$  и резистивности  $K_R$ , которые умножали на параметры эластичности и резистивности сосудов, изменяя, таким образом, свойства сосудистого русла. Использовали следующие значения множителей:  $K_C=0,33, 1, 3$ ;  $K_R=0,33, 1, 3$ , где 1 соответствует оригинальным (без изменений) значениям гидродинамических параметров сосудистого русла.

Воздействие периодическим возмущающим сигналом с частотой  $f_m$  на жесткость стенок однокамерного насоса приводило к появлению спектральной компоненты на этой частоте на спектрограммах колебаний величины давления для каждого сосудистого резервуара. Полученные спектрограммы для заданного сосудистого резервуара возмущенной системы и для всего диапазона возмущающих частот  $f_m$  строили на одной координатной плоскости, после чего проводили огибающую по пикам спектральных компонент. Для дальнейшего анализа использовали огибающие для сосудистых резервуаров только артериальной части русла (артерию и периферическую артерию).

На рис. 7 показаны огибающие спектров возмущенной системы для колебаний давлений крови в артерии и периферической артерии при значениях  $K_C=K_R=1$ . Видно, что пики огибающих приходятся на частоту 0,08 Гц, что близко к 0,1 Гц.

Поведение огибающих спектров давления крови в артерии и периферической артерии при изменении гидродинамических свойств сосудистого русла показано на рис. 8; 9. Можно видеть, что как в случае изменения эластичности сосудов, так и в случае из-

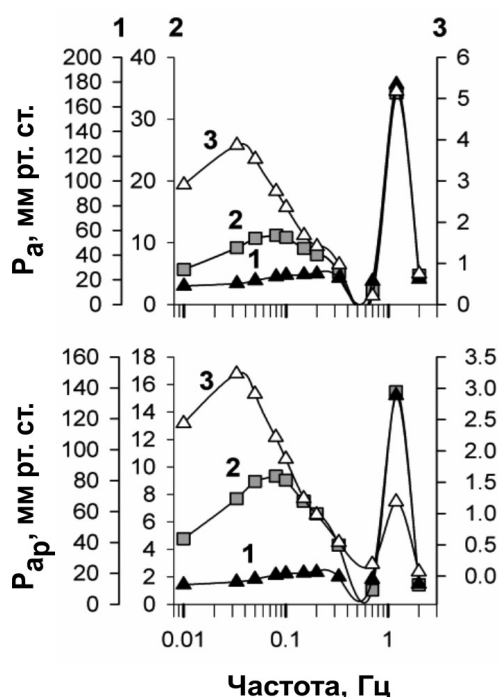


Рис. 8. Огибающие АФС давления крови в артерии  $P_a$  и в периферической артерии  $P_{ap}$  модельного сосудистого русла возмущенной системы при различных значениях частоты возмущающего сигнала и различных значениях множителя эластичности:  $K_C=0,33$  (1);  $K_C=1$  (2);  $K_C=3$  (3)

Fig. 8. Envelopes of the AFS blood pressure in the artery  $P_a$  and in the peripheral artery  $P_{ap}$  of the model vascular bed of the perturbed system at different frequencies of the perturbing signal and for different values of the compliance coefficient:  $K_C=0,33$  (1);  $K_C=1$  (2);  $K_C=3$  (3)

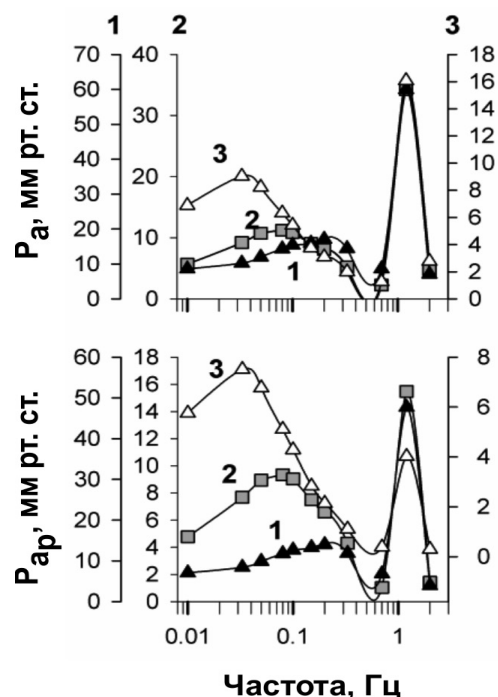


Рис. 9. Огибающие АФС давления крови в артерии  $P_a$  и в периферической артерии  $P_{ap}$  модельного сосудистого русла возмущенной системы при различных значениях частоты возмущающего сигнала и различных значениях множителя резистивности:  $K_C=0,33$  (1);  $K_C=1$  (2);  $K_C=3$  (3)

Fig. 9. Envelopes of the AFS blood pressure in the artery  $P_a$  and in the peripheral artery  $P_{ap}$  of the model vascular bed of the perturbed system at different frequencies of the perturbing signal and for different values of the resistance coefficient:  $K_C=0,33$  (1);  $K_C=1$  (2);  $K_C=3$  (3)



менения их резистивности огибающие ведут себя качественно схожим образом (рис. 8; 9). При увеличении эластичности или резистивности сосудистого русла амплитудные пики огибающих, расположенные ниже основной частоты работы насоса, сдвигаются в низкочастотную область, а их величины снижаются. При этом снижение величин амплитудных пиков при изменении эластичности выражено сильнее, чем при изменении резистивности сосудистого русла.

Таким образом, в рассмотренной работе нами была показана фундаментальная возможность формирования низкочастотных колебаний давления крови в ССС человека с максимальным значением амплитуды этих колебаний на частоте, близкой к частоте 0,1 Гц, при низкоамплитудном возмущающем воздействии на жесткость стенок сердца периодическими сигналами без участия автономного контроля со стороны вегетативной нервной системы. При этом как величина, так и положение на оси частот амплитудного пика этих колебаний сильно зависят от гидродинамических свойств сосудистого русла.

### **Роль аддитивной стохастической модуляции работы сердца в формировании низкочастотных колебаний АД крови у человека**

Низкочастотные колебания АД крови в ССС человека, так называемые волны Майра, имеют период около 10 с (0,1 Гц) и не зависят от пола, возраста и положения тела [9]. Предполагается, что в основе формирования таких колебаний лежит механизм обратной барорефлекторной петли [1, 9]. Существуют и другие гипотезы, объясняющие формирование низкочастотных колебаний как АД, так и ВСР, например, пейсмейкерная теория [9, 23], или гипотеза центрального объема крови [58].

В работе [59] нами исследуется возможность формирования низкочастотных колебаний кровотока с частотами, близкими к частоте 0,1 Гц, на основе аперiodических низкоамплитудных воздействий на работу сердца. Для этого мы использовали редуцированную гидродинамическую модель большого круга кровообращения, схема которой изображена на рис. 6.

В рассматриваемой работе однокамерный насос сокращается с физиологической частотой 1,2 Гц и исследуется отклик моделируемого сосудистого русла на низкоинтенсивные аддитивные случайные флуктуации жесткости стенок однокамерного насоса и на случайные сдвиги порога срабатывания его клапанов, выражаемые в чуть более раннем или чуть более позднем их открывании или закрывании. Было рассмотрено три варианта воздействия: 1) Гауссовый шум аддитивным образом воздействовал на жесткость стенок однокамерного насоса; 2) два независимых источника Гауссового шума аддитивным образом воздействовали на работу впускного и выпускного клапанов однокамерного насоса; 3) одновременное воздействие независимых шумовых источников на жесткость стенок и на работу клапанов однокамерного насоса. Во всех случаях интенсивность шума не превышала 0,2 % от основного сигнала, формирующего пульсовые выбросы

насоса, или от максимальной разницы давлений на клапаны.

На рис. 10 показаны результаты моделирования для трех описанных выше случаев. В первом случае, при случайном воздействии на жесткость стенок однокамерного насоса, видно, что в артериальной части наблюдаются колоколообразные зависимости спектральных распределений давлений (рис. 10, а) и объемных скоростей кровотока (рис. 10, б) в области частот ниже основной частоты сокращений однокамерного насоса. При этом максимумы этих зависимостей приходится на частоты, близкие к 0,1 Гц, а именно, приблизительно 0,15–0,16 Гц. Во втором случае (рис. 10, в, г), при случайном воздействии на клапаны насоса, низкочастотные пики сдвигаются в сторону высоких частот и приходится на частоты 0,2–0,3 Гц. В третьем случае, при одновременном воздействии случайного сигнала на жесткость стенок и на порог срабатывания клапанов однокамерного насоса (рис. 10, д, е), пики «размазываются» в диапазоне частот 0,1–0,2 Гц.

Как показывают исследования, проведенные нами в работе [60], полученный выше результат на качественном уровне воспроизводится и на более сложной модели ССС человека, которая учитывает микроциркуляторный кровоток. В этой работе использовалась модель ССС, схема которой изображена на рис. 3. Результаты моделирования показаны на рис. 11.

Продemonстрировано, что в случае шумового воздействия на жесткость стенок однокамерного насоса в колебаниях давления как в артерии, так и в капиллярах формируется низкочастотный компонент (рис. 11, а). Максимальное значение спектра колебания давления в артерии в низкочастотной области приходится на частоту, близкую к частоте 0,1 Гц, в то время как для колебания давления в капиллярах пик сдвигается к частоте 0,05 Гц. Однако на спектральной кривой колебания давления в капиллярах видно, что колебания с частотой 0,1 Гц имеют хорошо выраженную компоненту.

Во втором случае, когда шумовое воздействие влияет на порог срабатывания впускного и выпускного клапанов однокамерного насоса, в спектрах колебаний давления в артерии и в капиллярах также формируются пики в низкочастотной области (рис. 11, б). Видно, что для артерии спектральный компонент на частоте 0,1 Гц становится менее выраженным, что приводит к сдвигу пика в сторону более высоких частот. Напротив, для капилляров компонент на частоте 0,1 Гц становится еще более выраженным, чем в предыдущем случае, а пик на частоте 0,05 Гц остается.

В последнем, третьем, случае мы исследовали независимое шумовое воздействие на жесткость стенок однокамерного насоса и на порог срабатывания его клапанов (рис. 11, в). Можно видеть, что как для артерии, так и для капилляров, спектральный компонент на частоте 0,1 Гц становится еще более выраженным, чем в двух предыдущих случаях. При этом пик для артерии возвращается на частоту 0,1 Гц, а для капилляров остается на частоте 0,05 Гц.

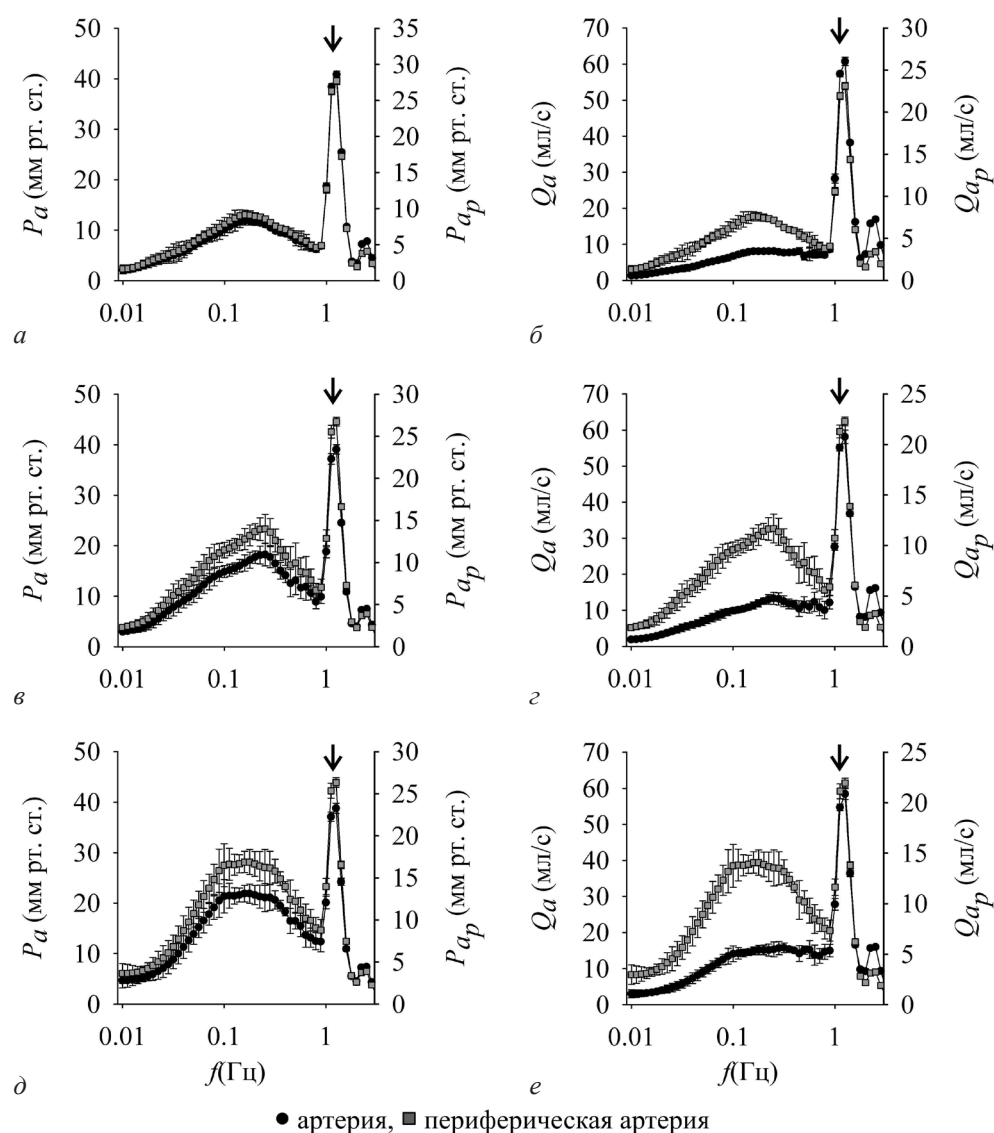


Рис. 10. Спектральные распределения колебаний давлений и объемных скоростей кровотока в артериальном отделе модельного сосудистого русла при шумовом воздействии на жесткость стенки камеры насоса (*а, б*), на порог срабатывания выпускного и впускного клапанов (*в, г*) и совместного воздействия на жесткость стенки камеры и на порог срабатывания клапанов (*д, е*). Стрелками показан пик на основной частоте работы насоса 1,2 Гц

Fig. 10. Spectral distributions of the pressure and blood flow volume velocities oscillations in the arterial part of the model vascular bed with noise effect on the rigidity of the chamber wall of the pump (*a, б*), on the threshold of performance of the outlet and inlet valves (*в, г*) and joint action both on the rigidity of the chamber wall and on the threshold valve performance (*д, е*)

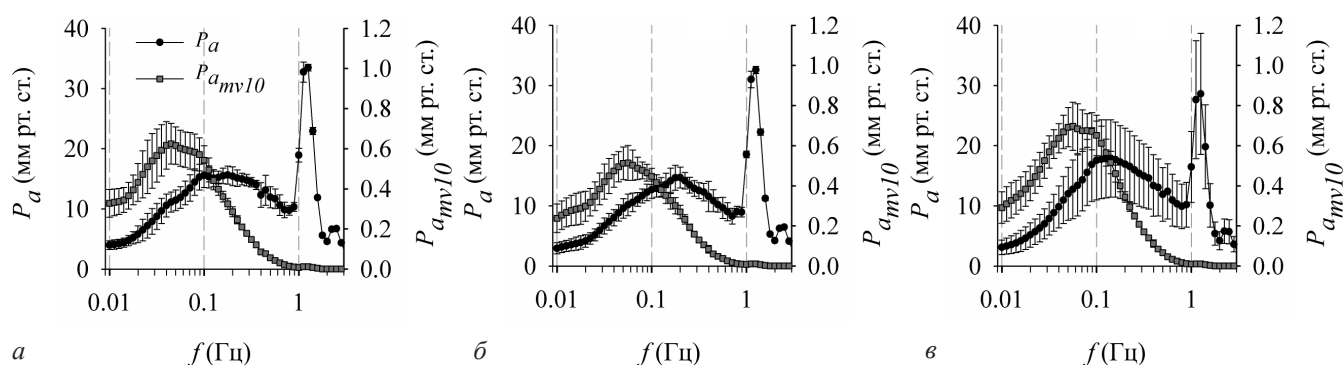


Рис. 11. Спектральные распределения колебаний давлений в артерии  $P_a$  и капилляре на 10-м уровне ветвления  $P_{amv10}$  при шумовой модуляции жесткости стенки камеры насоса (*а*), выпускного и впускного клапанов (*б*) и совместной модуляции жесткости стенок камеры и клапанов (*в*)

Fig. 11. Amplitude-frequency spectra of the pressure oscillations in artery  $P_a$  and capillary  $P_{amv10}$  of the perturbed system: *a* – noise effects the wall rigidity of the single-chamber pump; *б* – noise effects the valves performance of the single-chamber pump; *в* – noise effects both the valves performance and wall rigidity of the single-chamber pump

В целом на простой гидродинамической модели нам удалось показать принципиальную возможность того, что формирование 0,1 Гц компоненты спектра колебаний в ССС человека может происходить без участия автономного контроля. При этом принципиально важную роль могут играть малые случайные флуктуации, изменяющие работу сердца как через возмущение параметра жесткости сердечной стенки, так и через возмущения функционирования его клапанов.

### Заключение

В обзоре была сделана попытка сфокусировать внимание на применении методов математического моделирования в исследовании механизмов, лежащих в основе формирования низкочастотных колебаний в ССС человека. Представлен краткий обзор работ, касающихся формирования низкочастотных колебаний как в ВСП, так и в системном и микроциркуляторном кровотоке. При этом основной акцент был сделан на 0,1 Гц-ритмы, так или иначе формируемые в ССС человека, и связанные с этим авторские работы.

Мы не претендуем на полноту охвата исследований ССС человека с применением методов математического моделирования и надеемся, что нам удалось показать основные проблемы и решения, связанные с ритмогенезом в низкочастотной области. Мы постарались представить основные устоявшиеся гипотезы и авторские идеи, касающиеся происхождения ритмов в ССС человека с частотами в диапазоне 0,1 Гц.

В целом, исходя из авторских исследований, можно заключить, что сосудистое русло ССС человека, благодаря своим структурным особенностям и гидродинамическим свойствам, может вносить принципиальный вклад в формирование низкочастотных колебаний. Мы полагаем, что нам удалось представить новый подход к механизмам формирования 0,1 Гц компонента в ритмогенезе широкого спектра колебаний параметров ССС и надеемся, что эта работа будет стимулировать новые экспериментальные и теоретические исследования в области биомедицинской физики функционирования ССС человека.

### Конфликт интересов / Conflict of interest

Автор заявил об отсутствии конфликта интересов. / The author declares no conflict of interest.

### Литература / References

1. Cohen MA, Taylor JA. Short-term cardiovascular oscillations in man: measuring and modelling the physiologies. *The Journal of Physiology*. 2002;542(3):669–683. Doi: 10.1113/jphysiol.2002.017483.
2. Киселев А. Р., Гриднев В. И. Колебательные процессы в вегетативной регуляции сердечно-сосудистой системы // Саратов. науч.-мед. журн. – 2011. – Т. 7, № 1. – С. 34–39. [Kiselev AR, Gridnev VI. Oscillatory processes in vegetative regulation of cardiovascular system. *Saratov Journal of Medical Scientific Research*. 2011;7(1):34–39. (In Russ.)].
3. Draghici AE, Taylor JA. The physiological basis and measurement of heart rate variability in humans. *Journal of Physiological Anthropology*. 2016;35(1). Doi: 10.1186/s40101-016-0113-7.
4. Cooke WH, Hoag JB, Crossman AA et al. Human responses to upright tilt: a window on central autonomic integration. *The Journal of Physiology*. 1999;517(2):617–628. Doi: 10.1111/j.1469-7793.1999.06171.x.
5. Stefanovska A, Bracic M, Kvernmo HD. Wavelet analysis of oscillations in the peripheral blood circulation measured by laser Doppler technique. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*. 1999;46(10):1230–1239. Doi: 10.1109/10.790500.
6. Sollers JJ, Sanford TA, Nabors-Oberg R et al. Examining changes in HRV in response to varying ambient temperature. *IEEE Engineering in Medicine and Biology Magazine*. 2002;21(4):30–34. Doi: 10.1109/memb.2002.1032636.
7. Furlan R, Porta A, Costa F et al. Oscillatory Patterns in Sympathetic Neural Discharge and Cardiovascular Variables During Orthostatic Stimulus. *Circulation*. 2000;101(8):886–892. Doi: 10.1161/01.cir.101.8.886.
8. Kamiya A, Hayano J, Kawada T et al. Low-frequency oscillation of sympathetic nerve activity decreases during development of tilt-induced syncope preceding sympathetic withdrawal and bradycardia. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*. 2005;289(4):H1758–H1769. Doi: 10.1152/ajpheart.01027.2004.
9. Julien C. The enigma of Mayer waves: Facts and models. *Cardiovascular Research*. 2006;70(1):12–21. Doi: 10.1016/j.cardiores.2005.11.008.
10. Тюркина М. И., Красников Г. В., Танканаг А. В. и др. Спектры девиации частоты сердечных сокращений человека при контролируемом дыхании // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2011. – Т. 10, № 2. – С. 64–70. [Tyurina MY, Krasnikov GV, Tankanag AV. et al. Spectra of heart rate deviations under controlled breath conditions in human. *Regionalnoe krovoobrashchenie i mikrotsirkulyatsiya*. 2011;10(2):64–70. (In Russ.)].
11. Song HS, Lehrer PM. The effects of specific respiratory rates on heart rate and heart rate variability. *App. Psychophysiology and Biofeedback*. 2003;28:13–23. Doi: 1090-0586/03/0300-0013/0.
12. Lehrer PM, Vaschillo E, Vaschillo B et al. Biofeedback Treatment for Asthma. *Chest*. 2004;126(2):352–361. Doi: 10.1378/chest.126.2.352.
13. Yucha CB, Tsai P-S, Calderon KS, Tian L. Biofeedback-assisted Relaxation Training for Essential Hypertension. *The Journal of Cardiovascular Nursing*. 2005;20(3):198–205. Doi: 10.1097/00005082-200505000-00012.
14. Karavidas MK, Lehrer PM, Vaschillo E et al. Preliminary Results of an Open Label Study of Heart Rate Variability Biofeedback for the Treatment of Major Depression. *Applied Psychophysiology and Biofeedback*. 2007;32(1):19–30. Doi: 10.1007/s10484-006-9029-z.
15. Hassett AL, Radvanski DC, Vaschillo EG et al. A Pilot Study of the Efficacy of Heart Rate Variability (HRV) Biofeedback in Patients with Fibromyalgia. *Applied Psychophysiology and Biofeedback*. 2007;32(1):1–10. Doi: 10.1007/s10484-006-9028-0.
16. Horsman HM, Tzeng YC, Galletly DC, Peebles KC. The repeated sit-to-stand maneuver is a superior method for cardiac baroreflex assessment: a comparison with the modified Oxford method and Valsalva maneuver. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*. 2014;307(11):R1345–R1352. Doi: 10.1152/ajpregu.00376.2014.
17. Lehrer PM, Gevirtz R. Heart rate variability biofeedback: how and why does it work? *Frontiers in Psychology*. 2014;5. Doi: 10.3389/fpsyg.2014.00756.
18. Stamatakis GS. Spotlight on Cancer Informatics. *Cancer Informatics*. 2006;2:117693510600200. Doi: 10.1177/11769351060020029.



19. Karr JR, Sanghvi JC, Macklin DN et al. A Whole-Cell Computational Model Predicts Phenotype from Genotype. *Cell*. 2012;150(2):389–401. Doi: 10.1016/j.cell.2012.05.044.
20. Berntson GG, Thomas Bigger J, Eckberg DL et al. Heart rate variability: Origins, methods, and interpretive caveats. *Psychophysiology*. 1997;34(6):623–648. Doi: 10.1111/j.1469-8986.1997.tb02140.x.
21. Kleiger RE, Stein PK, Bigger JT. Heart Rate Variability: Measurement and Clinical Utility. *Annals of Noninvasive Electrocardiology*. 2005;10(1):88–101. Doi: 10.1111/j.1542-474x.2005.10101.x.
22. Angelone A, Coulter NA. Respiratory sinus arrhythmia: a frequency dependent phenomenon. *Journal of Applied Physiology*. 1964;19(3):479–482. Doi: 10.1152/jappl.1964.19.3.479.
23. Bernardi L, Porta C, Gabutti A, Spicuzza L, Sleight P. Modulatory effects of respiration. *Auton Neurosci*. 2001;90(1-2):47–56. Doi: 10.1016/s1566-0702(01)00267-3.
24. Gang Y, Malik M. Heart rate variability analysis in general medicine. *Indian Pacing Electrophysiol. J.* 2003;3:34–40.
25. Tripathi KK. Respiration and heart rate variability: a review with special reference to its application in aerospace medicine. *Indian J. Aerosp. Med.* 2004;48(1):64–75.
26. Taylor JA, Myers CW, Halliwill JR, et al. Sympathetic restraint of respiratory sinus arrhythmia: implications for vagal-cardiac tone assessment in humans. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*. 2001;280(6):H2804–H2814. Doi: 10.1152/ajpheart.2001.280.6.h2804.
27. Грднев В. И., Киселев А. Р., Котельникова Е. В., и др. Влияние внешних периодических стимулов на вариабельность сердечного ритма у здоровых лиц и у пациентов с ишемической болезнью сердца // Физиол. человека. – 2006. – Т. 32, № 5. – С. 74–83. [Gridnev VI, Kiselev AR, Kotel'nikova EV, et al. Influence of external periodic stimuli on heart rate variability in healthy subjects and in coronary heart disease patients. *Human Physiology*. 2006;32(5):565–73. (In Russ.)]. Doi: 10.1134/s0362119706050100.
28. Красников Г. В., Пискунова Г. М., Танканаг А. В. и др. Резонансно-подобное взаимодействие колебаний кровотока в микроциркуляторном русле кожи человека при контролируемом дыхании // Вестн. новых мед. технол. – 2010. – Т. 17, № 4. – С. 15–17. [Krasnikov GV, Piskunova GM, Tankanag AV et al. Resonant-type interaction of the skin blood flow oscillations at controllable breath in human. *Journal of New Medical Technologies*. 2010;17(4):15–17. (In Russ.)].
29. Тюрина М. И., Красников Г. В., Танканаг А. В. и др. Формирование респираторнозависимых колебаний скорости кровотока в микроциркуляторном русле кожи человека в условиях контролируемого дыхания // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2011. – Т. 10, № 3. – С. 31–37. [Tyurina MY, Krasnikov GV, Tankanag AV, et al. Formation of the respiratory-associated blood flow oscillations in the microvascular bed of the human skin under controlled breath conditions. *Regionarnoe krovoobrashchenie i mikrotsirkulyatsiya*. 2011;10(3):31–37. (In Russ.)].
30. Krasnikov GV, Tyurina MY, Tankanag AV et al. Analysis of heart rate variability and skin blood flow oscillations under deep controlled breathing. *Respiratory Physiology & Neurobiology*. 2013;185(3):562–570. Doi: 10.1016/j.resp.2012.11.007.
31. Seydnejad SR, Kitney RI. Modeling of Mayer waves generation mechanisms. *IEEE Engineering in Medicine and Biology Magazine*. 2001;20(2):92–100. Doi: 10.1109/51.917729.
32. McSharry PE, McGuinness MJ, Fowler AC. Confronting a cardiovascular system model with heart rate and blood pressure data. *Computers in Cardiology*. 2005; 32:587–590. Doi: 10.1109/cic.2005.1588169.
33. Magosso E, Ursino M. Cardiovascular response to dynamic aerobic exercise: A mathematical model. *Medical & Biological Engineering & Computing*. 2002;40(6):660–674. Doi: 10.1007/bf02345305.
34. Ursino M, Magosso E. Role of short-term cardiovascular regulation in heart period variability: a modeling study. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*. 2003;284(4):H1479–H1493. Doi: 10.1152/ajpheart.00850.2002.
35. Кюрегян С. Г., Петросян Т. Г., Мхитарян А. Л. и др. Математическая модель сердечно-сосудистой системы организма при физической нагрузке // Известия НАН РА и ГИУА. Сер.: ТН. – 2005. – Т. 18, № 3. – С. 585–592. [Kyureghyan SG, Petrosyan TG, Mkhitarayan AL, et al. The mathematical model of the cardiovascular system for physical loads. *Izv. NAN RA i GIUA*. 2005;18(3):585–592. (in Russ.)].
36. Cheng L, Ivanova O, Fan H-H, Khoo MCK. An integrative model of respiratory and cardiovascular control in sleep-disordered breathing. *Respiratory Physiology & Neurobiology*. 2010;174(1-2):4–28. Doi: 10.1016/j.resp.2010.06.001.
37. Batzel JJ, Kappel F, Timischl-Teschl S. A cardiovascular-respiratory control system model including state delay with application to congestive heart failure in humans. *Journal of Mathematical Biology*. 2004;50(3):293–335. Doi: 10.1007/s00285-004-0293-3.
38. Гринченко В. Т., Рудницкий А. Г. Модель взаимодействия сердечно-сосудистой и респираторной систем // Акустичний вісник. – 2006. – Т. 9, № 3. – С. 16–26. [Grinchenko VT, Rudnitskii AG. Model' vzaimodeistviya serdechno-sosudistoi i respiratornoi system. *Akustichnii visnik*. 2006;9(3):16–26. (In Russ.)].
39. Yildiz M, Ider YZ. Model based and experimental investigation of respiratory effect on the HRV power spectrum. *Physiological Measurement*. 2006;27(10):973–988. Doi: 10.1088/0967-3334/27/10/004.
40. Гриневич А. А., Танканаг А. В., Чемерис Н. К. Исследование зависимости спектров сердечного ритма человека от контролируемой частоты дыхания // Математ. биол. и биоинформатика. – 2013. – Т. 8, № 2. – С. 537–552. [Grinevich AA, Tankanag AV, Chemeris NK. The study of the dependence of the human heart rate from the frequency of controlled breathing. *Mathematical biology and bioinformatics*. 2013;8(2):537–552. (In Russ.)]. Doi: 10.17537/2013.8.537.
41. Hoffmann U, Yanar A, Franzeck UK et al. The frequency histogram – A new method for the evaluation of laser doppler flux motion. *Microvascular Research*. 1990;40(3):293–301. Doi: 10.1016/0026-2862(90)90028-p.
42. Mück-Weymann ME, Albrecht H-P, Hager D, et al. Respiratory-Dependent Laser-Doppler Flux Motion in Different Skin Areas and Its Meaning to Autonomic Nervous Control of the Vessels of the Skin. *Microvascular Research*. 1996;52(1):69–78. Doi: 10.1006/mvre.1996.0044.
43. Bertuglia S, Colantuoni A, Intaglietta M. Effects of L-NMMA and Indomethacin on Arteriolar Vasomotion in Skeletal Muscle Microcirculation of Conscious and Anesthetized Hamsters. *Microvascular Research*. 1994;48(1):68–84. Doi: 10.1006/mvre.1994.1039.
44. Landsverk SA, Kvandal P, Kjølstrup T, et al. Human Skin Microcirculation after Brachial Plexus Block Evaluated by Wavelet Transform of the Laser Doppler Flowmetry Signal. *Anesthesiology*. 2006;105(3):478–84. Doi: 10.1097/00000542-200609000-00010.
45. Kvandal P, Landsverk SA, Bernjak A et al. Low-frequency oscillations of the laser Doppler perfusion signal

- in human skin. *Microvascular Research*. 2006;72(3):120–127. Doi: 10.1016/j.mvr.2006.05.006.
46. Bernjak A, Clarkson PBM, McClintock PVE, Stefanovska A. Low-frequency blood flow oscillations in congestive heart failure and after  $\beta$ 1-blockade treatment. *Microvasc. Res*. 2008;76(3):224–232. Doi: 10.1016/j.mvr.2008.07.006.
47. Stewart JM, Taneja I, Goligorsky MS, Medow MS. Noninvasive Measure of Microvascular Nitric Oxide Function in Humans Using Very Low-Frequency Cutaneous Laser Doppler Flow Spectra. *Microcirculation*. 2007;14(3):169–180. Doi: 10.1080/10739680601139179.
48. Кирилина Т. В., Красников Г. В., Танканаг А. В. и др. Пространственная синхронизация колебаний кровотока в системе микроциркуляции кожи человека // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2009. – Т. 8, № 3. – С. 32–36. [[Kirilina TV, Krasnikov GV, Tankanag AV et al. Spatial synchronization of the blood flow oscillations in human skin microcirculation. *Regionarnoe krovoobrashchenie i mikrotsirkulyatsiya*. 2009;8(3):32–36. (In Russ.)].
49. Liao F, Jan Y-K. Enhanced phase synchronization of blood flow oscillations between heated and adjacent non-heated sacral skin. *Medical & Biological Engineering & Computing*. 2012;50(10):1059–1000. Doi: 10.1007/s11517-012-0948-y.
50. Tankanag AV, Grinevich AA, Kirilina TV et al. Wavelet phase coherence analysis of the skin blood flow oscillations in human. *Microvascular Research*. 2014;95:53–59. Doi: 10.1016/j.mvr.2014.07.003.
51. Tankanag AV, Grinevich AA, Tikhonova IV et al. Phase synchronization of oscillations in cardiovascular and respiratory systems in humans. Derbov VL, Postnov DE, editors. *Saratov Fall Meeting 2016: Laser Physics and Photonics XVII; and Computational Biophysics and Analysis of Biomedical Data III*. 2017. Doi: 10.1117/12.2267492.
52. Tankanag AV, Grinevich AA, Tikhonova IV et al. Phase synchronization of skin blood flow oscillations in humans under asymmetric local heating. *Biophysics*. 2017;62(4):629–635. Doi: 10.1134/s0006350917040212.
53. Karavaev AS, Prokhorov MD, Ponomarenko VI et al. Synchronization of low-frequency oscillations in the human cardiovascular system. *Chaos: An Interdisciplinary Journal of Nonlinear Science*. 2009;19(3):033112. Doi: 10.1063/1.3187794.
54. Prokhorov MD, Ponomarenko VI, Gridnev VI et al. Synchronization between main rhythmic processes in the human cardiovascular system. *Physical Review E*. 2003;68(4):041913. Doi: 10.1103/physreve.68.041913.
55. Kiselev AR, Gridnev VI, Prokhorov MD et al. 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. *Journal of Cardiovascular Medicine*. 2012;13(8):491–498. Doi: 10.2459/jcm.0b013e3283512199.
56. Гриневич А. А., Танканаг А. В., Чемерис Н. К. Роль эластичности кровеносных сосудов в формировании высокoамплитудных колебаний кровотока на частоте 0,1 Гц // Математ. биол. и биоинформатика. – 2014. – Т. 9, № 2. – С. 341–358. [Grinevich AA, Tankanag AV, Chemeris NK. Role of elasticity of blood vessels in formation of highly amplitude oscillations of a blood flow with frequency of 0.1 Hz. *Mathematical biology and bioinformatics*. 2014;9(2):341–358. (In Russ.)]. Doi: 10.17537/2014.9.341.
57. Grinevich AA, Tankanag AV, Chemeris NK. The role of hydrodynamic parameters in the forming of low-frequency oscillations in arterial blood pressure in human. *Mathematical Biology and Bioinformatics*. 2016;11(2):233–244. Doi: 10.17537/2016.11.233.
58. Ferrario M, Moissl U, Garzotto F et al. The Forgotten Role of Central Volume in Low Frequency Oscillations of Heart Rate Variability. *PLOS ONE*. 2015;10(3):e0120167. Doi: 10.1371/journal.pone.0120167.
59. Роль аддитивной стохастической модуляции работы сердца в формировании колебаний кровотока частотой 0,1 Гц в сердечно-сосудистой системе человека / А. А. Гриневич, А. В. Танканаг, В. Г. Сафронова, Н. К. Чемерис // Доклады Академии наук. – 2016. – Т. 468, № 3. – С. 342. [Grinevich AA, Tankanag AV, Safronova VG, Chemeris NK. Role of additive stochastic modulation of the heart activity in the formation of 0.1-Hz blood flow oscillations in the human cardiovascular system. *Doklady Biological Sciences*. 2016;468(1):106–111. (In Russ.)]. Doi: 10.7868/S0869565216150263.
60. Grinevich AA, Tankanag AV, Chemeris NK. Formation of the peak amplitude of blood flow oscillations at a frequency of 0.1 Hz in the human cardiovascular system by the noise effect on the heart. Derbov VL, Postnov DE, editors. *Saratov Fall Meeting 2016: Laser Physics and Photonics XVII; and Computational Biophysics and Analysis of Biomedical Data III*. 2017. Doi: 10.1117/12.2267634.

### Информация об авторе

**Гриневич Андрей Анатольевич** – канд. физ.-мат. наук, старший научный сотрудник Федерального исследовательского центра «Пушкинский научный центр биологических исследований Российской академии наук», Москва, e-mail: grin\_aa@mail.ru.

### Author information

**Grinevich Andrey A.** – PhD, senior researcher Institute of Cell Biophysics, Russian Acad. Sci., Moscow, e-mail: grin\_aa@mail.ru.