

На правах рукописи

Мезенцева Лариса Валентиновна

Теоретические основы нарушений сердечного
ритма при экстремальных внешних воздействиях

03.03.01 – физиология

03.01.02 – биофизика

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени
доктора биологических наук

Москва – 2014

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Научно-исследовательский институт нормальной физиологии имени П.К.Анохина».

Научный консультант:

доктор медицинских наук **Перцов Сергей Сергеевич**, заведующий лабораторией системных механизмов эмоционального стресса ФГБНУ «НИИНФ им. П.К.Анохина».

Официальные оппоненты:

Ризниченко Галина Юрьевна, доктор физико-математических наук, профессор, заведующая сектором информатики и биофизики сложных систем кафедры биофизики ФГБОУ ВПО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова» Министерства образования и науки РФ;

Белкина Людмила Михайловна, доктор биологических наук, профессор, главный научный сотрудник лаборатории биоэнергетики и проблем гипоксии ФГБУ «НИИ общей патологии и патофизиологии» РАМН;

Смирнов Виктор Михайлович, доктор биологических наук, профессор кафедры нормальной физиологии ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Ведущая организация – ФГБУ «Институт теоретической и экспериментальной биофизики» РАН.

Защита диссертации состоится «09» апреля 2015 года в 11 часов на заседании диссертационного совета Д 001.008.01 при Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Научно-исследовательский институт нормальной физиологии имени П.К.Анохина» по адресу: 125009, г. Москва, ул. Моховая, д.11, стр. 4.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБНУ «НИИНФ им. П.К.Анохина».

Автореферат разослан «___» _____ 2014 года

Ученый секретарь
диссертационного совета,
кандидат биологических наук



Зубряк Олег Витальевич

Общая характеристика работы

Актуальность исследования.

История развития естествознания убедительно свидетельствует о том, что математическое описание явлений природы углубляет понимание изучаемых процессов, помогает систематизировать накопленные экспериментальные факты и сформулировать основные фундаментальные закономерности, лежащие в основе изучаемых явлений. Физика - первая наука, куда проникла математика, заложив в ней фундамент теоретического знания. Современная физиология является экспериментальной наукой, в которой накоплен большой экспериментальный материал, требующий математического обобщения. В связи с этим представляются актуальными вопросы математического обобщения экспериментальных данных, создания теоретических основ и математических моделей физиологических процессов. Направление исследований, связанное с математическим моделированием сердечной деятельности, интенсивно развивается во всем мире (Grudzinski K, Zebrowski JJ, Baranowski R., 2006; Мазуров М.Е., 2009; Мархасин В.С., Викулова Н.А., 2004; Aliev R.R., 2008; Katsnelson L.B., Nikitina L.V., 2004; Lian J, Müssig D, Lang V. , 2006). Однако, несмотря на большое число публикаций по моделированию сердечно-сосудистых функций, проблема разработки теоретических основ нарушений сердечного ритма при различных экстремальных воздействиях на организм человека и животных остается открытой.

Отсутствует единая математическая теория, описывающая процессы трансформации ритма в проводящей системе сердца при частой экстракардиальной импульсации, поступающей на синоатриальный узел. До сих пор нет математической теории, позволяющей прогнозировать нарушения ритма сердца при стрессорных воздействиях различных видов (эмоциональных, болевых и др.). Отсутствует математическая теория, позволяющая рассчитывать количественные характеристики амплитудно-временной упорядоченности сердечного ритма при сердечных аритмиях: трепетании и мерцании предсердий, мерцательной аритмии, фибрилляции желудочков.

Разработка указанных проблем имеет важное не только теоретическое, но и практическое значение. Их решение позволит прогнозировать нарушения ритма сердца и возникновение сердечных аритмий при различных экстремальных внешних воздействиях, а также разрабатывать рекомендации по их профилактике и лечению.

Цели и основные задачи исследования.

Целью представленной работы явилась разработка теоретических основ нарушений сердечного ритма при различных экстремальных воздействиях на организм человека и животных. В соответствии с целью работы, основными задачами исследования были:

1. Изучение влияния различных экстремальных внешних воздействий на амплитудно-временную упорядоченность ритма сердца у экспериментальных животных (кролики, крысы, собаки).

2. Разработка математической модели, позволяющей оценить устойчивость ритма сердца при различных экстремальных воздействиях.

3. Разработка алгоритмов и программ, позволяющих проводить компьютерное моделирование устойчивости ритма сердца при различных экстремальных воздействиях.

4. Математическое моделирование амплитудно-временной упорядоченности сердечного ритма при стрессорных нагрузках.

5. Расчетно-экспериментальные исследования процессов трансформации ритма в проводящей системе сердца при частой экстракардиальной импульсации, поступающей на синоатриальный узел.

6. Разработка количественных методов и критериев оценки устойчивости различных состояний сердца

7. Анализ устойчивости различных режимов кардиодинамики.

8. Математическое моделирование сердечных аритмий (циклы Венкебаха, трепетание и мерцание предсердий, мерцательная аритмия, фибрилляция желудочков).

Научная новизна работы. Разработаны и впервые применены принципиально новые расчетно-экспериментальные методы исследований нарушений сердечного ритма при различных экстремальных воздействиях. Теоретические методики реализованы практически в виде алгоритмов и компьютерных программ, позволяющих анализировать устойчивость и амплитудно-временную упорядоченность сердечного ритма в широком диапазоне внешних экстремальных воздействий. Разработанные нами методы математического и компьютерного моделирования амплитудно-временной упорядоченности сердечного ритма имеют универсальный характер, т.к. позволяют исследовать различные режимы сердечной деятельности, начиная от линейных режимов при нормальном синусовом ритме и кончая аритмиями различной степени тяжести (периодика Венкебаха, трепетание и мерцание предсердий, мерцательная аритмия, фибрилляция желудочков).

Научно-практическая значимость. Разработанные теоретико-методологические основы математического и компьютерного моделирования нелинейной динамики сердечного ритма позволяют исследовать фундаментальные механизмы, лежащие в основе регуляции сердечного ритма у животных и человека.

Алгоритмы и программы компьютерного моделирования процессов трансформации ритма в сердце могут найти применение в клинической практике для анализа нарушений сердечного ритма при различных внешних экстремальных воздействиях.

Методика компьютерного моделирования трепетания и мерцания предсердий позволяет раскрыть природу нерегулярностей кардиоритма при мерцательной аритмии и имеет важное практическое значение как новый неинвазивный метод визуализации предсердной активности по гистограммам RR интервалов.

Основные положения диссертации, выносимые на защиту.

1. Все виды нарушений сердечного ритма, включая сердечные аритмии, имеют единую природу и могут быть описаны в рамках единой математической модели, основанной на фундаментальных закономерностях проведения электрических импульсов по проводящей системе сердца. Разработанная нами математическая модель мерцательной аритмии позволяет объяснить механизмы возникновения нерегулярностей кардиоритма при трепетании и мерцании предсердий и выполнить неинвазивную визуализацию предсердной активности по гистограммам RR интервалов. Электрическая активность сердца при фибрилляции желудочков формируется в результате суперпозиции исходящих от различных групп клеток импульсных потоков с различным уровнем синхронизации между ними. Модель позволяет выполнить количественную оценку степени синхронизации эктопических пейсмекеров и теоретически рассчитать их частотные характеристики.

2. Постепенное возрастание силы экстремального внешнего воздействия сопровождается не только количественными, но и качественными изменениями показателей устойчивости и амплитудно-временной упорядоченности сердечного ритма. Различным диапазонам экстремальных внешних воздействий соответствуют различные режимы функционирования кардиодинамики, переходы между которыми носят скачкообразный характер. Критическая точка перехода из линейного в нелинейный режим может быть вычислена по формуле $F1_{кр} = 1/(2\sqrt{K_{AB}})$, где K_{AB} – коэффициент, определяющий кривизну функции реституции. Нелинейные режимы кардиодинамики разделяются на 2 вида. Первый – хаос 1-й степени – режим, в котором формирование нерегулярностей определяется одним источником (атриовентрикулярный узел). Второй - хаос 2-й степени – режим, в котором формирование нерегулярностей определяется двумя источниками (синоатриальный и атриовентрикулярный узел).

3. Между показателями устойчивости и упорядоченности различных режимов кардиодинамики существует взаимосвязь: линейные режимы имеют наиболее высокие показатели устойчивости; устойчивость режима хаос 1-й степени ниже по сравнению с линейным режимом, а показатели устойчивости режима хаос 2-й степени ниже соответствующих показателей для режима хаос 1-й степени.

Концепция:

процессы ритмогенеза в сердце подчиняются трем фундаментальным принципам:

1. Принцип единства прерывной и непрерывной составляющей сердечного ритмогенеза.

Непрерывная составляющая сердечного ритмогенеза реализуется в виде постепенного снижения показателей степени упорядоченности и устойчивости сердечного ритма при возрастании интенсивности экстремального внешнего воздействия. Прерывная составляющая сердечного ритмогенеза реализуется в

виде существования качественно различных режимов функционирования кардиодинамики, переходы между которыми имеют скачкообразный характер.

2. Принцип существования критических точек, разделяющих нормальные и патологические режимы кардиодинамики.

Первая критическая точка (F1кр-точка возврата) определяет границу между линейным и нелинейным режимом кардиодинамики, функциональную лабильность сердца и адаптивные возможности организма к экстремальным внешним воздействиям. Вторая критическая точка (F2кр-точка квазивозврата) определяет физиологическую границу перехода между нормой и патологией, т.е. начало необратимых патологических режимов, включая сердечные аритмии различной степени тяжести. Третья критическая точка (F3кр-точка невозврата) определяет границу перехода между жизнью и смертью.

3. Принцип единства и универсальности законов, лежащих основе сердечного ритмогенеза при экстремальных внешних воздействиях.

Все виды нарушений сердечного ритма, включая сердечные аритмии, имеют единую природу и могут быть описаны в рамках единой математической модели, основанной на фундаментальных закономерностях проведения электрических импульсов по проводящей системе сердца. Индивидуальные и видовые структурно-функциональные различия характеристик проводящей системы сердца обуславливают различия крутизны функции реституции, функциональной лабильности и стресс-устойчивости млекопитающих.

Апробация диссертации. Материалы диссертационной работы доложены и обсуждены на:

- XXXV итоговой научной сессии «Системная организация физиологических функций» НИИ нормальной физиологии им.П.К.Анохина РАМН, Москва. 26-28 января 2010г.

- Международной научно-практической конференции «Фундаментальные и прикладные проблемы стресса», Витебск, 10-11 июня 2010г.

- Всероссийской научно-практической конференция «Высокие технологии, фундаментальные и прикладные исследования в физиологии и медицине». СПб, 9-11 декабря 2010г.

- XXXVI итоговой научной сессии «Системная организация физиологических функций» НИИ нормальной физиологии им.П.К.Анохина РАМН. Москва. 27-28 января 2011г.

- II Международном Конгрессе «Кардиология на перекрестке наук». Тюмень, 18-20 мая, 2011г.

- Научном семинаре сектора информатики и биофизики сложных систем кафедры биофизики биологического факультета МГУ им. М.В.Ломоносова от 28.04.2011г.

- X Международной научной конференции «Физика и радиоэлектроника в медицине и экологии». Владимир-Суздаль, 27-29 июня, 2012г.

- XXXVIII итоговой научной сессии «Системная организация физиологических функций» НИИ нормальной физиологии им.П.К.Анохина РАМН. Москва. 24-25 января 2013г.

Диссертационная работа обсуждена 24.04.2014 г. на совместном заседании лабораторий ФГБУ НИИ нормальной физиологии имени П.К. Анохина РАМН: системных механизмов эмоционального стресса, общей физиологии функциональных систем, функциональной нейрохимии, нейрокибернетики и физиологии мотиваций.

Публикации. Результаты исследований по данной проблеме опубликованы в Российских и Международных научных журналах: всего 76 публикаций, из них 44 – в журналах рецензируемых ВАК. Зарегистрированы в Роспатенте 12 программ ЭВМ и издана 1 монография.

Структура и объем диссертации. Материалы диссертации изложены на 229 страницах машинописного текста. Работа состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследований, результатов экспериментально-расчетных исследований, результатов математического и компьютерного моделирования сердечного ритма, обсуждения результатов исследования, общих выводов, списка литературы (184 наименования, из них 101 отечественных и 83 зарубежных) и приложений.

Диссертация иллюстрирована 8 таблицами и 36 рисунками.

Материалы и методы исследования

Исследования базируются на универсальной методологической основе, позволяющей изучать с помощью единой математической модели различные режимы кардиодинамики, начиная от линейных режимов при нормальном синусовом ритме и кончая аритмиями различной степени тяжести. Математическая модель основывается на базовых характеристиках проводящей системы сердца: задержках проведения и периодах абсолютной и относительной рефрактерности синоатриального и атриовентрикулярного узлов. (Де Луна, 1993; Шмидт Р., Тевс Г., 1996).

На рис.1 показана схема распространения возбуждения по проводящей системе сердца. Если на вход синоатриального (СА) узла поступает экстракардиальная импульсация с периодом T , то дальнейшее распространение этой импульсации по проводящей системе сердца имеет 4-х уровневый характер: 1-й уровень - СА узел (определяется параметрами g_{ca} , Z_{ca}), 2-й уровень - предсердия (PP-интервалы), 3-й уровень – атриовентрикулярный (AB) узел (определяется параметрами g_{av} , Z_{av}) и 4-й уровень - желудочки (RR интервалы).

Таким образом, интервалы между последовательными возбуждениями желудочков определяются следующими величинами: T - длительностью интервала между возбуждениями СА узла; Z_{ca} - величиной задержки в СА узле; g_{ca} – абсолютным рефрактерным периодом СА узла; Z_{av} - величиной задержки в атриовентрикулярном (AB) узле; g_{av} – абсолютным рефрактерным периодом АВ узла. Известно также (Ван Капелле, 1971), что задержка проведения Z зависит от длительности интервала тестирования (t), т.е. времени между тестирующим импульсом и предыдущим возбуждением желудочков. Эта

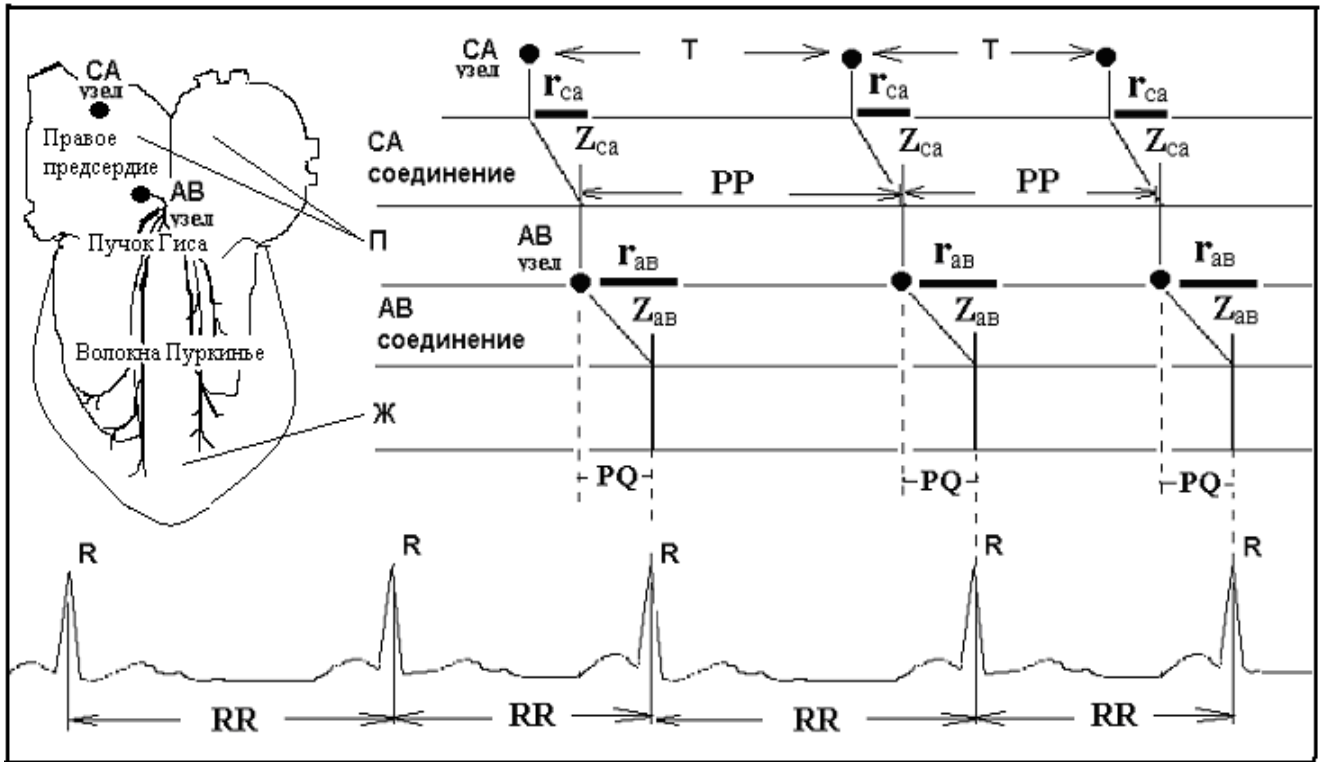


Рис.1. Схема распространения возбуждения в различных структурах проводящей системы сердца. Обозначения: П – предсердия; Ж – желудочки; r_{ca} - абсолютный рефрактерный период СА узла; $r_{ав}$ - абсолютный рефрактерный период АВ узла; Z_{ca} - задержка проведения в СА узле; $Z_{ав}$ - задержка проведения в АВ узле; Т – интервал времени между возбуждениями СА узла.

зависимость (кривая реституции) может быть аппроксимирована кусочно-гиперболической функцией. Интервалы между возбуждениями, поступающими на вход АВ узла, определяются частотой возбуждений СА узла и задержкой проведения в СА узле, а частота возбуждений СА узла, в свою очередь, определяется собственной частотой пейсмекера плюс поступающими на вход СА узла экстракардиальными возбуждениями

$$f_1(t), f_2(t), \dots, f_k(t),$$

как внешними, так и исходящими из различных уровней регуляции сердечного ритма (центральный, нейровегетативный, дыхательный, гуморальный и др.). Поэтому в общем виде математическая постановка задачи может быть сформулирована следующим образом: по известным входным воздействиям, $f_1(t), f_2(t), \dots, f_k(t)$, известным функциям задержек $Z_{ca}(t) = K_{ca}/t$ и $Z_{ав}(t) = K_{ав}/t$, а также заданным значениям констант K_{ca} , $K_{ав}$, $Z_{ca}(\min)$, $Z_{ав}(\min)$, r_{ca} , $r_{ав}$ определить временной ряд желудочковых RR интервалов $RR[i]$, $i = 1, 2, \dots, N$, где N – длина анализируемого массива кардиоинтервалов. Исходя из изложенных посылок, нами была сформулирована математическая модель в виде рекуррентных уравнений, выражающих зависимости величин последующей задержки атриовентрикулярного (АВ) проведения (Z_{n+1}) от предыдущей (Z_n) и последующего RR интервала (RR_{n+1}) от предыдущего (RR_n):

$$Z_{n+1} = \begin{cases} Z(\min), & Z_n \leq T - K/Z(\min) \\ K/(T - Z_n), & T - K/Z(\min) \leq Z_n \leq T - r \end{cases} \quad /1/$$

$$RR_{n+2} - RR_{n+1} = Z_{n+2} - 2Z_{n+1} + Z_n \quad /2/$$

Здесь - T - длительность интервала между возбуждениями синоатриального (СА) узла; - Z величина задержки в СА или АВ узле; $r = r(\text{abs})$ – абсолютный рефрактерный период СА или АВ узла соответственно; $Z(\min)$ – минимальное значение СА или АВ задержки; K – постоянная, характеризующая крутизну функции реституции $Z(t)$.

Математическое моделирование осуществлялось в два этапа: первый этап – одноконтурная модель регуляции сердечного ритма, когда выходная последовательность RR интервалов определяется одной функцией $f(t)$, задающей входную экстракардиальную импульсацию и одной обобщенной функцией задержек $Z(t)$ без разделения на задержки проведения в синоатриальном $Z_{CA}(t)$ и атриовентрикулярном $Z_{AB}(t)$ узлах. Второй этап - двухконтурная модель регуляции сердечного ритма, с разделением задержек на $Z_{CA}(t)$ и $Z_{AB}(t)$.

Под экстремальными внешними воздействиями на сердце подразумеваются такие виды воздействий, которые сопровождаются поступлением внешней экстракардиальной импульсации на синоатриальный узел. Количественные характеристики этой экстракардиальной импульсации задаются различными, в зависимости от целей и задач исследования.

- В вычислительных экспериментах, посвященных изучению влияния эмоциональных стрессорных нагрузок на вариабельность сердечного ритма, стрессорная нагрузка моделируется периодической импульсацией, поступающей на вход СА узла. Предполагается, что величина стрессорной нагрузки возрастает пропорциональна частоте входной нервной импульсации.

- В разделе, посвященном математическому моделированию мерцательной аритмии, электрическая активность предсердий моделируется суммой импульсных потоков с различными амплитудно-частотными и фазовыми характеристиками. Сопоставление результатов вычислительных экспериментов с физиологическими осуществляется по гистограммам RR интервалов.

- В разделе, посвященном математическому моделированию фибрилляции желудочков, экспериментальные желудочковые электрограммы моделируются суммой импульсных потоков с различными амплитудно-частотными и фазовыми характеристиками. Сопоставление результатов вычислительных экспериментов с физиологическими осуществляется по амплитудным электрограммам, записанным с поверхности миокарда желудочков.

Для проведения исследований нами были разработаны компьютерные программы, которые подразделяются на 3 группы. К первой группе принадлежат программы, предназначенные для компьютерного моделирования нелинейной динамики сердечного ритма (**MOD1K**, **MOD2K**,

MODSTOCH). Ко второй группе принадлежат программы, предназначенные для математического анализа сердечного ритма по результатам вычислительных и физиологических экспериментов (**CHAOS, PainRRdig**). К третьей группе принадлежат программы, предназначенные для компьютерного моделирования сердечных аритмий: трепетания и мерцания предсердий, мерцательной аритмии и фибрилляции желудочков (**MODAF, MODMER, MODVF**).

Особенностью исследований является применение методики расчетно-экспериментальных исследований и решение задачи оптимизации модели, т.е. поиск варианта модели, при котором достигается наилучшее соответствие между результатами вычислительных и физиологических экспериментов. Для решения этой задачи нами были проведены экспериментальные исследования на собаках, кроликах и крысах.

Эксперименты на собаках ($n = 53$) были направлены на изучение зависимости между частотой внешней экстракардиальной импульсации, поступающей на синоатриальный узел, и количественными характеристиками степени нерегулярности желудочковых RR интервалов. В условиях искусственного дыхания и морфинно-нембуталового наркоза у животных проводили торакотомию и обнажали сердце. Электрическую стимуляцию области синоатриального узла проводили прямоугольными импульсами сверхпороговой амплитуды и длительностью 2 мс. Частоту стимуляции изменяли в диапазоне 1 – 15гц с шагом 0,5гц, что позволяло изучать изменение variability ритма сердца в широком частотном диапазоне начиная от частоты нормального синусового ритма и кончая частотами, моделирующими трепетание или мерцание предсердий. Регистрировали потенциалы действия с поверхности предсердий и желудочков с помощью электродов-присосок. При каждом значении частоты стимуляции длительность записи была 2мин, в течение которых регистрировали более 500 последовательных циклов возбуждений желудочков (RR интервалов). Эта серия экспериментов была выполнена в лаборатории экспериментальной кардиологии НИИ нормальной физиологии им. П.К.Анохина АМН СССР совместно с д.м.н. Л.С.Ульянинским.

Экспериментальные записи электрической активности сердца в условиях сердечных аритмий (трепетание и мерцание предсердий, фибрилляция желудочков) были получены в острых опытах под нембуталовым наркозом (40мг/кг) на кроликах и крысах. Для анализа использовали 215 эпизодов аритмий на 17 животных, из которых: 111 - на 7 крысах линии Вистар массой 250-300г., 56 - на 5 кроликах "Шиншилла" массой 2100 - 2500 г. С этой целью, с помощью специально разработанной в лаборатории экспериментальной кардиологии НИИ нормальной физиологии им. П.К.Анохина АМН СССР установки, на сердце подавали пачку тестирующих импульсов (частота 100Гц, длительность импульса 5мс., количество импульсов в пачке – до 15). Амплитуду импульсов после каждого стимулирующего воздействия повышали на заданную величину до достижения пороговой величины, при которой

возникала та или иная аритмия. Стрессорная нагрузка заключалась в 5 часовой ежедневной иммобилизации животных на станке на протяжении 5 дней в сочетании с электрической стимуляцией эмоциогенных центров гипоталамуса током 100-400мкА, длительностью 0,5мс и частотой 50Гц. Анализировали ЭКГ во II стандартном отведении и локальные электрограммы (ЭГ), записанные с помощью электродов-присосок с поверхности миокарда предсердий или желудочков. Эта серия экспериментов была выполнена совместно с сотрудниками отдела системных механизмов эмоционального стресса НИИ нормальной физиологии им. П.К.Анохина РАМН: к.м.н., С.И.Каштановым, к.м.н., М.А.Звягинцевой, к.м.н., И.Л.Кошарской, лаборантом-исследователем О.Н.Коноваловым.

Следующим этапом явилось решение задачи оптимизации модели, т.е. поиск варианта модели, при котором достигается наилучшее соответствие между моделью и экспериментом. С этой целью нами была выполнена аппроксимация по методу наименьших квадратов экспериментальных распределений RR интервалов $F_{exp}(RR_i)$ теоретическими оценками $F_{th}(RR_i)$, полученными в ходе проведения вычислительного эксперимента. Для оценки отклонения функции $F_{exp}(RR_i)$ от $F_{th}(RR_i)$, и поиска той теоретической функции, которая наиболее близко соответствовала экспериментальной, использовали критерий минимума среднего квадратичного отклонения

$$\int | F_{exp}(RR_i) - F_{th}(RR_i) |^2 dRR_i = \min \quad /3/$$

Практическая реализация этого алгоритма осуществлялась путем построения гистограмм распределения RR интервалов и поиска минимума функции

$$D = \sum [P_i(\text{эксп}) - P_i(\text{мод})]^2 = \min, \quad /4/$$

где $i=1, 2, \dots, m$ – номера столбцов экспериментальной ($P_i(\text{эксп})$) и рассчитанной с помощью модели ($P_i(\text{мод})$) гистограммы; m – число разрядов гистограммы. Эта методика использовалась в разделе, посвященном математическому моделированию мерцательной аритмии. В разделе, посвященном математическому моделированию фибрилляции желудочков, сравнение результатов вычислительных экспериментов с результатами реальных физиологических экспериментов проводилось по гистограммам распределения амплитуд фибриллярных осцилляций.

Важным разделом настоящих исследований является раздел, посвященный оценке устойчивости различных режимов кардиодинамики. Устойчивость системы - это ее способность восстанавливать исходное состояние после нанесенного на эту систему возмущающего воздействия. В настоящей работе нами использовались математические методы оценки устойчивости сердечного ритма (метод «лестничных диаграмм»), а также компьютерные методы, позволяющие оценивать устойчивость линейных и хаотических режимов кардиодинамики по отношению к малым отклонениям начальных условий и параметров атриовентрикулярного проведения.

Этические правила

Все эксперименты проводились в соответствии с Международными Соглашениями о гуманном обращении с животными (The European Communities Council Directives of 24 November 1986 (806/609/EEC)) и под контролем комиссии по этике Института Нормальной физиологии им. П.К.Анохина РАМН.

Результаты исследования

1. Эмоциональные стрессорные нагрузки. Переход сердечного ритма из линейного в хаотический режим.

Исследования показали, что при слабых стрессорных нагрузках имеет место линейный режим функционирования кардиодинамики. Он характеризуется постепенным увеличением частоты сердечных сокращений в ответ на увеличение стрессорной нагрузки. Это сопровождается постепенным возрастанием задержки проведения электрического импульса по проводящей системе сердца. Затем, при дальнейшем возрастании стрессорной нагрузки, происходит скачкообразный переход кардиодинамики в нелинейный режим. Точка перехода ($f_{кр}$) в нелинейный режим определяет функциональную лабильность миокарда. На рис.2 показаны различные режимы функционирования кардиодинамики в условиях постепенно возрастающей стрессорной нагрузки. Можно видеть, что если при $f < f_{кр}$ наблюдается устойчивая кардиодинамика с минимальной вариабельностью, то при $f > f_{кр}$ стандартное отклонение RR интервалов резко возрастает и его зависимость от стрессорной нагрузки приобретает нерегулярный характер.

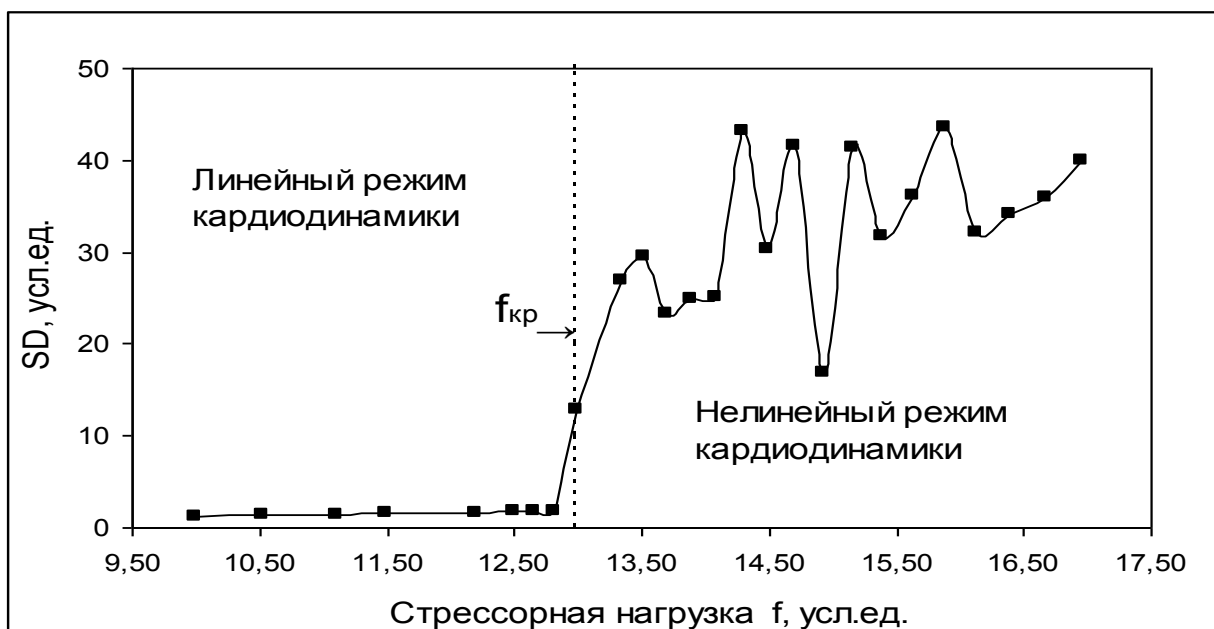


Рис2. Зависимость стандартного отклонения RR интервалов SD от стрессорной нагрузки; $f_{кр}$ – критическая точка перехода из линейного в нелинейный режим кардиодинамики

Полученные теоретические результаты полностью согласуются с экспериментальными данными. Результаты экспериментов с электрической

стимуляцией предсердий у собак ($n = 53$) в широком частотном диапазоне показали, что при частотах возбуждений предсердий менее 2гц наблюдалось точное воспроизведение желудочками предсердного ритма (линейный режим кардиодинамики), причем величина АВ задержки была минимальной (90-100мс). При дальнейшем учащении входной стимуляции имело место постепенное увеличение АВ задержки до 140-150мс. При некотором превышении критического значения частоты стимуляции ($F1_{кр}$) происходил скачкообразный переход из устойчивого линейного режима в неустойчивый хаотический режим кардиодинамики (режим «хаос-1»). Величина $F1_{кр}$ была различной для разных животных и находилась в пределах от 2 до 4,5гц.

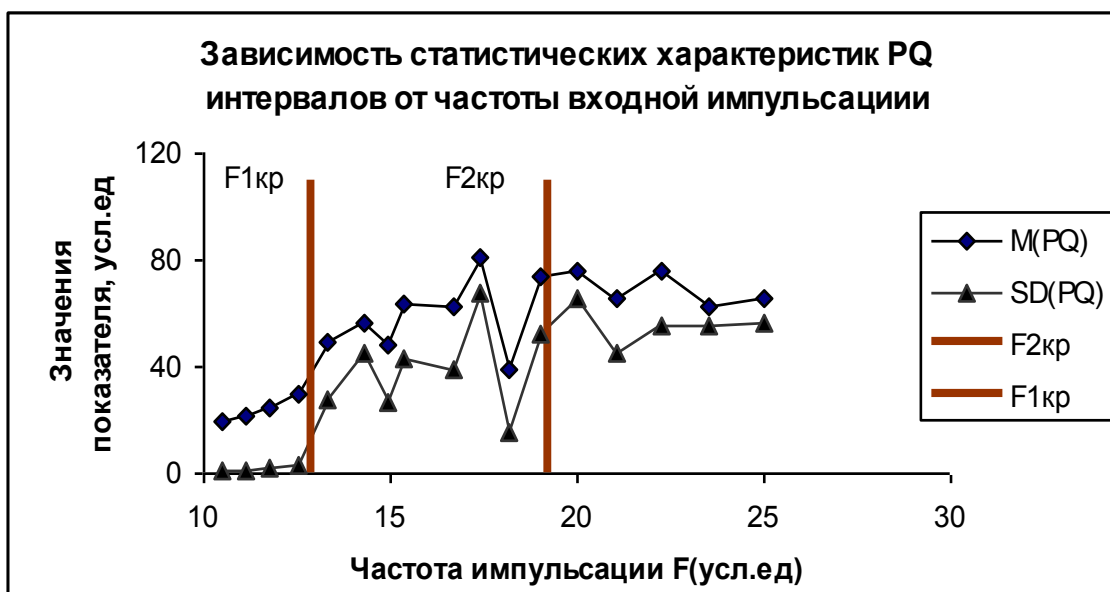
2. Анализ переходов между различными хаотическими режимами кардиодинамики. Двухконтурная модель

В настоящем разделе представлены результаты 2-го этапа математического моделирования - двухконтурной модели регуляции ритма сердца, учитывающей характеристики периодов рефрактерности и задержек проведения в СА и АВ узлах. Результаты исследования показали, что в диапазоне низких значений частоты входной экстракардиальной импульсации имеет место устойчивый (линейный) режим кардиодинамики. При дальнейшем возрастании частоты входной импульсации обнаружено две критические точки, при которых происходит скачкообразные переходы между различными режимами функционирования кардиодинамики. Первая критическая точка ($F1_{кр}$ -точка возврата) разделяет устойчивый (линейный) режим от нелинейного. Вторая критическая точка ($F2_{кр}$ -точка квазивозврата) разделяет два различных нелинейных режима, различающихся степенью упорядоченности сердечного ритма. Аналитическое исследование модели позволило предсказать количественно эти точки:

$$F1_{кр} = 1/(2\sqrt{K_{AB}}), \quad F2_{кр} = 1/(2\sqrt{K_{CA}}), \quad (5)$$

где K_{AB} и K_{CA} – коэффициенты, определяющие крутизну функций реституции АВ и СА узлов соответственно. Таким образом, результаты проведенных исследований выявили 3 различных режима функционирования кардиодинамики: 1. $F < F1_{кр}$ - линейный режим; 2. $F1_{кр} < F < F2_{кр}$ - хаос 1-й степени; 3. $F > F2_{кр}$ – хаос 2-й степени. Хаос 1-й степени – режим, в котором формирование нерегулярностей кардиодинамики определяется одним источником (АВ узел); хаос 2-й степени – режим, в котором формирование нерегулярностей кардиодинамики определяется двумя источниками (СА узел и АВ узел). Это иллюстрирует рис.3, на котором показано изменение показателей variability ритма сердца при постепенном возрастании частоты экстракардиальной импульсации. Здесь представлены статистические характеристики PQ интервалов (рис.3А) и RR интервалов (рис.3Б). Из рис.3А можно видеть, что существуют две критические точки $F1_{кр}$ и $F2_{кр}$, отражающие переходы между различными режимами кардиодинамики. Если в линейном режиме ($F < F1_{кр}$) имеет место

А



Б

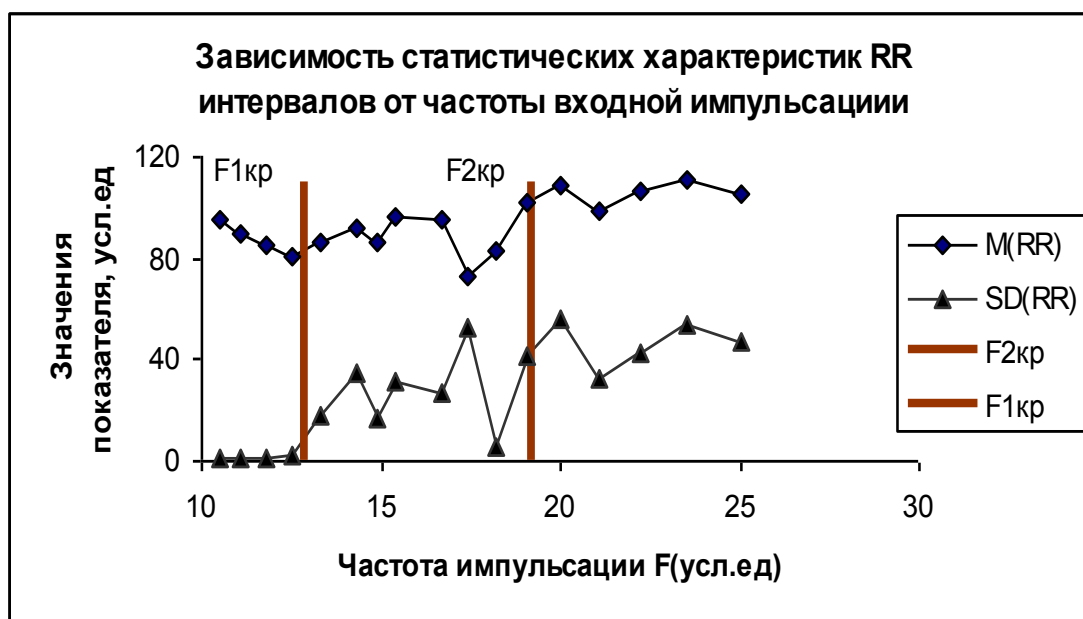


Рис.3. Двухконтурная модель регуляции ритма сердца. А.. Зависимость статистических характеристик PQ интервалов(среднего значения $M(PQ)$ и стандартного отклонения $SD(PQ)$) от частоты входной импульсации. $F1кр$ – критическая точка перехода кардиодинамики в нелинейный режим (хаос 1-й степени). $F2кр$ – критическая точка перехода кардиодинамики из режима “хаос 1-й степени” в режим “хаос 2-й степени”. Б.Зависимость статистических характеристик RR интервалов (среднего значения $M(RR)$ и стандартного отклонения $SD(RR)$) от частоты входной импульсации.

постепенное возрастание величины PQ интервала с ростом частоты импульсации F , то при переходе через критическую точку ($F > F1кр$) в нелинейный режим возникает нерегулярное чередование PQ интервалов различной длительности, отражающееся в увеличении variability и среднего значения PQ интервалов. При этом зависимости статистических

характеристик PQ интервалов от частоты входной импульсации приобретают нелинейный, волнообразный характер. При дальнейшем возрастании частоты импульсации в точке $F_{2кр}$ происходит переход между разными хаотическими режимами. На рис.3Б показаны зависимости статистических характеристик RR интервалов от частоты входной экстракардиальной импульсации. Здесь можно также видеть наличие двух критических точек $F_{1кр}$ и $F_{2кр}$. Если в линейном режиме имеет место постепенное уменьшение величин RR интервалов с ростом частоты входной экстракардиальной импульсации, то при переходе через критическую точку ($F > F_{1кр}$) возникает нерегулярное чередование RR интервалов различной длительности, отражающееся в увеличении варибельности RR интервалов и нелинейном, волнообразном характере зависимости этой величины от частоты входной импульсации.

Полученные теоретические результаты полностью согласуются с экспериментальными данными. Электрическая стимуляция предсердий у собак в диапазоне 1 – 15гц с шагом 0,5гц показала, что при частотах возбуждений предсердий менее 2гц имел место линейный режим кардиодинамики, при дальнейшем увеличении частоты стимуляции предсердий начиная с определенного критического значения частоты стимуляции предсердий ($F_{1кр}$), происходил скачкообразный переход из линейного в хаотический режим (режим «хаос-1»). При дальнейшем увеличении частоты стимуляции предсердий в точке $F_{2кр}$ происходил скачкообразный переход в режим «хаос-2», при котором нарушалось усвоение ритма в СА узле и к АВ узлу добавлялся еще один источник нерегулярностей – СА узел. Величина $F_{2кр}$ была различной для разных животных и находилась в пределах от 11 до 15гц.

Результаты исследований показали, что для одноконтурной модели более ярко выражены колебания варибельности (SD) RR интервалов, чем для двухконтурной. Из рис.4 можно видеть, что в диапазоне $F > F_{2кр}$, исчезают

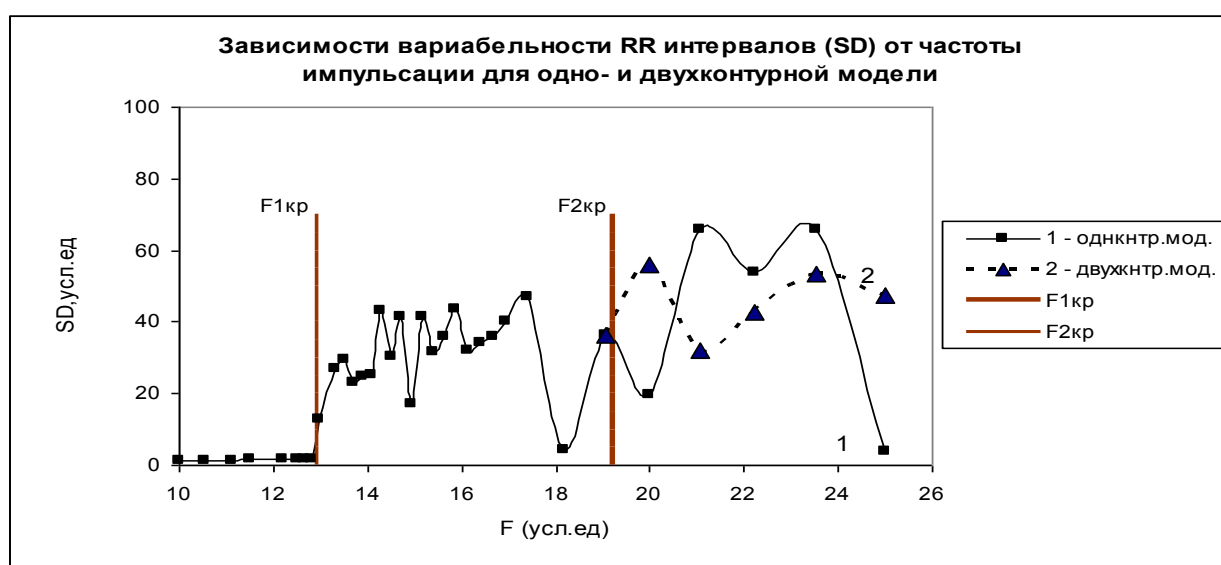


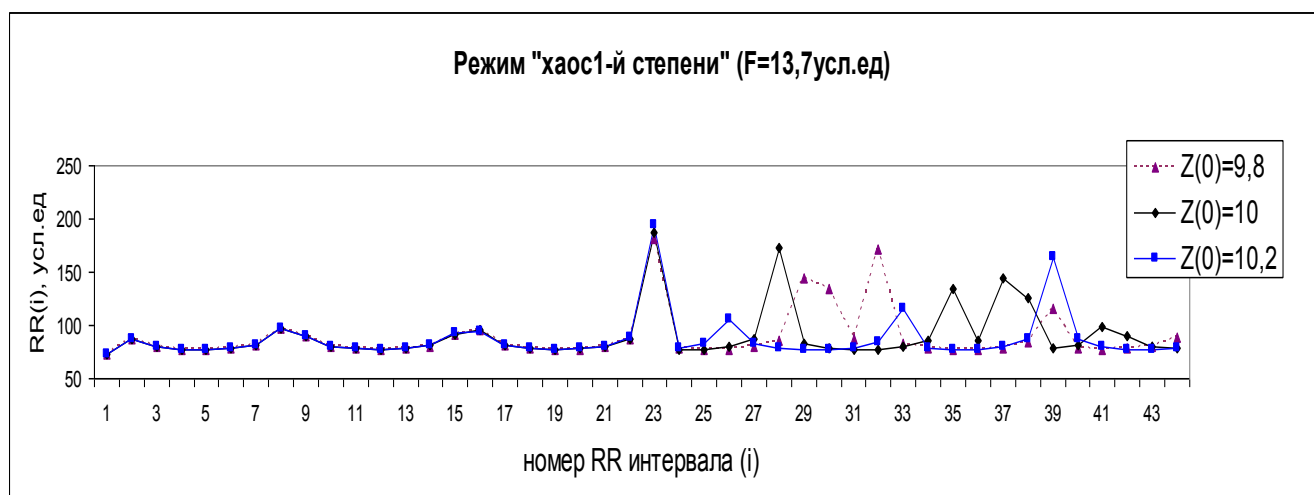
Рис.4. Сравнительные характеристики различных режимов кардиодинамики для одноконтурной и двухконтурной модели. Ось абсцисс – частота импульсации F , усл.ед. Ось ординат - стандартные отклонения RR интервалов $SD(RR)$, усл.ед. 1 – одноконтурная модель, 2 – двухконтурная модель.

слишком резкие колебания SD , кривая зависимости $SD(F)$ для случая двухконтурной модели носит более сглаженный характер по сравнению с аналогичной кривой для одноконтурной модели. Аналогично и на рис.3: в диапазоне $F > F_{2кр}$, когда в механизмы регуляции ритма сердца включается СА задержка, зависимости статистических характеристик PQ и RR интервалов имеют более сглаженный характер по сравнению с предыдущим диапазоном $F_{1кр} < F < F_{2кр}$. Кроме того, если кривая, характеризующая изменение variability RR интервалов $SD(RR)$ с возрастанием частоты входной импульсации носит волнообразный характер с резкими скачками SD , то кривая $M(RR)$, характеризующая изменение среднего значения RR интервалов более сглаженная. Таким образом, можно заключить о важной роли СА и АВ задержек в поддержании устойчивости кардиодинамики при экстремальных внешних воздействиях. При сильных экстремальных внешних воздействиях СА задержка играет демпфирующую роль, предотвращающую слишком резкие колебания кардиоритма.

3. Анализ устойчивости различных режимов кардиодинамики

Результаты исследований устойчивости кардиодинамики по отношению к изменению начальных условий показали, что наибольшей устойчивостью отличается линейный режим. Для этого режима малые погрешности в значениях начальных условий $Z(0)$ и $RR(0)$ не способны резко изменить намеченную траекторию. Оба нелинейных режима являются неустойчивыми, причем степень неустойчивости режима «хаос 2-й степени» более высокая по сравнению с режимом «хаос 1-й степени»: режим «хаос 2-й степени» неустойчив как по отношению к изменениям начальных значений задержек $Z(0)$, так и по отношению к изменениям начальных значений RR интервалов $RR(0)$, в то время как режим «хаос 1-й степени» неустойчив только по отношению к изменениям начальных значений задержек $Z(0)$. Небольшие отклонения начальных задержек приводят к более значительным отклонениям кардиодинамики для режима «хаос 2-й степени» по сравнению с режимом «хаос 1-й степени». Это иллюстрирует рис.5, на котором показано изменение

А



Б

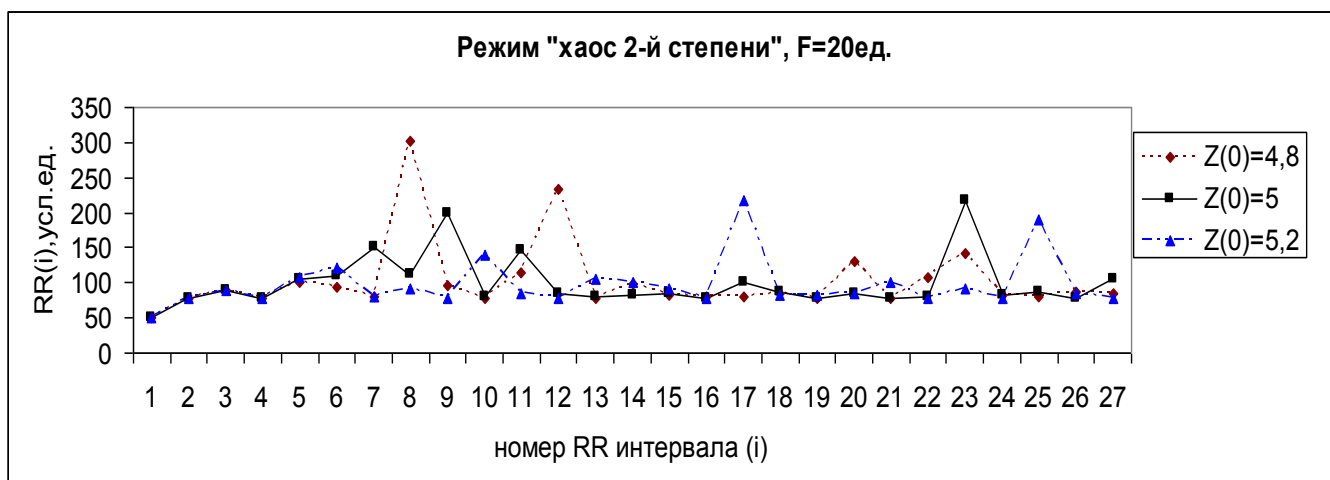
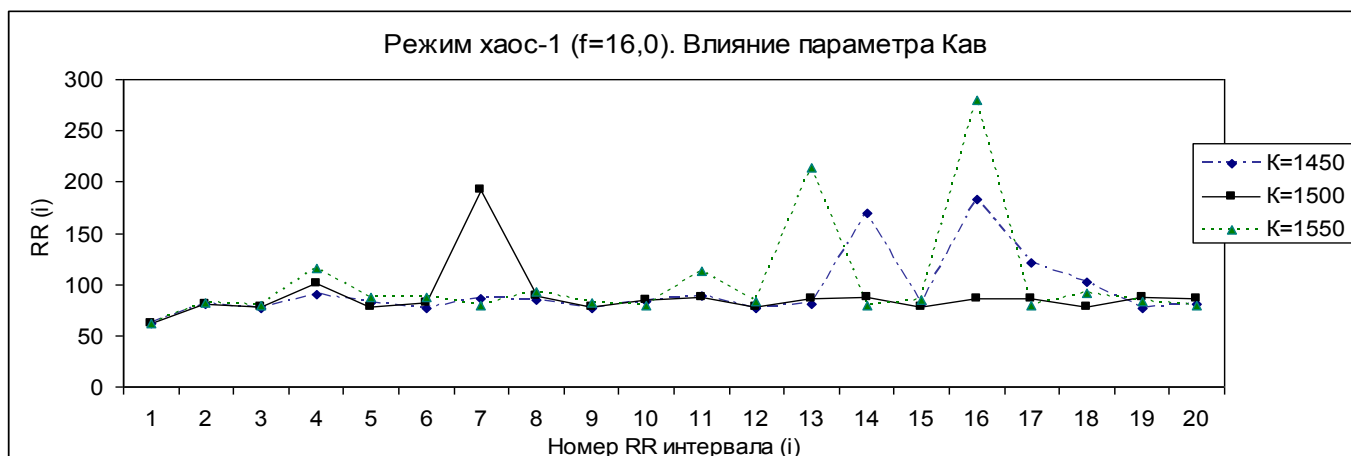


Рис.5. Зависимость показателей кардиодинамики от величины начальной задержки $Z(0)$ для различных хаотических режимов кардиодинамики. **А** – режим «хаос1-й степени». Изменение динамического ряда RR интервалов при исходном значении начальной АВ задержки 10 ед. и небольших отклонениях от этого значения влево и вправо ($\Delta Z(0) = \pm 0,2$) для режима «хаос1-й степени». **Б** - Режим «хаос2-й степени». Изменение динамического ряда RR интервалов при исходном значении начальной СА задержки 5ед. и небольших отклонениях от этого значения влево и вправо ($\Delta Z(0) = \pm 0,2$).

динамического ряда RR интервалов при небольших отклонениях величины начальной задержки влево и вправо ($\Delta Z(0) = \pm 0,2$) для режима «хаос1-й степени» (**А**) и режима «хаос2-й степени» (**Б**). Результаты исследований устойчивости кардиодинамики по отношению к изменению параметров АВ проведения показали, что наиболее значимое влияние на устойчивость различных режимов кардиодинамики оказывает кривизна функции задержек. Величины минимальной задержки в АВ и СА узлах оказывают меньшее влияние, а параметры, определяющие рефрактерный период СА и АВ узлов, являются наименее значимыми. Это иллюстрирует рис.6, на котором показаны чувствительность динамического ряда RR интервалов к небольшим отклонениям крутизны функции задержек (**А**) и минимальной АВ задержки (**Б**) в режиме хаос-1.

А



Б

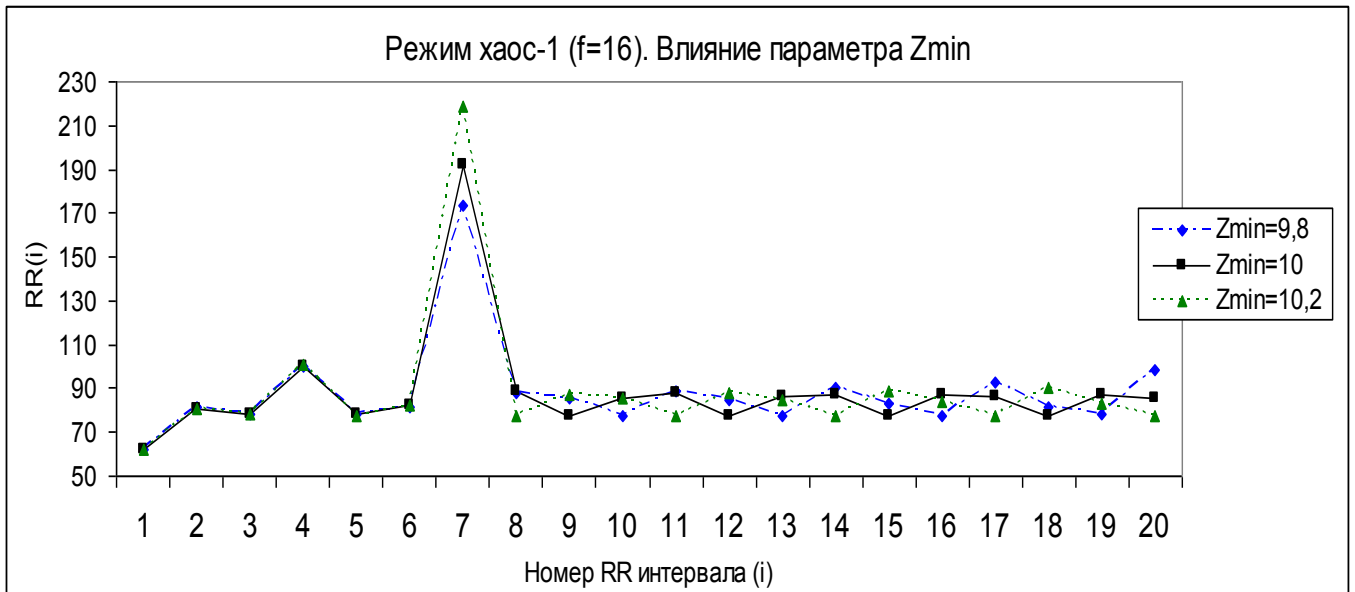


Рис.6. Чувствительность динамического ряда RR интервалов к небольшим отклонениям крутизны функции задержек $K=K_{ав}$ от исходного значения ($K=1500$ ед.) влево и вправо ($\Delta K = \pm 50$ ед.) (А) и минимальной АВ задержки от исходного значения $Z_{минав}=Z_{мин}=10$ ед. влево и вправо ($\Delta Z_{мин} = \pm 0,2$).(Б). Режим хаос-1.

Результаты исследований также показали более высокую расходимость динамических рядов RR интервалов в диапазоне хаос-2 по сравнению с диапазоном хаос-1. Полученные результаты подтверждают экспериментальные и клинические исследования, свидетельствующие о важном диагностическом и клиническом значении кривизны функции задержек (Bogaard MD., Meine M., et al., 2012). Другим важным результатом настоящей работы является обнаруженная нами взаимосвязь между показателями устойчивости и степени упорядоченности различных режимов кардиодинамики. Чем выше степень упорядоченности того или иного режима кардиодинамики, тем выше его устойчивость. Вычислительные эксперименты хорошо согласуются с физиологическими. Эксперименты на кроликах показали, что в линейном режиме кардиодинамики по мере развития эмоционального стресса сначала постепенно возрастала частота сердечных сокращений (с $236 \pm 3,2$ уд/мин до $327,3 \pm 6,9$ уд/мин после 1-час стрессирования). Затем, начиная с некоторого критического уровня стрессорной нагрузки, индивидуального для каждого животного, устойчивый линейный режим кардиодинамики сменялся неустойчивым хаотическим режимом «хаос-1». Возникали одиночные и множественные желудочковые экстрасистолы, количество которых возрастало по мере развития стресса. Это сопровождалось снижением показателей электрической стабильности сердца. Если в линейном режиме кардиодинамики средние величины порогов возникновения желудочковых аритмий составили: $17,8 \pm 0,7$ мА – для повторной желудочковой экстрасистолии, $32,2 \pm 1,1$ мА – для пароксизмальной желудочковой тахисистолии и $38,2 \pm 0,6$ мА – для фибрилляции

желудочков, то в режиме «хаос-1» эти пороги соответственно составляли $9,7 \pm 0,8$, $25,5 \pm 0,7$ и $31,7 \pm 2,0$ мА.

Устойчивость кардиоритма к экстремальным внешним воздействиям охватывает широкий диапазон разнообразных состояний сердца от стабильных линейных режимов при нормальном синусовом ритме, через менее упорядоченные и менее устойчивые режимы хаос-1 и хаос-2 до наименее устойчивых состояний при аритмиях, кончая фибрилляцией желудочков - состоянием с наиболее высокой электрофизиологической дезорганизацией сердца. Полученные в настоящей работе результаты находятся в соответствии классификацией внешних воздействий, предложенных в работе В.И.Медведева (1988), в которой были определены следующие классы показателей, характеризующих типологические состояния организма:

- ОП - оптимальные показатели;
- ДП - допустимые показатели;
- ПДП - предельно допустимые показатели;
- ППП - предельно переносимые показатели.
- НП – непереносимые показатели

Каждому типологическому состоянию организма отвечает соответствующий уровень входных воздействий того или иного фактора окружающей среды. В соответствии с классификацией, предложенной в настоящей работе, линейный диапазон входных воздействий ($F < F_{1кр}$) соответствует ОП-диапазону (норма); диапазон «хаос 1-й степени» определяет допустимые показатели (ДП, адаптация к стрессу); диапазон «хаос 2-й степени» определяет предельно допустимые показатели (ПДП, патология). Третья критическая точка ($F_{3кр}$) – фибрилляция желудочков. Это точка, определяющая грань между жизнью и смертью, является точкой перехода между ППП и НП – показателями. Это иллюстрирует рис.7, на котором показаны различные режимы функционирования кардиодинамики и критические точки, при которых происходят переходы между этими режимами. Точка $F_{1кр}$ – обратимая, т.е. точка возврата, разделяет линейный режим (норму) от хаотического 1-й степени, являющегося нормальной адаптивной реакцией на стрессорное воздействие. Точка $F_{2кр}$ – частично обратимая, точка квазивозврата, переход нормы в патологию. Третья критическая точка $F_{3кр}$ определяет грань между жизнью и смертью. Этот переход является полностью необратимым. Поэтому $F_{3кр}$ – точка невозврата. Результаты настоящего исследования свидетельствуют о единстве прерывной и непрерывной составляющей сердечного ритмогенеза. Непрерывная составляющая реализуется в виде постепенного снижения характеристик степени упорядоченности и устойчивости кардиоритма при постепенном возрастании внешнего экстремального воздействия. Прерывная составляющая реализуется в виде существования качественно различных режимов функционирования кардиодинамики, переходы между которыми имеют скачкообразный характер.

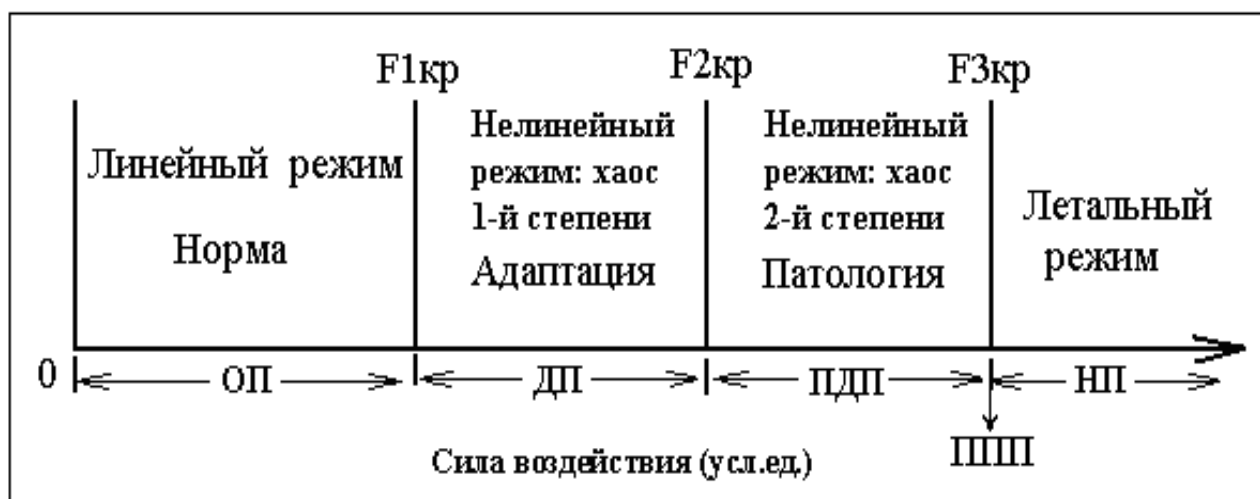


Рис.7. Классификация внешних экстремальных воздействий. ОП- оптимальные показатели; ДП - допустимые показатели; ПДП - предельно допустимые показатели; ППП - предельно переносимые показатели; НП – непереносимые показатели.

4. Расчетно-экспериментальное исследование желудочковых аритмий, возникающих при трепетании предсердий.

Особенностью этого раздела является использование расчетно-экспериментального метода, заключающегося в объединении теоретических расчетных исследований с реальными физиологическими экспериментами. Экспериментальные исследования с периодической электрической стимуляцией предсердий в широком частотном диапазоне выполненные на собаках, были направлены на изучение зависимости между характеристиками степени нерегулярности RR интервалов и частотой возбуждений предсердий.

Результаты экспериментов показали, что при частотах возбуждений предсердий, превышающих $F_{кр}=2\div 4,5$ гц, стойкое 1/1 АВ проведение нарушалось и возникали циклы Венкебаха $(n+1)/n$. С ростом частоты n уменьшалось. Дапазон частот, при котором наблюдался стабильный цикл Венкебаха с постоянным n , уменьшался при увеличении n . Затем возникало нерегулярное чередование RR интервалов различной длительности. Одновременная запись возбуждений предсердий и желудочков выявила, что нерегулярное чередование RR интервалов различной длительности обусловлено наличием кратных отношений m/n между предсердными и желудочковыми циклами. Это иллюстрирует рис.8. Из рис.8А можно видеть, что при $T=270$ мс имеет место следующая последовательность кратностей: 5/4, 4/3, 4/3, 4/3, 4/3, 3/2. При $T=204$ мс (рис8Б) показаны отношения 8/3, 6/2, 6/2, 4/1, 6/2, а на рис8В ($T=165$ мс) – 4/1, 7/2, 3/1, 9/2, 4/1. Проведенные нами исследования показали, что каждой частоте стимуляции соответствует свой набор кратностей.

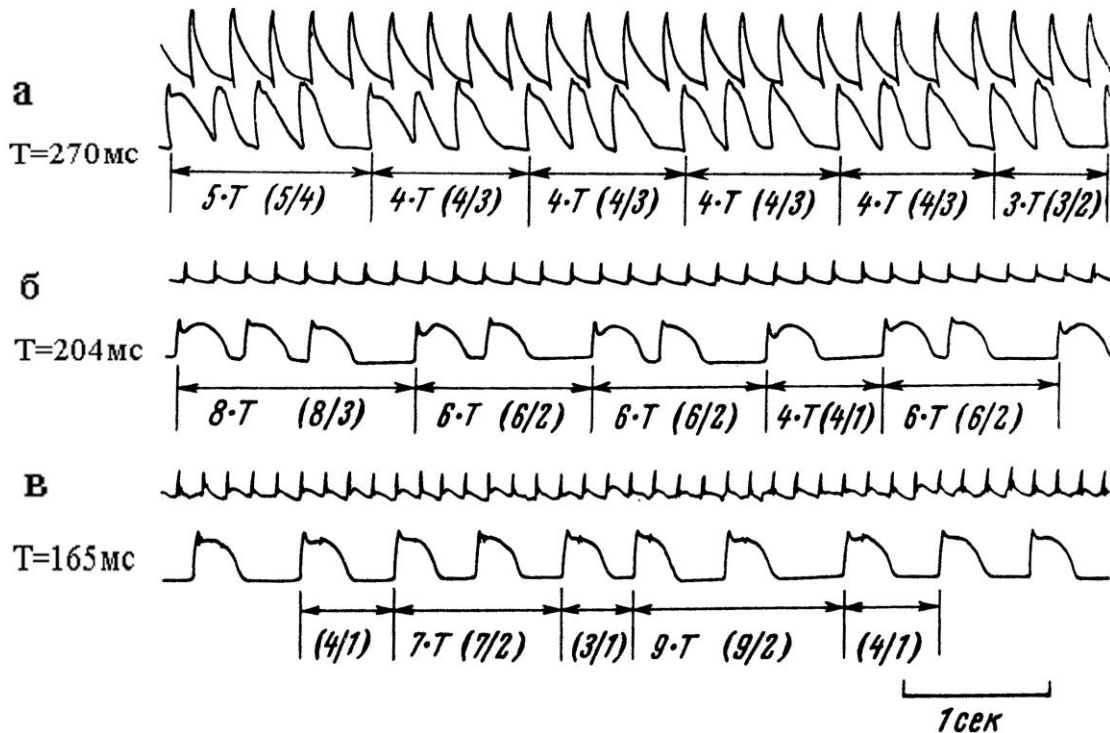


Рис.8. Зависимость между RR интервалами желудочков и величиной предсердного цикла T (опыт5). Верхние записи на а, б, в – электрическая активность предсердий, нижние – желудочков.

На рис.9А приведены примеры гистограмм при различных частотах входной стимуляции. Это данные опыта 2, в котором $T_{кр}=165$ мс. В этом опыте при периоде стимуляции 158мс наблюдалось стойкое $3/2$ АВ проведение, а при более частом ритме имело место чередование RR интервалов различной длительности. Из рис.4А можно видеть, что если при $T=141$ мс гистограмма RR интервалов бимодальная с двумя пиками в области 200 и 220мс и постепенным снижением амплитуд в диапазоне RR интервалов 230-280мс, то при $T=120$ мс гистограмма одномодальная, с пиком в области 240мс, и очень резким снижением амплитуд в последующем диапазоне RR интервалов (250-270мс). При еще более высокой частоте стимуляции предсердий ($T=82$ мс) гистограмма имеет один пик в области 210мс, она более симметричная по сравнению с двумя предыдущими, и, в отличие от них, имеет дополнительные пики невысокой амплитуды в диапазоне 270-300мс. На рис.9Б показаны гистограммы отношений числа предсердных циклов к числу желудочковых (m/n) при различных значениях предсердного цикла T . Здесь при $T=165$ мс имело место стойкое $1/1$ АВ проведение, при $T=158$ мс возникали кратности $3/2$, а в диапазоне 147-132мс – нерегулярное чередование кратностей $3/2$, $5/3$, $8/5$, $2/1$; при периодах 132-127мс наблюдалось стойкое $2/1$ АВ проведение. Указанные отношения между предсердными и желудочковыми циклами показывают, что возникновение нерегулярностей кардиоритма при частой электрической активности предсердий обусловлено чередованием кратностей (m/n).

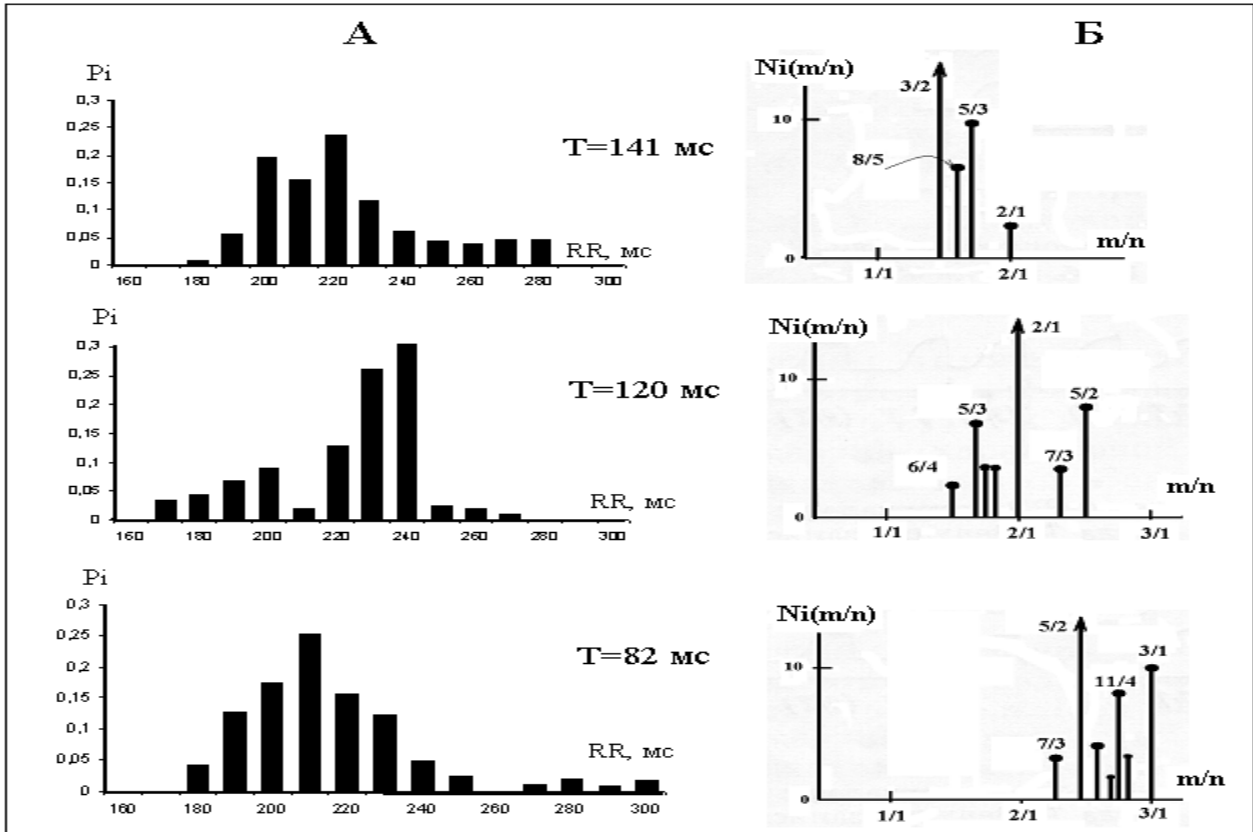


Рис.9. Вариабельность кардиоритма при различных значениях периода стимуляции ($T = 141\text{мс}$, $T = 120\text{мс}$, $T = 82\text{мс}$).

А. Гистограммы длительностей RR интервалов. Ось абсцисс: RR интервалы, мс; ось ординат: относительное число RR интервалов данной величины ($P_i = n(i)/N$).

Б. Гистограммы отношений числа предсердных циклов к числу желудочковых (m/n). Ось абсцисс: величина отношения m/n ; ось ординат: число циклов с данным значением кратности $N_i(m/n)$.

Аналитическое исследование модели не только подтвердило результаты экспериментальных исследований, но и позволило получить формулу желудочковых аритмий:

$$T((n+1)/n) = z_{\min} + a + [\gamma(\gamma^{n-1} - 1)]/(\gamma^n - 1) * d \quad (n=1,2,\dots) \quad (6)$$

$$T[(mn+1)/n] = 1/m \{ z_{\min} + \{ [\gamma(\gamma^{n-1} - 1)]/(\gamma^n - 1) * d + a \}, \quad (7)$$

где $d = z_{\max} - z_{\min}$; z_{\min} , z_{\max} , $\gamma = \text{tg } \alpha$ – параметры кусочно-линейной аппроксимации кривой $z(n+1)=f(z(n))$. В общем случае желудочковые аритмии, наблюдающиеся при постепенном учащении предсердного ритма, описываются формулой $(mn+1)/n$. Каждому значению периода стимуляции T отвечает определенное значение m и n и желудочковые аритмии выражаются следующей числовой последовательностью:

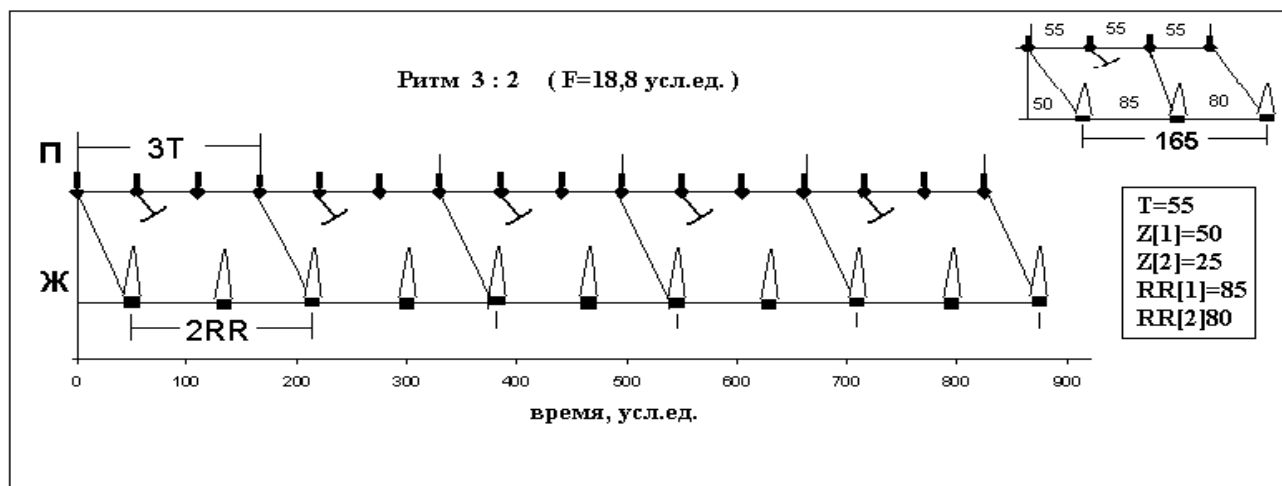
$$1/1, \dots, (n+1)/n, \dots, 5/4, 4/3, 3/2, 2/1, \dots, (2n+1)/n, \dots, 9/4, 7/3, 5/2, 3/1, \dots, m/1, \dots \quad (8)$$

Эксперименты также показали, что при уменьшении периода входного воздействия переходу из устойчивого 1/1 АВ проведения в хаотический режим предшествует постепенное увеличение АВ задержки. Аналогичное нарастание АВ задержки отмечалось также в нелинейном диапазоне для импульсов,

предшествующих выпадению очередного желудочкового ответа. Причем оказалось, что чем чаще предсердный ритм, тем быстрее происходит нарастание, т.е. тем больше разность между значениями АВ задержки предыдущего и последующего импульсов.

В ходе вычислительного эксперимента нами были обнаружены частотные диапазоны, соответствующие циклам Венкебаха $3/2$ и $2/1$, что показано на рис.10. На рис. 10А показано $3/2$ АВ проведение, которое имело место при частоте экстракардиальной импульсации $F=18,18$ усл.ед. ($T=55$ усл.ед.). На схеме в верхнем правом углу показан один предсердно-желудочковый цикл.

А



Б

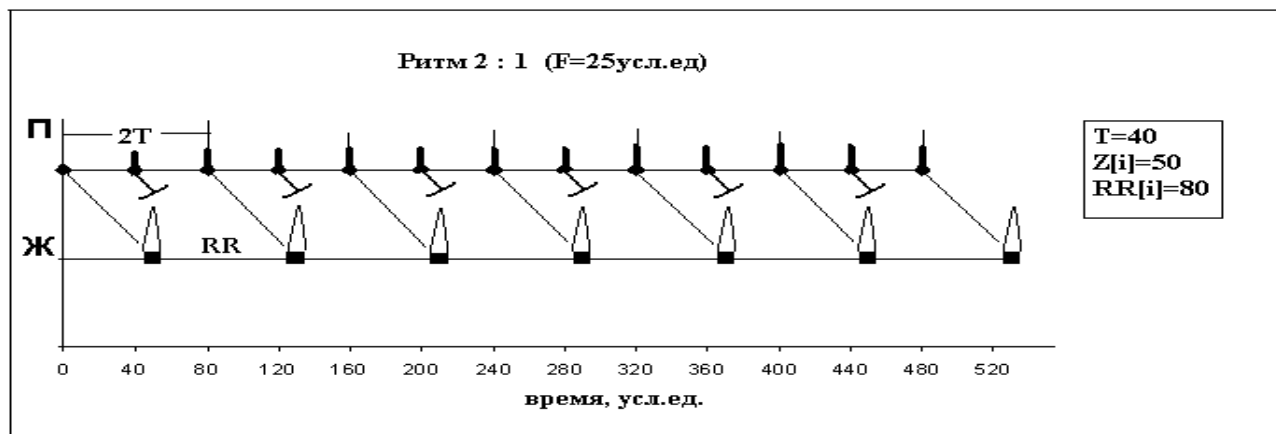


Рис.10. Различные режимы кардиодинамики при трепетании предсердий: циклы Венкебаха $(n+1)/n$ с $n=2$ (А) и с $n=1$ (Б).

этом цикле первый импульс проводится с АВ задержкой 50 усл.ед., второй импульс выпадает, в результате чего возрастает интервал тестирования и третий импульс проводится с более короткой по сравнению с первым импульсом задержкой. В итоге кардиодинамика представляет собой циклическое чередование 2-х значений RR интервалов (85 усл.ед. и 80 усл.ед.) и 2-х значений АВ задержки (50 усл.ед. и 25 усл.ед.). На рис.10Б показано $2/1$ АВ проведение, которое имело место при $F=25$ гц ($T=40$ мс). В этом случае каждый 2-й предсердный импульс выпадает, все RR интервалы и АВ задержки одинаковые ($RR[i]=80$ усл.ед., $Z[i]=50$ усл.ед.).

Результаты вычислительных экспериментов показали, что все виды экспериментально наблюдаемых желудочковых аритмий, сопровождающих трепетание предсердий, воспроизводятся в ходе реализации вычислительного эксперимента. Методом математического и компьютерного моделирования подтверждены такие экспериментальные закономерности, как существование критической частоты стимуляции $F_{кр}$, определяющей переход от устойчивого 1:1 АВ проведения к нерегулярному чередованию RR интервалов различной длительности, закономерности изменения АВ задержки при изменении частоты возбуждений предсердий, волнообразное изменение степени нерегулярности кардиоритма с ростом частоты стимуляции, а также экспериментально наблюдаемые кратные отношения предсердно-желудочковых циклов (m/n) и закономерности изменения этих кратностей.

Результаты исследований показали универсальность математической модели. Модель позволяет описывать не только нарушения ритма сердца при различных стрессорных воздействиях, но и процессы трансформации ритма в проводящей системе сердца при частой экстракардиальной импульсации, поступающей на синоатриальный узел.

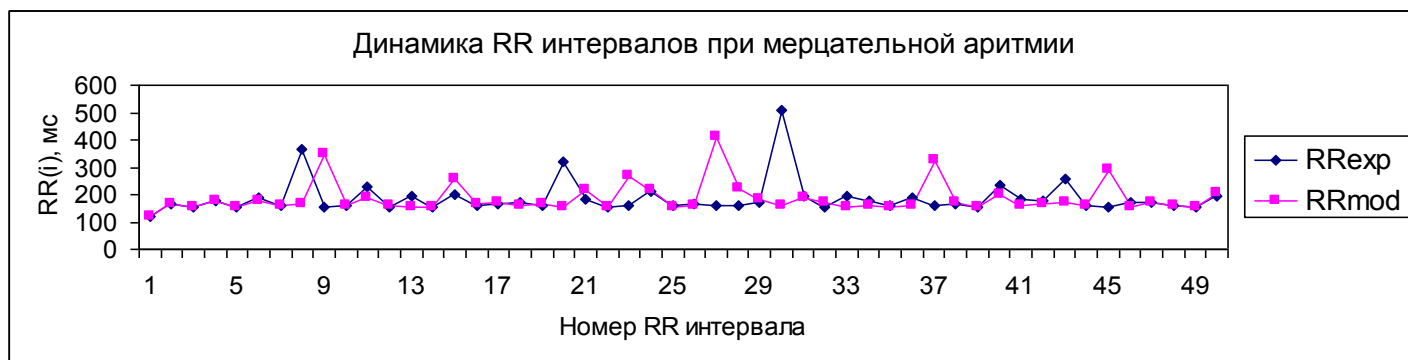
5. Математическое моделирование мерцательной аритмии.

Настоящий раздел посвящен дальнейшему расширению области применимости наших теоретико-методологических подходов – переходу от периодических к стохастическим входным воздействиям, поступающим на АВ узел. Если при трепетании периодическое возбуждение предсердий сохраняется, то мерцание предсердий характеризуется высокочастотными нерегулярными колебаниями. Поэтому в основу модели нами было положено предположение, что при мерцании предсердий электрическая импульсация $F(t)$, поступающая на вход АВ узла, является суммой N независимых импульсных потоков с различными амплитудно-частотными и фазовыми характеристиками.

Вычислительный эксперимент был направлен на изучение зависимости показателей вариабельности PP и RR интервалов от количественных характеристик составляющих импульсных потоков. Расчеты проводились при различных значениях частоты составляющих импульсных потоков. Фазовые сдвиги между потоками варьировались таким образом, чтобы были учтены все возможные комбинации фаз. Далее проводился вычислительный эксперимент, направленный на поиск того варианта модели, который наиболее близко аппроксимирует результаты эксперимента. Результаты исследований показали, что выбранные нами характеристики составных импульсных потоков позволяют моделировать большое разнообразие состояний результирующего суммарного стохастического сигнала, имитирующего реальные процессы при мерцании предсердий.

На рис.11 показан пример экспериментальных записей RR интервалов при мерцательной аритмии у кролика, а также расчетные RR интервалограммы, соответствующие наилучшему приближению к эксперименту (рис.11А).

А



Б

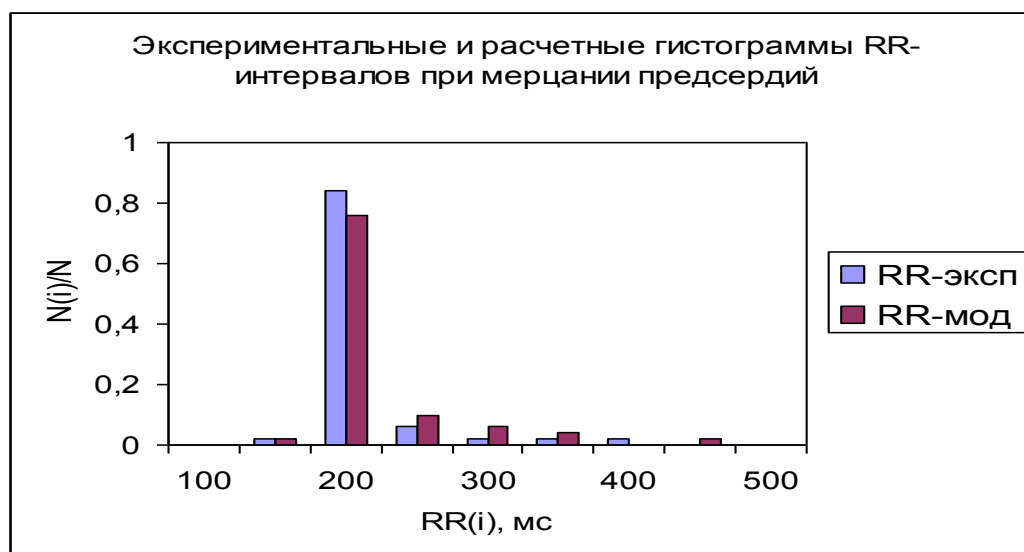


Рис.11. Экспериментальные (кролик) и расчетные кардиоинтервалограммы (А) и гистограммы распределения RR интервалов (Б) при мерцательной аритмии. Расчетные записи выполнены для варианта модели, соответствующего наилучшему приближению к эксперименту. А ось абсцисс – номер RR интервала, ось ординат – RR интервал, мс. Б – ось абсцисс – RR интервал, мс; ось ординат – относительное число RR(i) интервалов (N_i/N).

Наилучшим приближением оказался вариант модели, который является суммой из 10 составляющими потоков со следующими значениями частот f_i , Гц:

15,75; 9,8; 8,05; 6,3; 4,55; 5,25; 5,95; 5,25; 3,85; 4,55.

Четыре из этих 10 составляющих потоков (1, 2, 3, и 6-й) синхронизированы по фазе, между остальными синхронизации нет (фазы различны). На рис.12Б показаны экспериментальные и расчетные для оптимального варианта модели гистограммы распределения RR интервалов. В этом случае величина среднего квадрата отклонения между теоретическим и экспериментальным распределением RR интервалов (D) была равна 0,019 ед. Другие варианты моделей имели более высокие значения D, т.е. хуже аппроксимировали эксперимент.

Результаты компьютерного моделирования показали, что при мерцании предсердий гистограмма RR интервалов может иметь одномодальную, двумодальную и полимодальную форму. На рис.12 показан пример расчетных

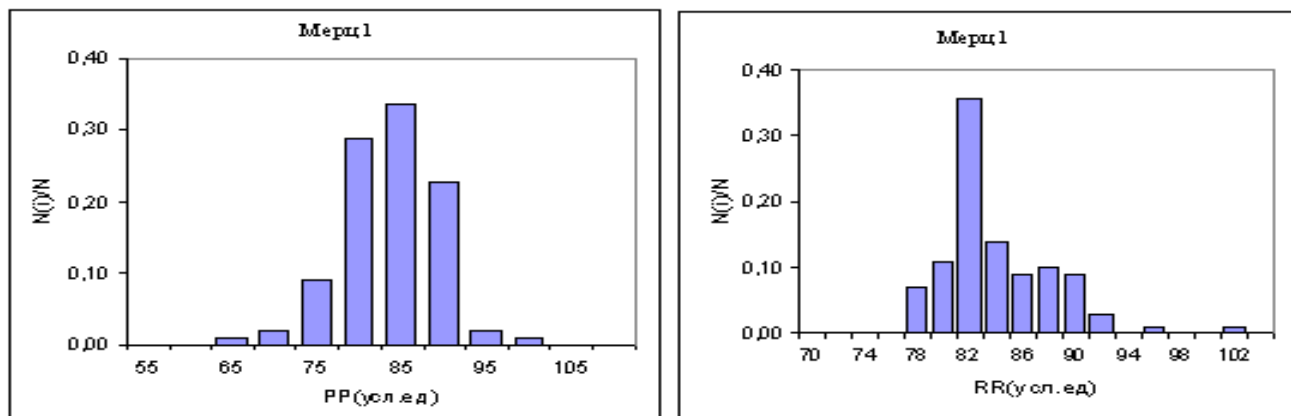
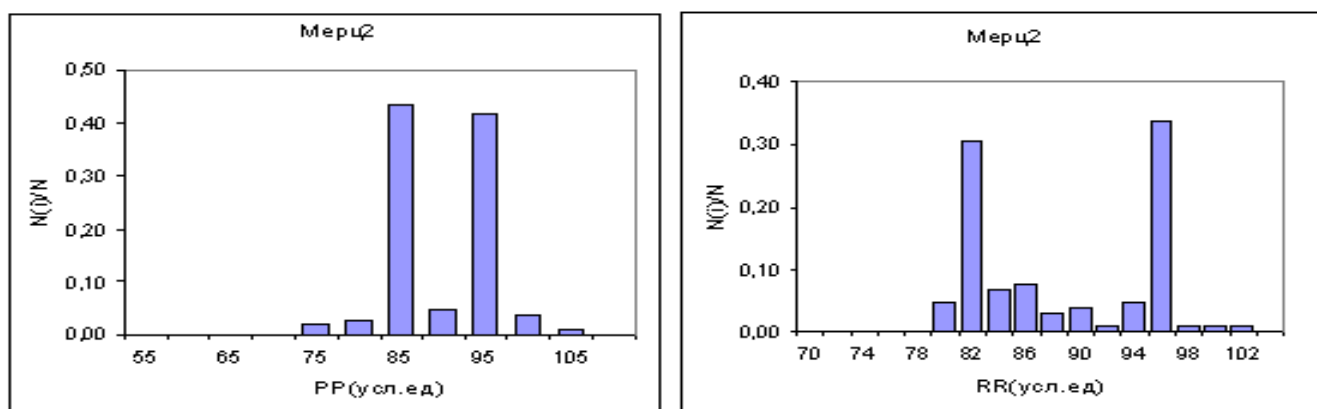
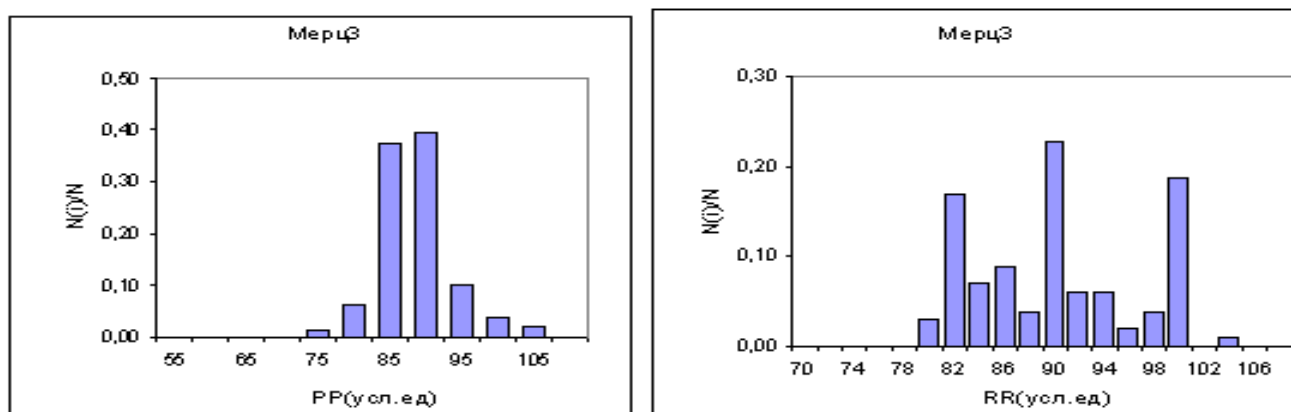
А**Б****В**

Рис.12. Расчетные гистограммы распределения PP (слева) и RR (справа) интервалов, соответствующие различным типам мерцания предсердий. А – одномодальные гистограммы RR интервалов. Б – двумодальные гистограммы RR интервалов. В – полимодальные гистограммы RR интервалов. Ось абсцисс - PP (слева) и RR (справа) интервалы (усл.ед); ось ординат – относительное число интервалов (N_i/N).

гистограмм RR интервалов, соответствующим различным типам мерцания предсердий. Это согласуется с клиническими данными (Недоступ А.В., Благова О.В., 2007; Иванов Г.Г., 2007; Weismuller P., Kratz C., Brandis B. et al, 2001). Рядом авторов (Gonzales M.D., Contreras L.J., Cardona F. et al., 2002; Mazgalev T.N., Ho S.Y., Anderson R.N., 2001; Weismuller P., Kratz C., Brandis B. et al., 2001) высказана гипотеза, объясняющая полимодальность распределения

наличием нескольких отдельных АВ-проводящих путей с разными рефрактерными периодами. Согласно этой гипотезе, при высоких значениях ЧСЖ проведение в АВ соединении осуществляется через «быстрые» пути, в то время как при снижении ЧСЖ это проведение блокируется и вместо «быстрых» путей используются «медленные» пути.

Предложенная модель позволяет исследовать изменение формы гистограммы при изменении амплитудно-частотных характеристик волн предсердной активности. С помощью изложенного в настоящей работе метода можно воспроизвести любые формы результирующих гистограмм RR интервалов от одномодальных до полимодальных форм любой конфигурации. Это означает, что предложенная нами МНК-методика позволяет теоретически рассчитать характеристики волн мерцания, т.е. выполнить неинвазивную визуализацию предсердной активности по гистограммам RR интервалов. Таким образом, методы математического и компьютерного моделирования позволяют раскрывать скрытую от экспериментатора внутреннюю структуру нерегулярностей PP и RR интервалов при мерцательной аритмии и могут иметь практическое применение в медицинской практике при разработке методов лечения этого заболевания.

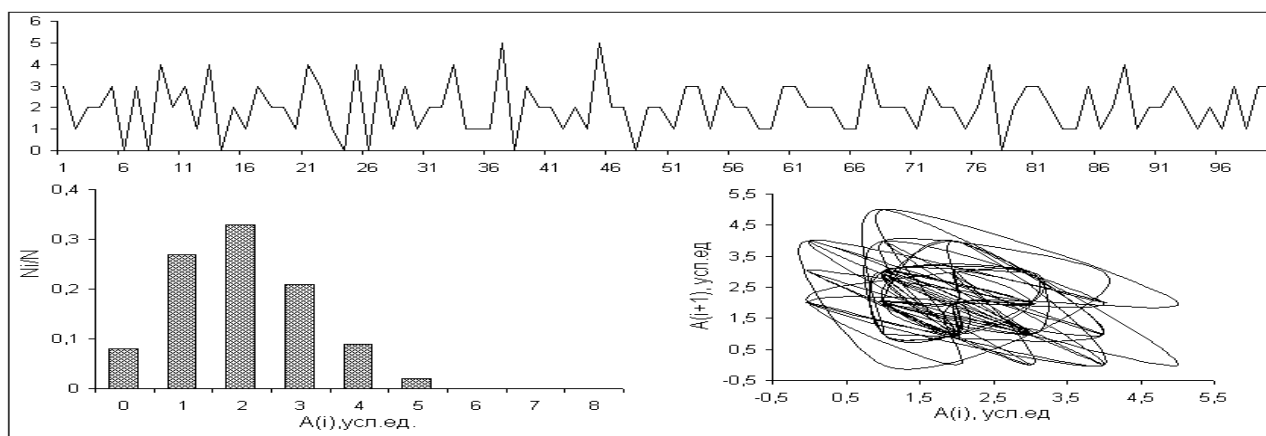
6. Расчетно-экспериментальное исследование амплитудно-временной упорядоченности сердечного ритма при фибрилляции желудочков.

В основу модели было положено предположение, что анализируемые электрограммы (ЭГ) при ФЖ представляют собой суммарную электрическую активность $F(t)$, отводимую от группы клеток, каждая из которых генерирует поток случайных импульсов $F_i(t)$. Поэтому результирующую кривую моделировали суммой N независимых различно синхронизированных между собой импульсных потоков.

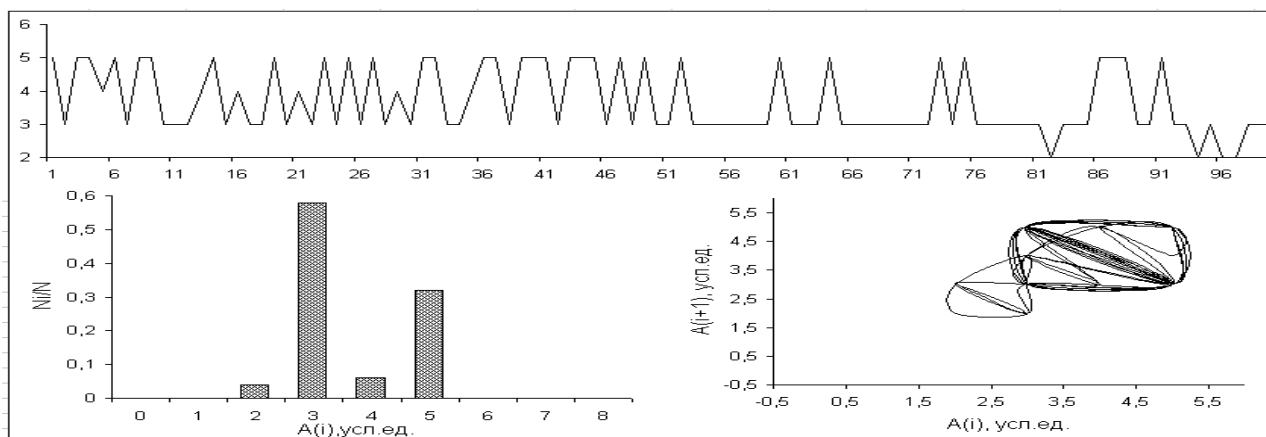
В ходе проведения вычислительного эксперимента проводилась количественная оценка степени соответствия между реальной электрической активностью желудочков сердца (записи ЭГ, полученные в ходе проведенных нами физиологических экспериментов с вызванной ФЖ у кроликов) и результатами математического и компьютерного моделирования. Расчеты теоретических ЭГ проводились при различных значениях частоты составных импульсных потоков от 1 до 100 усл.ед. и общего числа потоков (5- 10). Амплитуды импульсов составных потоков полагались равными 1, длительности импульсов предполагались много меньшими, чем величины соответствующих межимпульсных интервалов. Фазовые сдвиги между потоками варьировались таким образом, чтобы были учтены все возможные комбинации фаз. Вычислительный эксперимент проводился при различных вариантах комбинаций кратных и некратных соотношений между составными частотами. Результаты исследований показали, что предложенная нами модель позволяет моделировать большое разнообразие состояний результирующего суммарного стохастического сигнала, имитирующего реальные хаотические процессы при фибрилляции желудочков.

На рис.13 показаны примеры теоретических ЭГ 3-х процессов ФЖ (Мод1, Мод2 и Мод3), рассчитанных в ходе проведения вычислительного эксперимента. В этих вычислительных экспериментах электрическая активность сердца при ФЖ $F(t)$ моделировалась суммированием 10 составных импульсных потоков $F_i(t)$, с частотными и фазовыми характеристиками, представленными в табл.1. Можно видеть, что, количественные показатели амплитудно-временной упорядоченности этих процессов различны. Процесс, представленный на рис.13А, имеет одномодальную гистограмму амплитуд фибриллярных осцилляций, а гистограммы процессов, представленных на рис.13Б и В – двумодальные. Величины вариационных размахов (ВР) этих процессов также различные: наименьший ВР у второго процесса (3 усл.ед), а наибольший – у третьего, он составляет 9 усл.ед. Различаются эти процессы и по показателю степени хаотичности – величине энтропии. Наибольшей хаотичностью отличается процесс на рис.13В (Мод3), у которого энтропия равна 2,60 усл.ед, а наименьшей процесс на рис.13Б (Мод2), у которого энтропия равна 1,41 усл.ед. Представленные данные позволяют заключить, что

А



Б



В

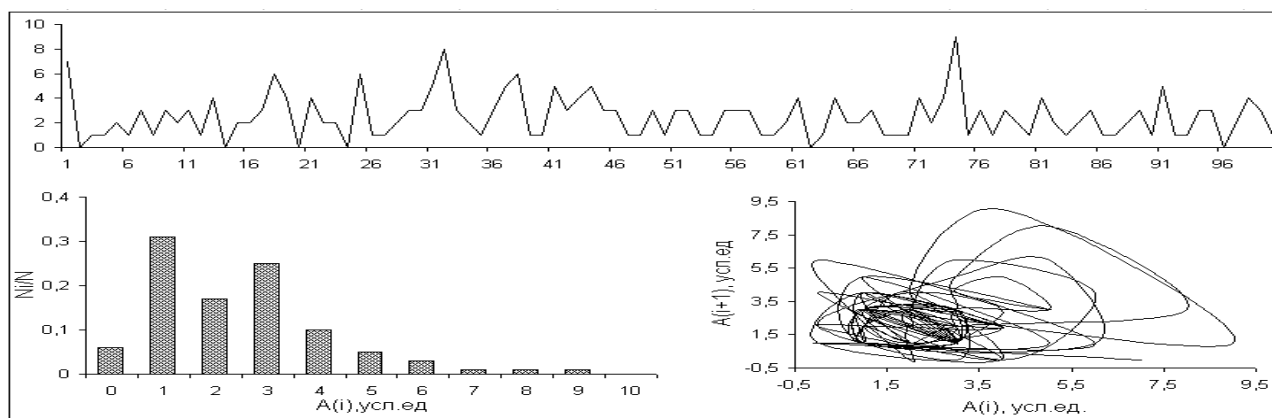


Рис.13. Теоретические электрограммы, гистограммы амплитуд и фазовые портреты процессов ФЖ, рассчитанных на модели суммирования импульсных потоков с различными параметрами синхронизации. Параметры моделей приведены в таблице 1. **А** - вариант Мод1; **Б**- вариант Мод2; **В** - вариант Мод3. На электрограммах ось абсцисс – время, усл.ед. ось ординат – амплитуда, усл.ед. На гистограммах: ось абсцисс – величина амплитуды $A(i)$, усл.ед.; ось ординат – относительное число осцилляций с данной амплитудой N_i/N . На хаосграммах(фазовых портретах): ось абсцисс – величина амплитуды $A(i)$, усл.ед.; ось ординат - величина амплитуды $A(i+1)$, усл.ед.

Таблица 1. Частотные и фазовые характеристики составных импульсных потоков $F_i(t)$, формирующих суммарную электрическую активность сердца при ФЖ для процессов Мод1, Мод2 и Мод3, показанных на рис.1 А, Б и В, а также показатели амплитудно-временной упорядоченности расчетных ЭГ.

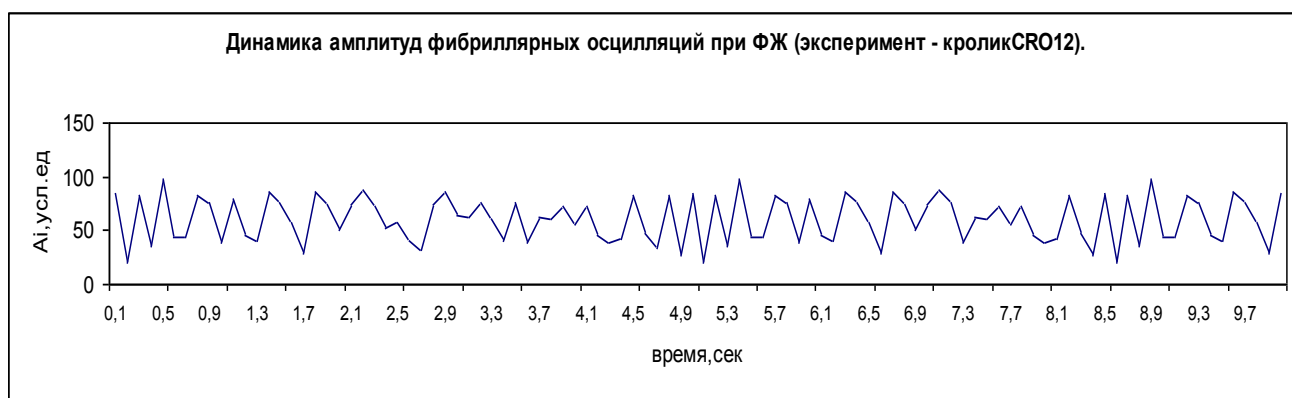
Частотные и фазовые характеристики составных импульсных потоков											
Процесс	Характеристики	F1	F2	F3	F4	F5	F6	F7	F8	F9	F10
Мод1	Частота, усл.ед.	50	33	25	20	17	14	12	11	10	9
	Фаза, усл.ед.	0	0	0	1	2	3	4	8	9	10
Мод2	Частота, усл.ед.	39	28	26	24	22	25	33	59	54	56
	Фаза, усл.ед.	0	0	0	1	0	0	2	1	2	1
Мод3	Частота, усл.ед.	51	33	27	22	20	20	17	19	17	20
	Фаза, усл.ед.	0	3	0	0	6	0	8	0	0	0
Показатели амплитудно-временной упорядоченности расчетных ЭГ											
Процесс	Среднее значение амплитуд	Станд. отклонение амплитуд	Макс. значение амплитуд	Мин. значение амплитуд	Вариационный размах амплитуд	Энтропия, усл.ед.					

	осцилляций, усл.ед.	осцилляций, усл.ед.	осцилляций, усл.ед.	осцилляций, усл.ед.	осцилляций, усл.ед.	
Мод1	2,02	1,16	5,00	0	5,00	2,11
Мод2	3,67	0,97	5	2	3	1,41
Мод3	2,47	1,74	9,00	0	9,00	2,60

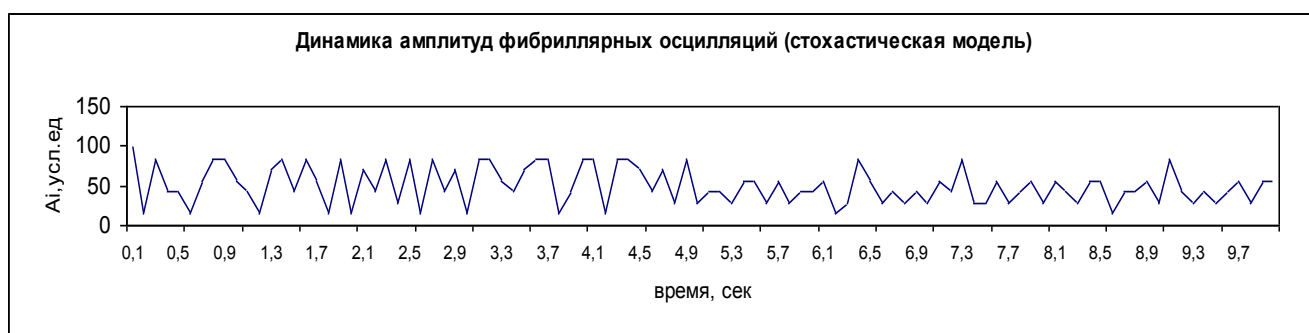
в формировании суммарной картины электрической активности сердца при ФЖ важную роль играют частотные характеристики составных импульсных потоков и процессы синхронизации между ними. При первом визуальном рассмотрении и расчетные, и экспериментальные процессы похожи, но результаты количественного анализа показателей амплитудно-временной упорядоченности демонстрируют разнообразие внутренней структуры хаоса этих процессов, что позволяет осуществлять решение оптимальной задачи, т.е. выбора среди множества процессов оптимального, наилучшим образом описывающего реальный эксперимент. С этой целью для каждого варианта модели производили сравнение теоретических распределений амплитуд суммарного импульсного потока с экспериментальными и осуществляли поиск наилучшего приближения по методу наименьших квадратов (МНК-методика).

В результате была найдена теоретическая электрограмма, наилучшим образом аппроксимирующая экспериментальную, рассчитаны частотные характеристики составных импульсных потоков и условия синхронизации между ними. На рис.14 представлен пример экспериментальных (А) и расчетных (Б) записей амплитуд фибриллярных осцилляций, при которых достигается наилучшее приближение к эксперименту по МНК-методике.

А



Б



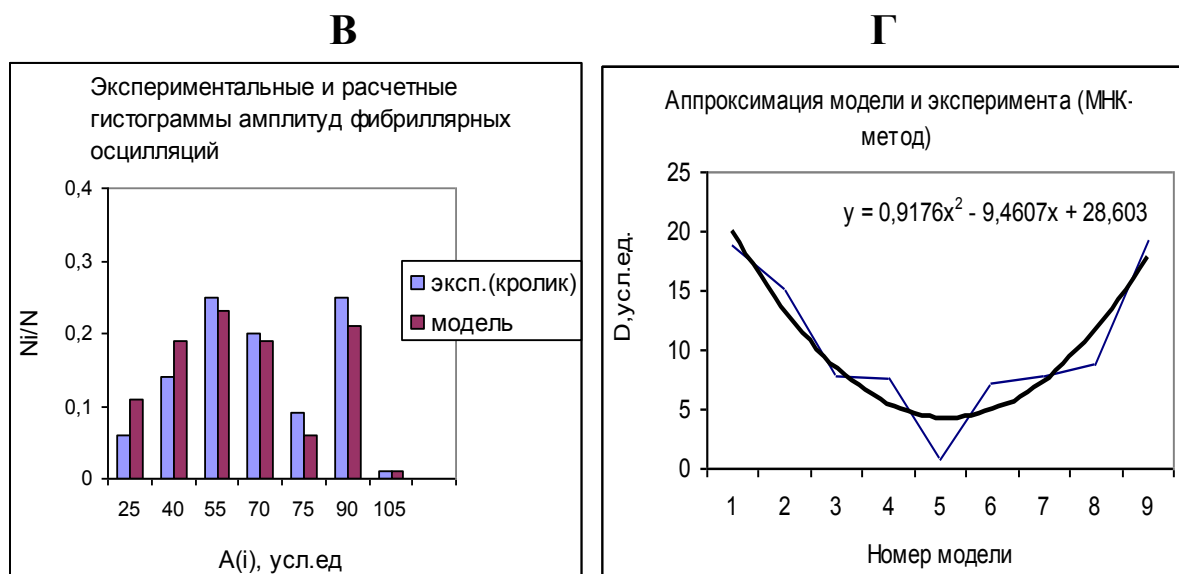


Рис.14. Аппроксимация экспериментальной записи ЭКГ при ФЖ кролика с помощью МНК-метода. **А** – экспериментальные, **Б** - расчетные (оптимальная модель) записи амплитудных осцилляций при ФЖ. Ось абсцисс – время, сек; ось ординат – амплитуда фибриллярных осцилляций(A_i , усл.ед). **В** – экспериментальные и расчетные гистограммы амплитуд фибриллярных осцилляций. **Г** – аппроксимация модели и эксперимента по МНК-методу. Ось абсцисс – номер модели, ось ординат –среднеквадратичное отклонение D теоретического распределения амплитуд от экспериментального, усл.ед., для разных вариантов модели.

Нами было протестировано 9 вариантов моделей с разными частотными и фазовыми характеристиками составных импульсных потоков. На рис.14Г показано изменение величины (D), характеризующей отклонение теоретических гистограмм амплитуд фибриллярных осцилляций от экспериментальных с помощью МНК-метода. для различных вариантов моделей. Полиномиальная аппроксимация этой зависимости и нахождение минимума соответствующей кривой позволило выполнить идентификацию математической модели, т.е. найти оптимальный вариант модели, при котором достигается наилучшее ее приближение к результатам эксперимента. На рис.14Б представлены расчетные записи процесса ФЖ, рассчитанные по МНК методу, а на рис.14В - экспериментальные и расчетные гистограммы этих процессов. Расчеты показали, что минимальное значение величины D , равное 0,8ед. достигается применительно к варианту модели, в котором суммарная электрическая активность миокарда желудочков для записи процесса ФЖ, представленной в эксперименте на рис.14А, формируется из 10 составляющих независимых потоков, 6 из которых синхронизированы (фаза равна 0). Это потоки со следующими значениями частот: 20; 13,6; 10; 6,8; 6,4; 9,2 гц. Потоки с частотами 8,8, 9,2 и 10,8гц имеют сдвиг по фазе от этих потоков, равный 2. И один поток с частотой 8гц имеет сдвиг по фазе, равный 3. Два потока имеют одинаковую частоту (9,2гц), но разные фазы (0 и 2).

Таким образом, разработанные нами теоретико-методологические подходы позволяют исследовать на компьютерной модели скрытую от экспериментатора внутреннюю структуру нерегулярностей процесса ФЖ, раскрывая частотные характеристики составных импульсных потоков и условия синхронизации между ними.

Результаты исследований показали универсальность разработанных нами теоретико-методологических подходов, позволяющих исследовать нарушения сердечного ритма как в условиях различных видов стрессорных воздействий, представляющих собой нормальную адаптивную реакцию здорового организма на экстремальные внешние воздействия, так и применительно к более широкому диапазону нарушений сердечной деятельности - сердечным аритмиям различной степени тяжести.

Выводы

1. Все виды нарушений сердечного ритма при экстремальных внешних воздействиях, включая сердечные аритмии, имеют единую природу и могут быть описаны в рамках единой математической модели, основанной на фундаментальных закономерностях проведения электрических импульсов по проводящей системе сердца.

2. При экстремальных стрессорных воздействиях, сопровождающихся постепенным возрастанием частоты экстракардиальной импульсации, поступающей на синоатриальный узел, происходит скачкообразный переход из линейного режима кардиодинамики в нелинейный.

3. Критическая интенсивность стрессорного воздействия, приводящая к скачкообразному переходу из линейного режима кардиодинамики в нелинейный может быть вычислена по формуле

$$F1_{кр} = 1/(2\sqrt{K_{AB}}),$$

где K_{AB} – коэффициент, определяющий кривизну функции реституции. Точка $F1_{кр}$ определяет функциональную лабильность сердца.

4. В условиях двухконтурной модели регуляции ритма сердца существуют 3 режима кардиодинамики: линейный, хаос 1-й степени и хаос 2-й степени. Хаос 1-й степени – режим, в котором формирование нерегулярностей кардиодинамики определяется одним источником (атриовентрикулярный узел); хаос 2-й степени – режим, в котором формирование нерегулярностей кардиодинамики определяется двумя источниками (синоатриальный и атриовентрикулярный узел).

5. Между показателями устойчивости и упорядоченности различных режимов кардиодинамики существует взаимосвязь: линейные режимы имеют наиболее высокие показатели устойчивости; устойчивость режима хаос 1-й степени ниже по сравнению с линейным режимом, а показатели устойчивости режима хаос 2-й степени ниже соответствующих показателей для режима хаос 1-й степени.

6. Экстремальные внешние воздействия, сопровождающиеся повышением частоты экстракардиальной импульсации свыше $F2_{кр}$, приводят к

возникновению нерегулярностей электрической активности миокарда предсердий и их фибрилляции.

7. Результаты компьютерного моделирования свидетельствуют о существовании в миокарде предсердий при их фибрилляции нескольких дискретных локальных источников высокочастотной периодической активности. Разработанная нами математическая модель позволяет выполнить по каждому экспериментальному животному индивидуальные оценки количественных характеристик эктопических фокусов и степень синхронизации между ними.

8. Тип гистограмм RR интервалов (одномодальные, двумодальные или полимодальные) при мерцательной аритмии зависит от амплитудно-частотных и фазовых характеристик предсердных эктопических фокусов. Разработанная нами математическая модель позволяет прогнозировать тип гистограмм RR интервалов и их количественные характеристики при мерцательной аритмии.

9. Разработанное нами методологическое, математическое и программное обеспечение позволяет изучать широкий диапазон экстремальных внешних воздействий, начиная от диапазона допустимых стрессорных воздействий, сопровождающихся адаптивной реакцией организма и кончая сильными внешними экстремальными воздействиями, сопровождающимися возникновением фибрилляции желудочков сердца.

10. Компьютерное моделирование фибрилляции желудочков сердца выявило, что амплитудно-временная неупорядоченность фибриллярных осцилляций при этом виде аритмии формируется в результате суперпозиции исходящих от различных групп клеток импульсных потоков с различным уровнем синхронизации между ними.

11. Математическая модель фибрилляции желудочков сердца и расчетно-экспериментальная методика ее оптимизации позволяет выполнять индивидуальные оценки внутренней структуры нерегулярностей фибриллярных осцилляций у каждого экспериментального животного и прогнозировать переход аритмии из спонтанно обратимой в спонтанно необратимую.

Список основных работ, опубликованных по теме диссертации

1. Мезенцева Л.В., Ульянинский Л.С. Математическая модель нарушений сердечного ритма при частой электрической активности предсердий // Физиол. журнал СССР - 1975 - Т. XI - С.400
2. Мезенцева Л.В., Ульянинский Л.С. Количественный анализ атрио-вентрикулярного проведения в сердце собаки// Физиологический журнал СССР-1976 - Т. XI- С.1214.
3. Мезенцева Л.В., Каштанов С.И., Звягинцева М.А. Фибрилляция желудочков как нестационарный процесс: метод анализа хаотической динамики // Биофизика – 1999 - Т.44 - №6 - С.1131-1136.

4. Мезенцева Л.В. Фибрилляция желудочков сердца: современные методы анализа степени нерегулярности процесса // Усп. физиол. наук - 2000 - Т.31- №3, С.70-79.
5. Каштанов С.И., Мезенцева Л.В., Звягинцева М.А., Кошарская И.Л. Влияние эмоционального стресса на вариабельность сердечного ритма у крыс// Росс. физиол. журнал им. И.М.Сеченова – 2001 - Т.87- №12- С.1626-1633.
6. Мезенцева Л.В., Каштанов С.И., Востриков В.А, Звягинцева М.А., Кошарская И.Л. Анализ ЭКГ при фибрилляции желудочков у человека и животных на основе теории хаоса // Биофизика – 2002 - Т.47 - №2 - С.352-359.
7. Sergei I.Kashtanov, Larisa V.Mezentseva, Marina A.Zvyagintseva, Irina L.Kosharskaja and Konstantin V.Sudakov. Effect of Stress Induced by Electrical Stimulation of the Hypothalamus on the Electrical Stability of the heart in Rabbits // STRESS – 2004 - 7(3) - P.189-194.
8. Мезенцева Л.В. Математическое моделирование вариабельности ритма сердца // Росс. Физиол. Ж. им. И.М.Сеченова – 2008 - Т.94 - №5 – С.512-522.
9. Мезенцева Л.В. Математическое моделирование хаотической динамики сердечного ритма // Вестник новых медицинских технологий - 2009 - №1 – С.196-199.
10. Мезенцева Л.В. Анализ нелинейных режимов сердечной деятельности методами компьютерного моделирования// Вестник новых медицинских технологий - 2009-№3-С.41-44.
11. CHAOS – программа анализа нелинейной динамики RR интервалов сердечного ритма методами теории хаоса. Автор - Мезенцева Л.В. Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2010612464 от 7 апреля 2010 г.
12. MOD1K – математическое моделирование нелинейной динамики кардиоритма. Одноконтурная модель проводящей системы сердца. Автор - Мезенцева Л.В. Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2010612826 от 26 апреля 2010г.
13. MOD2K – математическое моделирование нелинейной динамики кардиоритма. Двухконтурная модель проводящей системы сердца. Автор - Мезенцева Л.В. Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2010612827 от 26 апреля 2010г.
14. Мезенцева Л.В. Анализ устойчивости сердечного ритма к стрессорным нагрузкам методом математического моделирования.//Росс.Физиол.Ж.. им. И.М.Сеченова-2010. Т.96, №2 – С.106-114.
15. Мезенцева Л.В. Анализ изменений вариабельности ритма сердца при увеличении частоты экстракардиальной импульсации, поступающей на синоатриальный узел// Росс.Физиол.Ж.. им. И.М.Сеченова- 2010 Т.96 (10) – С.972-980.
16. Мезенцева Л.В. Компьютерное моделирование нелинейной динамики сердечного ритма при пачечной экстракардиальной импульсации,

поступающей на синоатриальный узел.// Биофизика – 2011. Т.56 (2) - С.322-327.

17. Мезенцева Л.В. Анализ нелинейной динамики кардиоритма с помощью двухконтурной математической модели.// Биофизика -2011. Т.56 (3) – С.543-549.

18. MODAF- математическое моделирование трепетания и мерцания предсердий. Автор - Мезенцева Л.В. Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2011612436 от 23 марта 2011г.

19. MODVF – математическое моделирование фибрилляции желудочков. Автор - Мезенцева Л.В. Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2011610618 от 23 марта 2011г.

20. MODMER -математическое моделирование мерцательной аритмии. Автор - Мезенцева Л.В. Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2011612435 от 23 марта 2011г.

21. MODSTOCH - анализ нелинейной динамики кардиоритма при стохастических входных воздействиях на атриовентрикулярный узел. Автор - Мезенцева Л.В. Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2012615073 от 7 июня 2012г.

22. Мезенцева Л.В. Анализ переходов между различными режимами функционирования кардиодинамики методом компьютерного моделирования.// Вестник новых медицинских технологий-2012. Т.19 (1) - С.7-9.

23. Мезенцева Л.В. Компьютерное моделирование фибрилляции желудочков сердца.// Биофизика – 2012. Т.57 (2) - С.350-355.

24. Мезенцева Л.В. Математическое моделирование желудочковых аритмий, сопровождающих мерцание предсердий// Биофизика -2012. Т.57(3) - С.502-508

25. Мезенцева Л.В., Перцов С.С. Математический анализ амплитудно-временной упорядоченности сердечного ритма. Монография. Москва – Тула: Тульский полиграфист, 2012. 176с.

26. Мезенцева Л.В. Математическое моделирование фибрилляции предсердий //Бюллетень экспериментальной биологии и медицины – 2012. Т.153 (5) - С.764-768

27. Мезенцева Л.В., Перцов С.С. Математическое моделирование в биомедицине.//Вестник новых медицинских технологий – 2013.Т.20 (1)- С.11-14

28. Мезенцева Л.В. Анализ устойчивости различных режимов кардиодинамики методом компьютерного моделирования.// Биофизика – 2014.Т.59 (1) – С.151-155.

29. Мезенцева Л.В. Параметры атриовентрикулярного проведения и устойчивость различных режимов кардиодинамики.// Биофизика – 2014. Т.59 (1) - С.156-161.

- 30. Мезенцева Л.В., Перцов С.С. Устойчивость физиологических функций и методы ее оценки. //Вестник новых медицинских технологий - 2014. Т. 21 (1). С.12-17.**
- 31. Мезенцева Л.В. Компьютерное моделирование параметрической устойчивости кардиодинамики при мерцательной аритмии.// Биоптика – 2014. Т.59 (6) - С.1180-1185.**