

УДК 614.1:312

В.А. Лищук, д-р биол. наук

## Математическая кардиология – история, состояние, перспективы

Математические модели используются для терапии острой сердечной недостаточности, когда активность центральной нервной системы (ЦНС) подавлена. Комбинаторная сложность ЦНС ограничивает использование математических моделей для терапии хронических болезней сердца. *Цель* - определение отношений между сердечно-сосудистой системой (ССС) и ЦНС. *Material*. Сто одно исследование животных. Интеллектуальный контроль 12000 пациентов. *Методы*. Технология AIBOLIT и LabVIEW. *Результаты*. Взаимозависимость функций и свойств детерминирована функциями, если имеет место слабый наркоз. Взаимозависимость функций и свойств обусловлена свойствами, если имеет место глубокий наркоз. Имитация на моделях выявила вероятное объяснение: ЦНС увеличивает возможности систем с большими ошибками регулирования и уменьшает возможности систем с меньшими ошибками регулирования. *Заключение*. ЦНС не регулирует (если это не поведенческие реакции) функциональные системы кровообращения, но организует их взаимодействие согласно принципу уравнивания. Это порождает целостность: каждая система необходима для всех и все - для каждой. Поэтому СССР вместе с контурами CNS - не системы, а организация функциональных систем (ОФС). Этот результат позволяет преодолевать «проклятие сложности» - основное препятствие на пути к математической кардиологии. Даны ссылки на результаты клинического использования.

Mathematical models are used for therapy of acute heart failure, when activity of the central nervous system (CNS) is suppressed. Combinatory complexity CNS limits the use of mathematical models for therapy of chronic illnesses of heart. *Goal*: - the relationship definition between cardiovascular system (CVS) and CNS. *A material*. 101 research of animals. The intellectual control of 12000 patients. *Methods*. The AIBOLIT technology and LabVIEW. *Results*. Interdependence of functions and properties is determined by functions if the weak narcosis takes place. Interdependence of functions and properties is caused by properties if the deep narcosis takes place. Imitation on models has revealed a probable explanation: CNS increases the oppor-

tunities of systems with greater mistakes of regulation and reduces opportunities of systems with smaller mistakes of regulation. *The conclusion*. CNS does not control (if it is not the behavioral reactions) functional systems of blood circulation, but will organize interaction functional systems according to the principle of equilibration. It generates integrity: every system is necessary for all systems and all are necessary for every system. Therefore CVS together with contours CNS – is not a system, but organization. This result allows overcoming «a damnation of complexity» - the basic obstacle on the way to mathematical cardiology. References to the results of clinical use are given.

«За 20 лет математическая кардиология изменилась драматически.... Теперь акцент почти полностью переместился к детальным количественным моделям и крупномасштабным вычислениям, с акцентом на соответствии экспериментальным данным. Но не всегда ясно, что изучается. Явления, которые мы хотим понять, относятся к целому органу, но по большей части моделируется биология, генетика, внутриклеточный или клеточный уровни. Это несомненный факт, что даже полное понимание части не может предсказать поведение целостного органа. Таков сегодня хороший орешек для зубов математиков».

Director's Letter: A. Friedman и J. Keener (2008).

### Введение

Первые модели, в которых математическая физиология получила свое современное пионерское развитие, были разработаны Schocken (1955), Guyton (1955), Wagner (1957), Laborit (1957) Grodins (1959), Defares (1963), Beneken (1965), с направленностью на математическую медицину - Амосовым (1964), Лищуком (1964), Pater (1964), Jager (1965), Noordergraaf (1969), Шумаковым (1971) и (с клиническим применением) Бураковским (1974). Во второй половине 60-х годов наряду с моделированием отдельных подсистем рассматривается задача математического описания организма человека и животных в целом (Defares, 1966; Амосов 1971). Подробный обзор и литература даны в статьях и монографиях Лищука за 1964-2009 г. Невозможно дать ссылки на все публикации, характеризующие развитие и достижение математической кардиологии. Поэтому

можно дать ссылку на сайт, где такой список есть: [www.Lischouk.ru](http://www.Lischouk.ru).

С конца 50-х годов прошлого века в связи со стремительным развитием кардиохирургии резко возрос интерес к внедрению достижений науки в клиническую медицину в целом. Чтобы осветить всю многогранную историю этого периода, в котором участвовали многие выдающиеся ученые, нужна не одна монография. Поэтому в статье необходимо ограничиться рассмотрением математической кардиологии как клинической дисциплины.

Особо отмечу, что в начале семидесятых Д. Кирклин сумел алгоритмизировать выбор терапии при острой недостаточности левого желудочка. Его алгоритм был реализован автоматизированной системой мониторинга компьютерного контроля. Одновременно с этим в 1973 году В.И. Бураковский в ИССХ им. А.Н. Бакулева создал отдел кибернетики. Отдел начал проводить исследования: по компьютеризации, математическому моделированию, информатизации и использованию моделей для диагностики и терапии. Основным результатом этих исследований была индивидуальная, наилучшая для каждого больного терапия [1, 2].

#### Основная часть

##### *Наш опыт*

*Материал.* Для анализа взаимоотношений функций сердца, артериального резервуара,

венозной системы и периферического ложа использованы данные экспериментов и результаты мониторинга компьютерного контроля в клинике [2]. Ретроспективно использовались тренды, графики, диаграммы, рекомендации, оценки качества более чем по 20000 больным, накопленные с 1974 г. по 2009 г. в компьютерных базах «Айболит», «Миррор» и DocVue. Среднее количество измерений для больного:  $1000 \pm 4000$ ; время контроля:  $14 \pm 6$  часов (от 4 часов до 7 суток).

*Методы.* Основой исследований является разработанный под руководством В. И. Бураковского клинико-математический подход [1]. Используются также специальные математические средства, например, системы DocVue, CareVue, LabVIEW (см. например, [3, 4]).

*Математическое и программное обеспечение* включали общее математическое описание сердечно-сосудистой системы ([3, 5, 6]; см. также Т. Heldt и др.; Huxley V.; Bogle P. [7, 8]). Индивидуализация моделей как в экспериментах, так и в клинике выполнялась в реальном времени с запаздыванием в 1-5 минут. Имитация проводилась в среде LabVIEW [4] и интеллектуальными средствами в общепринятом смысле (напр., [9, 10]).

*Техника и технологии.* Использовалось сертифицированное оборудование, программно объединённое технологией Айболит [3].

*Результат анализа экспериментального и клинического материала.* В табл. 1 и 2 даны в качестве примеров фрагменты контроля и анализа.

**Таблица 1.** Показатели кровообращения больного К. (ИБ №1079.03 166/73) перед кожным разрезом при хирургической коррекции ГОКМП. Измерения с 8 часов 38 минут 11 секунд до 8.47.11. Фрагмент. Здесь АД, АДС, АДД – артериальное давление среднее, систолическое и диастолическое, соответственно; ВД – центральное венозное давление, ЛАДС, ЛАДД, ЛАД – лёгочное артериальное давление систолическое, диастолическое и среднее, соответственно; МОК – минутный объём крови; ЧСС – частота сердечных сокращений

Время	АД	ВД	АДС	АДД	ЛАДС	ЛАДД	ЛАД	МОК	ЧСС
8.38.11	98,0	4,0	143,0	76,0	20,0	11,0	14,0	3,57	67,0
8.39.11	102,0	6,0	149,0	78,0	21,0	12,0	15,0	3,50	67,0
8.40.11	101,0	4,0	149,0	77,0	21,0	11,0	14,0	3,60	68,0
8.41.11	103,0	6,0	150,0	80,0	21,0	11,0	14,0	3,49	71,0
8.42.11	100,0	5,0	145,0	77,0	23,0	14,0	17,0	3,66	63,0
8.43.11	98,0	6,0	143,0	76,0	22,0	12,0	15,0	3,59	64,0
8.44.11	98,0	5,0	142,0	76,0	21,0	11,0	14,0	3,55	64,0
8.45.11	97,0	5,0	140,0	75,0	22,0	12,0	15,0	3,62	64,0
8.46.11	98,0	4,0	144,0	75,0	23,0	13,0	16,0	3,47	62,0
8.47.11	101,0	4,0	150,0	77,0	22,0	12,0	15,0	3,62	62,0

Таблица 1. Продолжение. Здесь КП и КЛ – насосные коэффициенты правого и левого желудочков сердца; ОПС и ОЛС – общее сосудистое сопротивление большого и малого кругов кровообращения; ЭА, ЭВ, ЭЛА, ЭЛВ, эластичности, соответственно, артерий, вен, лёгочных артерий и лёгочных вен; КК - коэффициент качества

Время	КЛ	КП	ОПС	ОЛС	ЭА	ЭВ	ЭЛА	ЭЛВ	КК
8.38.11	3,0	8,4	3753	119	0,45	119	3,3	17,8	0,71
8.39.11	2,7	5,5	3883	122	0,41	86	3,3	12,9	0,72
8.40.11	3,1	8,4	3827	132	0,41	120	3,0	18,0	0,68
8.41.11	3,0	5,5	3962	136	0,40	89	2,8	13,4	0,70
8.42.11	2,5	6,9	3674	116	0,48	92	3,6	13,8	0,69
8.43.11	2,8	5,6	3653	132	0,47	86	3,2	12,8	0,68
8.44.11	3,0	6,7	3721	133	0,47	101	3,1	15,1	0,70
8.45.11	2,8	6,8	3597	131	0,49	98	3,2	14,7	0,73
8.46.11	2,5	8,1	3848	136	0,46	112	3,1	16,8	0,69
8.47.11	2,8	8,5	3819	131	0,45	115	3,3	17,2	0,72

Таблица 2. Средние значения показателей гемодинамики по этапам операции для обследованных больных. Обозначения см. в таблице 1. Буква И перед обозначением означает индекс. ИК - искусственное кровообращение

Показатели	Перед разрезом кожи	После разреза кожи	До ИК	ИК	После ИК
АД	76,6±3	92,8±3	76,9±3	62,6±3	75,1±2
ВД	5,7±0,4	6,3±0,6	4,9±0,5		7,9±0,7
АДС	113,1±4	134,9±4	107,9±4	72,7±3	107,2±3
АДД	58,6±2,9	71,7±2,7	61,4±2,9	56,7±2,6	59,0±2,1
ЛАДС	20,6±1,5	21,5±1,6	21,1±1,9		25,1±1,6
ЛАДД	12,2±0,8	12,8±1,0	12,5±1,1		15,4±1,3
ЛАД	15,0±1,04	15,7±1,1	15,3±1,3		18,6±1,3
МОК	3,2±0,2	3,6±0,2	3,7±0,2	4,2±0,1	4,7±0,3
СИ	1,9±0,1	2,1±0,1	2,2±0,1	2,5±0,1	2,8±0,2
ЧСС	67,0±3	74,5±3	88,7±4		103,2±4
ИЛЖ	2,8±0,3	3,1±0,3	3,7±0,7		3,7±0,6
ИПЖ	6,7±1,7	6,6±0,7	9,2±0,9		6,9±0,8
ИСС	3219±301	3351±199	2676±159		2059±134
ИЛС	121,4±10	110,9±10	108,6±16		98,6±11
ИЭА	0,5±0,04	0,5±0,03	0,6±0,03		0,6±0,05
ИЭВ	96,3±7,7	89,9±7,2	113,4±9,5		74,1±7,0
ИЭЛА	4,0±0,6	4,0±0,5	3,5±0,4		3,4±0,4
ИЭЛВ	14,4±1,2	13,5±1,1	17,0±1,4		11,1±1,0

Табл. 2. Продолжение. ИТ – интенсивная терапия

Показатели	На фоне адреналина	Конец операции	После перевода в ИТ	1 час в ИТ	Перед экстубацией
АД	89,6±3,0	73,5±2,0	81,9±4,0	76,8±2,1	81,1±2,5
ВД	9,2±1,0	9,4±0,8	8,5±0,9	8,5±0,7	9,3±1,0
АДС	134,3±4,7	111,1±2,8	125,5±5,3	118,6±3,2	121,9±3,4
АДД	67,3±2,7	54,6±2,1	60,4±3,7	56,2±2,5	60,8±2,8
ЛАДС	28,9±1,5	25,8±1,7	26,8±1,7	26,2±1,9	25,5±2,0
ЛАДД	18,0±1,3	15,2±0,9	15,8±0,9	15,7±0,8	13,5±1,2
ЛАД	21,7±1,3	18,6±1,1	19,5±1,1	19,2±1,0	17,5±1,2
МОК	4,5±0,3	4,3±0,2	4,4±0,2	4,3±0,2	4,9±0,2
СИ	2,7±0,1	2,6±0,2	2,6±0,1	2,6±0,1	2,9±0,1
ЧСС	105,8±4	110,4±3	104,1±3	105,0±2	100,2±3
ИЛЖ	2,6±0,2	3,1±0,4	3,0±0,2	2,9±0,2	4,3±0,6
ИПЖ	6,1±1,0	5,3±0,6	6,6±0,9	5,7±0,6	6,6±1,0
ИСС	2497±186	2092±122	2252±116	2214±125	2042±128
ИЛС	111,8±13	114,9±13	114,9±14	116,5±17	116,8±19
ИЭА	0,4±0,04	0,4±0,03	0,4±0,02	0,4±0,03	0,5±0,04
ИЭВ	67,7±11,0	65,0±5,0	73,5±7,7	69,1±6,2	73,7±11,3
ИЭЛА	2,6±0,3	2,7±0,3	2,9±0,3	3,2±0,5	3,4±0,5
ИЭЛВ	10,1±1,6	9,8±0,7	11,0±1,2	10,4±0,9	11,1±1,7

Видно, что контроль и анализ выполнялись каждую минуту в реальном времени. Добавлю, что для значительной части больных выполнялся контроль и анализ каждого сердечного сокращения. Показатели функции ССС и её свойств составляли систему и использовались для выявления патологических процессов и оценки качества лечения оперативно в реальном времени и апостериори по потребности.

При поверхностной анестезии корреляция была выраженной (около-0,5). Если анестезия была глубокой, то коэффициент корреляции был незначительным. Абсолютная величина коэффициента корреляции меньше  $\pm 0,2$ . Различие значимо и достоверно. Эти отношения имели место в эксперименте и в клинике.

### Состояние проблемы

Задача интеграции информации, необходимой для лечения больного, усложнилась в 80-ые годы прошлого столетия в связи с возникновением новой ситуации. Эта ситуация была вызвана научно-техническим прогрессом - внедрением

в медицину новейших средств лучевой диагностики. Теперь предстояло объединить много больший объём информации, чтобы получить интегральную картину.

Разобщённость мониторингового контроля и ЭхоКГ нанесло и наносит вред всему направлению обеспечения контроля и анализа хода операции и выбора лечения в целом. Мониторы объективно контролируют развитие патологического процесса во времени. Посредством УЗИ измеряют размеры, плотности, границы, объёмы, состав и т.п. Объединение мониторинга и средств лучевой диагностики их матобеспечений позволит соединить функциональные и морфогистологические характеристики. Эта задача остаётся ключевой для становления математической кардиологии.

С началом нового столетия интерес к разработке математических моделей вырос, подталкиваемый фундаментальными науками. Увеличился интерес к публикациям таких центров математической медицины (Centre for Mathematical Medicine) как центры в Toronto, Ontario, Nottingham и др. Ме-

дики стали интересоваться достижениями многочисленных центров по Mathematical Biology (например, проблемой СК). Особый интерес вызывает Японский проект "Mathematical Medicine". К сожалению, как правило, абсолютизируется одно (несколько) из свойств (например, СК), одно из средств (например, нанотехнологии) и затем принимаются усилия по разработке математического обеспечения. Клинические требования к моделям, методам и контролю не учитываются (см. Бокерия Л.А., 2006-2007; Лищук В.А., 1995-2006).

**Неуправляемая часть ССС.** Общее математическое описание организма человека попытался построить коллектив под руководством Н.М. Амосова. Вероятно, это первая такая попытка в мире. Я участвовал в постановке задачи.

Алгоритмическое описание физиологических систем требует существенных обобщений и идеализации. В полной мере оправдывается утверждение У. Р. Эшби (1966) о том, что исследование сложных систем — это, прежде всего, «искусство упрощения». С этим нельзя не согласиться: без кардинальных упрощений невозможно обеспечить эффективность модели как инструмента исследования. В этой работе проводится «принцип моделирования по существу». Он требует определить и конструктивно описать наиболее устойчивые взаимоотношения (Лищук В. А., 1971, 1979), а затем ввести (при необходимости) другие, в определенном смысле важные (но специфические) свойства. Реализующая этот принцип общая модель неуправляемой части сердечно-сосудистой системы дана в монографии [3].

**Автономные системы.** Основными структурными элементами сердечно-сосудистой системы (ССС) приняты автономные функциональные системы (АФС): автоматия сердца, коронарные и краниальные сосуды, сосуды почек, гуморальные и гормональные системы клеток, проводящей системы сердца и т.п. (в соответствии с идеями П.К. Анохина, К.В. Судакова, Г.И. Косицкого).

**Формирование целей и критериев.** Во многих работах процедуры определения критериев относятся к высшим центрам, после чего авторы моделей их не рассматривают. Эта ситуация выявляет следующее положение. Размеры и сложность регуляции сердечно-сосудистой системы не должны скрывать наиболее «узкого места» в современных концепциях - неопределенность критериев управления.

**Индивидуализация.** Раньше я ввёл представление о системе закономерностей ССС, соответствующей задаче лечения. Даже самое полное и строгое следование законам не решает проблемы, если вы имеете дело с живым ор-

ганизмом. Живой организм обладает свободой выбора. На физиологическом уровне эта его суть проявляется в меньшей степени, но идентификация моделей всё равно обязательна. Врач должен иметь знания и умения, позволяющие интерпретировать данные, полученные математическим путём, использовать их и рекомендации, синтезированные матобеспечением. Разработка и внедрение математической медицины определяется сейчас образованием и квалификацией медиков.

### Проклятие размерности

Основным препятствием для распространения математических методов, которые применяются сейчас в интенсивной терапии на лечение хронической сердечной недостаточности остаётся крайне сложная по структуре, элементам и связям (от отдельных молекул до коры мозга) нейрогормональная регуляция ССС. Несмотря на успехи моделирования «слабоуправляемой части ССС» и обработки многотысячных статистических выборок, крепость центральной регуляции оставалась и остаётся неприступной. Крепость эта имеет комбинаторную суть, что быстро приводит к пределу даже современных вычислительных возможностей.

**Гомеостаз и изменчивость.** Ещё Вальтер Кеннон в работе «Мудрость организма» (стр. 24, Cannon W. B. The wisdom of the body. — N.Y.:Kegan Paul French, 1932. 201p.) писал: «Постоянные условия, которые поддерживаются в теле, могут быть названы равновесием. ... Сопоставленные физиологические процессы, которые сохраняют большинство устойчивых состояний в организме, так сложны и своеобразны у живых существ ..., что я предложил особое определение этих состояний, гомеостазис. ... Оно означает условие, которое может изменяться, но которое относительно постоянно». Что это за условие? В каких пределах и относительно чего оно обуславливает постоянство? Эти вопросы вызвали дискуссии и стали предметом исследований П.К. Анохина, К. В. Судакова, А.В. Вальдмана и др. исследователей ССС.

**Концепция.** Несмотря на жёсткую критику, классические представления о бульбарном сердечно-сосудистом центре (ССЦ), взятые в их развитии, остаются стержнем современных исследований. Они остаются основой представлений, обобщающих предложенные ранее гипотезы, результаты экспериментов, наблюдения и данные клиники. Во всех гипотезах и теориях регуляция ССС неразрывно связана с управлением функциями. Информация, на основании

которой центры выполняют управление, не найдена.

В качестве основных положений нашего подхода приняты следующие. 1) Кровоснабжение тканей и органов является ведущей функцией сердечно-сосудистой системы. 2) В специфических ситуациях регулируемой функцией могут выступать теплообмен, перераспределение крови, её централизация и т.п. 3) Регуляция сердечно-сосудистой системы многофункциональна и многосвязна, включает континуальное «множество» сложных автономных функциональных систем (АФС). 4) АФС взаимодействуют непосредственно через функции, опосредованно – через регуляцию. 5) Их взаимодействия имеют как согласованную направленность, так и характер возмущений. 6) Нейрогуморальное управление определяет адаптацию процессов регуляции. 7) Совокупность последних многофункциональна и может иметь иерархическую соподчинённость. Принципиально новые положения, определяющие концепцию, состоят в следующем. 8) Высшие нейрогуморальные центры (ВВЦ) имеют как сосредоточенный, так и распределённый характер. 9) **При нормальной, обычно повторяющейся жизнедеятельности ВВЦ реализуют согласование нагрузки АФС и их ресурсных возможностей.** 10) При переходе к режиму «центральных сердечно-сосудистых команд» (поведенческих реакций) структура ВВЦ обеспечивает согласованность кровообращения с потребностями мышечной деятельности (вегетатики и соматики). 11) Эффективность концепции обеспечивается её построением в рамках теории автоматического регулирования (ТАР) и самоорганизации.

**Сердечно-сосудистый центр (ССЦ).** Из результатов анализа наших данных экспериментальных и клинических исследований можно сделать предположение, что сердечно-сосудистый центр использует информацию не о самих функциях, а об ошибках их регулирования (рис. 1). В зависимости от величины и направленности ошибок регулирования «центр» активирует или ослабляет нагрузку на ту систему, ошибка которой больше, ничего «не зная» о величине и специфике её функций.

**Блок схема** на рис. 1 включает наиболее простую модель неуправляемой части ССС (Лищук В.А. 1971-1991 [3]) и модель ССЦ. Это представление, хотя и имеет ущербность, не отражая структуру и динамические свойства кровообращения, обладает тем преимуществом, что отражает, наиболее общие системные свойства. Это позволило акцентировать внимание на схеме модели ССЦ. Блоки и связи сер-

дечно-сосудистого центра расположены вверху (см. рис. 1). Подсистемы модели кровообращения помещены внизу. Модель ССС дана тонкими чёрными линиями. Система саморегуляции сердца дана сдвоенными линиями. Представление и преобразование ошибки регулирования сердца даны серым цветом.

**Модель ССЦ.** Обозначим оценку функции  $x$ . Функциональным системам присвоим индексы  $j$  и  $v$ . Тогда  $x_j$  и  $x_v$ , - их функции;  $x'_j$  и  $x'_v$  - задающие величины;  $x'_j(id)$ ,  $x'_v(id)$  - задающие функции. Коэффициенты усиления обозначим  $p_j$  и  $p_v$ ;  $k_j$  и  $k_v$  - операторы исполнительных органов;  $z$  - разные виды возмущения;  $e_j$  и  $e_v$  - ошибки регулирования;  $E_j$  и  $E_v$  - положительные составляющие ошибок регулирования;  $u_j$  и  $u_v$  - параметры самонастройки ССЦ;  $e_{jv}$ ,  $e_{vj}$  воздействия системы  $j$  на систему  $v$  и системы  $v$  на  $j$  соответственно.

Примем, что системы  $j$  и  $v$  имеют одинаковую структуру, что позволяет описать только одну из них, опустив индексы:

$$x[(i+1)d]=x(id)+d\{[k*x(id)+z_{ka}*z(id)]* [z+z(id)+u(id)]\}.$$

Здесь  $u(id)+z+z(id)$  - управление ( $u$ ) с помехой  $[z+z(id)]$ .

Управление  $u(id)$  формируется по пропорциональному и интегральному законам (рис. 2):

$$u(id)=[p_6+z_{pa}*f[(id);z_a;z_u]+ +e(id)*u*(E_j(id)-E_v(id))]*[e(id)+(s(id))].$$

На каждую систему оказывают влияние помехи, а также опосредованно (через центр или функции) состояние другой системы, например,  $v$  на  $j$ . Коэффициент  $p_6$  в сумме с помехой  $z_{pa}*f[(id);z_a;z_u]$  усиливает ошибку  $e(id)=x'_2[id];z_a;z_u-x(id)$  и сумму ошибок  $\Sigma[(i+1)d]=[\Sigma(id)+e(id)]/b$ . На диаграмме (рис.2) задающие функции  $\{x'_j(id)$  и  $x'_v(id)\}$  расположены слева за рамкой. Параметр  $b$  позволяет корректировать устойчивость и быстродействие. Помеху  $z(id)=f[(id);z_a;z_u]$  можно задавать различной формы, частоты и амплитуды. Если управляемая функция (например, масса объекта) стала равна нулю, система перестаёт работать (умирает).

Объединение систем выполнено по принципу уравнивания ошибок регулирования:

$$e_{jv}=e(id)*u*(E_j(id)-E_v(id)).$$

$E_j(id)=e_j(id)$ , если  $e_j(id)$  больше нуля, или равна нулю ( $E_j(id)=0$ ), если  $e_j(id)$  меньше или равно нулю. Таким образом, сигнал  $e(id)*[E_j(id)-E_v(id)]$  отражает разность положительных составляющих ошибок регулирования систем  $j$  и  $v$ . Он может быть изменён центром в соответствии с общеорганизменной ситуацией в  $u$  раз и, изменённый ( $u \neq 1$ ), он прибавляется к управлению

$u(id)$ . Подсуммируем: **коэффициенты усиления функциональных систем увеличиваются центральной регуляцией на разность положительных составляющих их ошибок регулирования.**

Математическое описание и программа построены таким образом, что позволяют объединять многие автономные системы и применять полученный результат к высшим вегетативным центрам и спинальной регуляции различных функций.

**Диаграмма.** На рис. 2 дана диаграмма двух систем регулирования, объединенных ССЦ по принципу уравнивания в терминах LabVIEW (Бокерия Л.А., Лищук В.А., 2008). Диаграмма (вместе с панелью) является программой для численных исследований. Блоки в центре диаграммы описывают ССЦ.

**Панель** на рис. 3, соответствует диаграмме рис. 2. Она отображает режим и результаты счёта. Здесь задаются  $t$ ,  $d$ ,  $n$  и др. (вверху в центре) параметры имитации и модели ( $x$ ,  $k$ ,  $r$  и др.), а также начальные условия ( $x(0)$ ), возмущения ( $z(id)$  и др. величины. Вверху в центре помещены параметры, общие для обеих систем:  $t(0)$ ,  $t(n)$  и  $d$ . Под ними слева даны параметры системы  $j$ ; справа системы  $v$ . Ниже даны графики, отражающие воздействия ( $e$ ) системы  $j$  на систему  $v$  ( $e_{jv}$ ) и наоборот ( $e_{vj}$ ). Слева вверху даны параметры и графики возмущений. На панели отображены все величины, достаточные для воспроизведения модели. Отметим ещё, что жирным шрифтом даны параметры ( $u$ ), определяющие связи между системами. Если  $u(id)=0$ , то связи нет. Если  $u(id)=1$ , то имеет место непосредственное взаимодействие автономных систем без корректирующего участия центра. Центр, задавая  $u_j$  и  $u_v$ , может усиливать или ослаблять связь между ними, уравнивая ошибки регулирования в большей или меньшей степени.

**Имитация.** В табл. 3 и на рис. 3 и 4 даны задаваемые и вычисляемые переменные. Рассмотрим пример имитации: строка 14 табл.3 определяет входные параметры и статический результат. На рис. 3 дана динамика имитации). Видно, что возмущение  $z_v=-7$  снижает, если центральная регуляция отключена, артериальное давление почти до нуля (0,04). При этой безнадёжной ситуации включение центральной регуляции ( $u=1000$ ; рис. 4; и строка 15 табл.3) позволяет достигнуть жизнеспособного состояния ( $x_v=0,44$ ) при приемлемой нагрузке на серд-

це (0,202, если моделируются системы левого желудочка и артериального резервуара или если функции систем независимы, то  $N=92$ ). Ошибки уравнились ( $e_j=e_v=0,5$ ), хотя они больше, чем без центральной регуляции, но, главное, функция сохранилась.

Увеличим внешнюю помеху системы  $v$ , сделав её, например, больше 30. Для системы  $v$  без объединения с  $j$  через центр это будет критическим воздействием. Её функция прекратится. Это - состояние «отказа» или смерти. Из многих исследований таких ситуаций (часть приведена в табл. 3 строки 1-15) следует надёжное заключение - взаимодействие автономных систем регулирования через посредство центра уравнивает ошибки регулирования, сохраняет функцию и не допускает критической перегрузки сердца. Такое вмешательство ССЦ организует взаимодействие функциональных систем в соответствии с общеорганизменными задачами и учитывая также внешнюю ситуацию.

Если положить коэффициент связи одной из систем (например, с большей нагрузкой) значительно превосходящим аналогичный коэффициент другой системы (с меньшей нагрузкой), то получим прямое управление функцией (табл. 3, строки 12 - 14). Таким образом, реализуется «центральная команда» (feedforward, поведенческая реакция), т.е. обеспечивается переход к классической теории бульбарного центра.

**Обсуждение.** Подчеркнём, первым долгом, что объединение многих систем 1) уменьшит ошибки регулирования даже при низких коэффициентах усиления и 2) увеличит сохраненный эффект; 3) принцип уравнивания снимает критичность задачи поиска представителей информации о вегетативных функциях в ВВЦ. Центру достаточно информации о нагрузках или ошибках. Другими словами, достаточно менее разнообразного сигнала о качестве регулирования – положительной составляющей ошибок. Почему имеет место эта ошибка и как её исправить – 4) внутренняя забота самой автономной системы. В соответствии с этим 5) вегетативную сферу организма целесообразно **рассматривать** не как систему, а как **организацию автономных систем**, взаимодействующих по принципу уравнивания. 6) Эта организация позволяет использовать ресурсы всех систем, объединённых задачей взаимопомощи, для разгрузки и активации тех из них, которые не справляются со своей функцией.

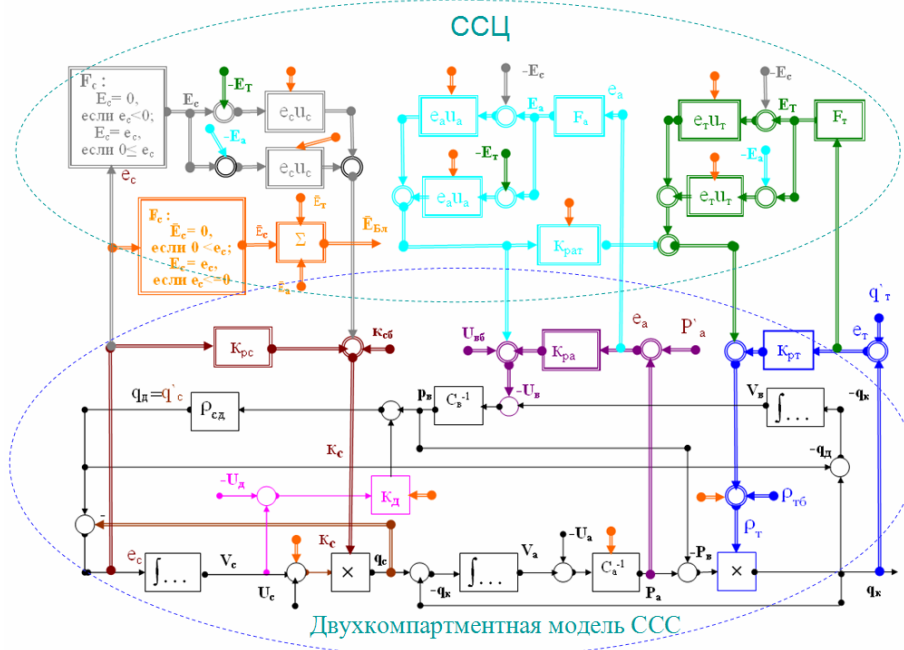


Рис.1. Схема модели ССЦ (толстые двойные линии), объединённой с простейшей моделью ССС (тонкие линии).  $V$  – объём,  $U$  – ненапряжённый объём,  $P$  – давление,  $q$  – объёмный кровоток,  $C^{-1}$  – жесткость,  $P$  – проводимость,  $t$  – ткани,  $k$  – капилляры,  $e$  – ошибка регулирования,  $u$  – коэффициент связи,  $k_c$  – насосный коэффициент сердца,  $k_d$  – диастолический коэффициент сердца,  $b$  – базовая величина,  $P'_a$ ,  $q'_c$ ,  $q'_t$  – задающие величины (уставки),  $F$  – основная часть алгоритма преобразования ошибок регулирования бульбарным центром,  $E$  – положительная составляющая ошибки регулирования,  $\bar{E}$  – отрицательная составляющая ошибки регулирования,  $F$  – алгоритм преобразования ошибок регулирования структурами блуждающего нерва,  $B_n$  – блуждающий нерв

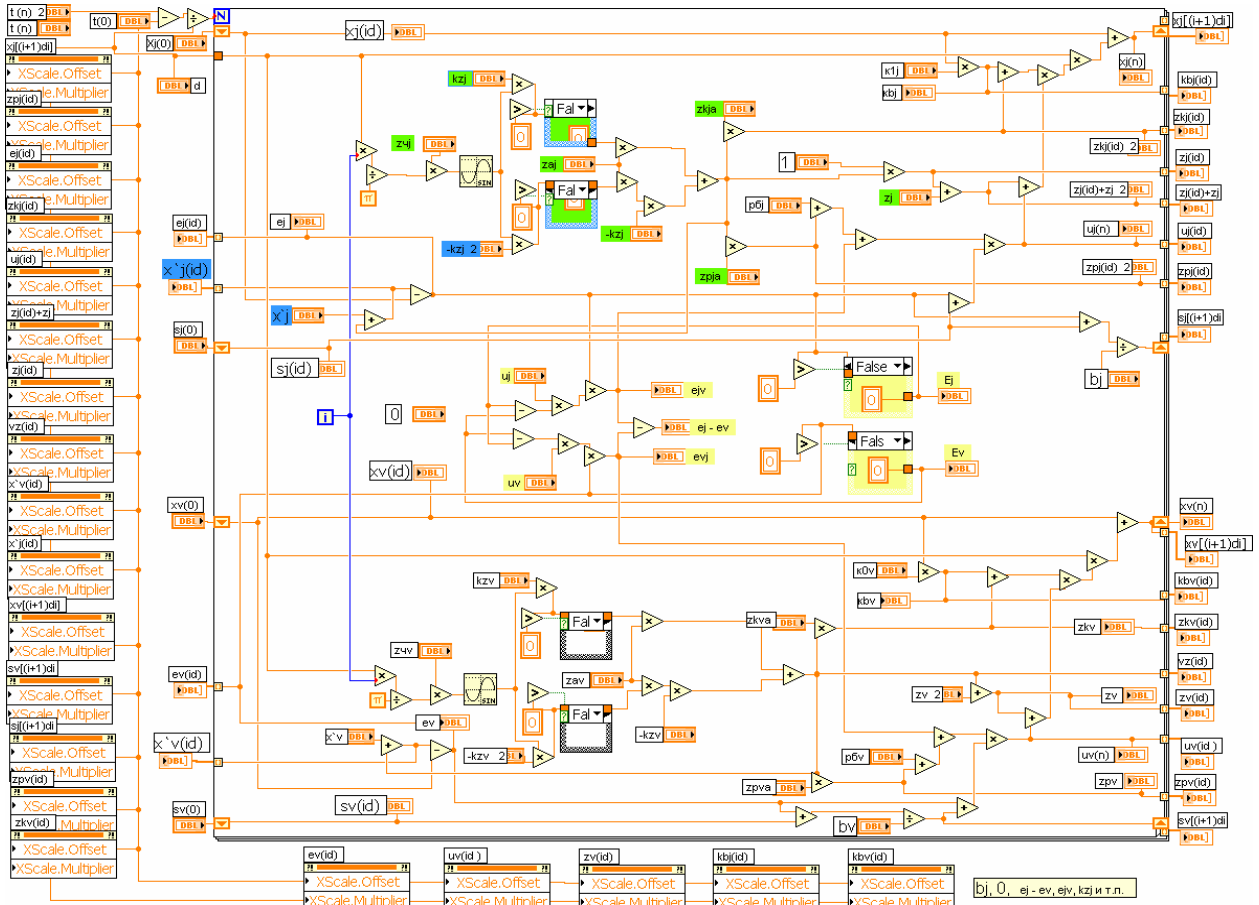


Рис. 2. Блок-диаграмма взаимодействия двух систем с уравновешиванием через центр в терминах LabVIEW



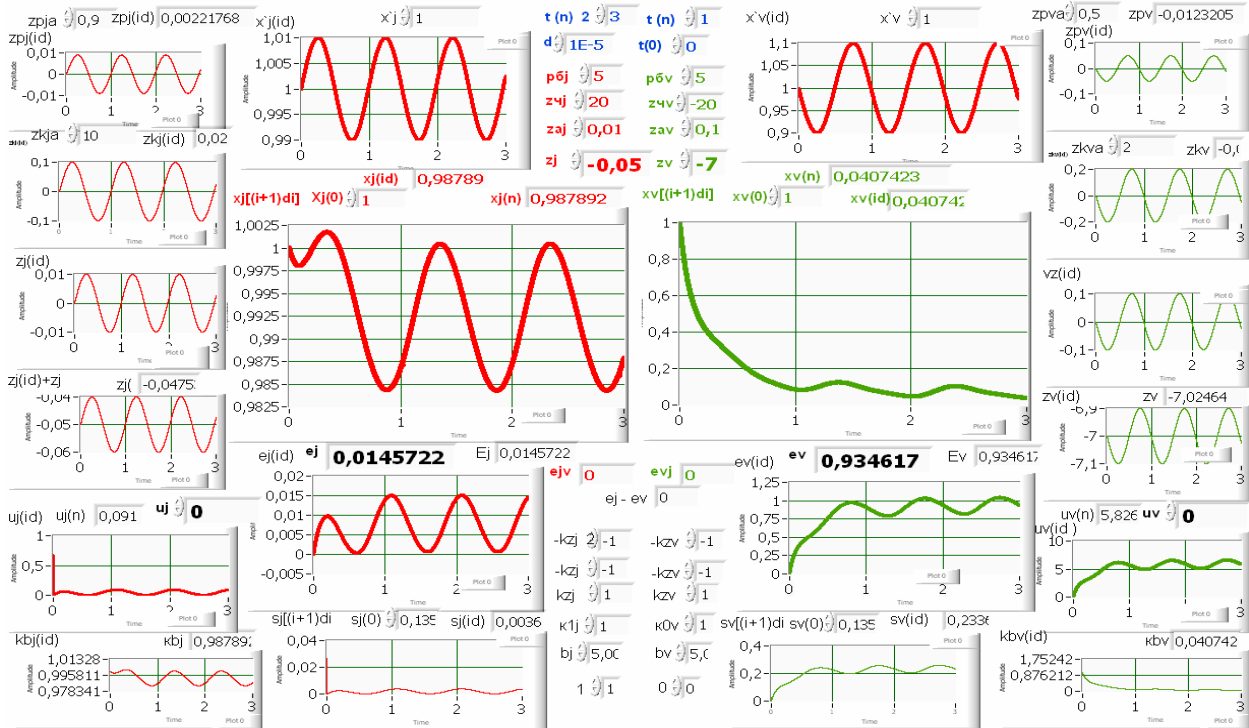


Рис. 3. Лицевая панель, отражающая исходные данные и результаты счёта, соответствует диаграмме рис. 2. На ней представлены режим и результаты имитации при разных возмущениях ( $z_j = -1$ ,  $z_v = -7$ ) и отсутствии связи через центр ( $u = 0$ ). Наблюдается критическое падение функции  $x_v$  до 0,04 и сохранность системы  $j_x=0,99$ . Соответственно,  $e_j=0,015$ , а  $e_v=0,93$

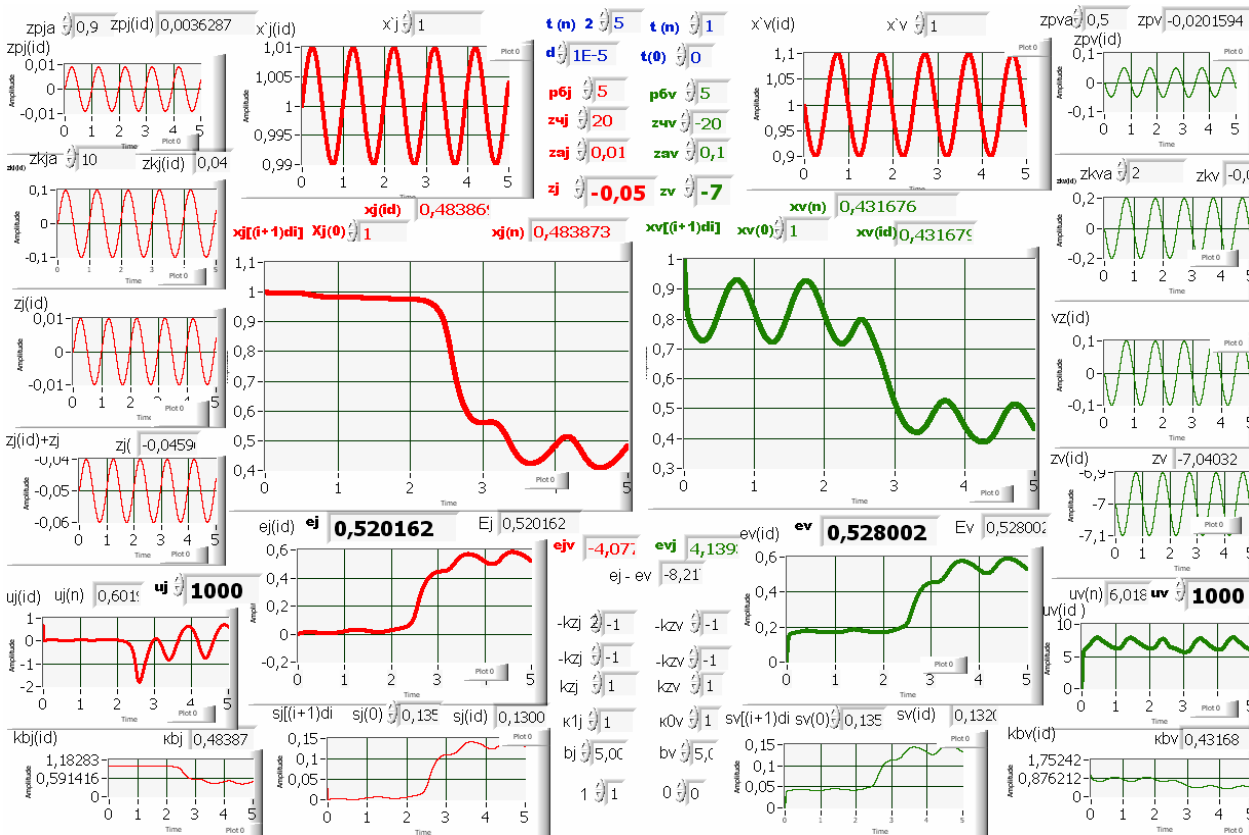


Рис. 4. Результаты имитации при разных возмущениях  $z_j=-1$ ,  $z_v=-7$ , с взаимодействием через центр ( $u=10^3$ ). Ошибки выравниваются. Система находится на нижнем уровне работоспособности:  $x_v=0,43$  и  $x_j=0,49$ , без взаимодействия через центр одна из систем ( $v$ ) не может функционировать

Табл. 3. В первой строке даны изменяемые параметры ( $u$ ,  $x$ ,  $z$ ) и конечные значения функций бульбарного центра ( $e_{jv}(n)$ ,  $e_{vj}(n)$ ) функциональных подсистем  $j$  и  $v$ , задающих величин ( $x(n)$ -3й столбец) и их ошибок регулирования ( $e(n)$ -5й столбец), а также суммарная нагрузка на организм ( $N$ )

1	$u_j$	$x_j$	$x_j(n)$	$e_j(n)$	$z_j$	$e_{jv}(n)$	$u_v$	$x_v$	$x_v(n)$	$e_v(n)$	$z_v$	$e_{vj}(n)$	$N_{jv}(n)$	
2	0	1	1	0	0	0	0	1	1	0	0	0	1	Норма.
3	0	1	0,84	0,167	-1	0	0	1	0,42	0,57	-4	0	0,35	1, 41
4	$10^4$	1	0,63	0,37	-1	-2,0	$10^4$	1	0,61	0,37	-4	2,0	0,38	1,24
5	$10^3$	1	0,44	0,57	-1	-2,01	0	1	0,42	0,57	-4	0	0,19	0,86
6	0	1	0,84	0,17	-1	0,166	$10^3$	1	0,81	0,17	-4	9,79	0,68	1,65
7	300	1	0,55	0,46	-1	-2,01	100	1	0,51	0,47	-4	0,69	0,28	1,06
8	0	0,5	0,34	0,16	-1	0	0	0,5	0,037	0,45	-4	0	0,0125	0,377
9	$10^3$	0,5	0,187	0,315	-1	1,04	$10^3$	0,5	0,165	0,311	-4	-1,39	0,031	0,365; $t=3c$ .
10	0	0,7	0,54	0,17	-1	0	0	1	0,414	0,56	-4	0	0,22	1,1
11	$10^3$	0,7	0,32	0,39	-1	-1,56	$10^3$	1	0,59	0,39	-4	1,58	0,19	0,91
12	$10^3$	0,7	0,13	0,56	-1	1,55	0	1	0,41	0,56	-4	0	0,053	0,97
13	0	0,7	0,54	0,17	-1	0	$10^3$	1	0,77	0,23	-4	7,43	0,42	1,31
14	0	1	0,99	0,015	-0,05	0	0	1	0,0407	0,93	-7	0	0,042	1,0. Рис.3. $d=4E-6$
15	$10^3$	1	0,49	0,52	-0,05	-4,1	$10^3$	1	0,43	0,53	-7	4,1	0,202	0,92. Рис.4. $d=1E-6$ . $t=6c$ .

## Выводы

Автономные функциональные системы (АФС), вероятно, объединены таким образом, что разница между ошибками регулирования их систем (клеточных, биофизических, биохимических, гормональных, нейронных [11, 12]) увеличивает коэффициенты усиления АФС с большими ошибками и снижает с меньшими, уравновешивая их величины. Организованные таким образом системы адекватно функционируют при существенно больших возмущениях, чем каждая в отдельности. **Такую совокупность систем целесообразно рассматривать как организацию.**

Наряду с регуляцией функциональных систем, существенную роль имеет способ их объединения, превращающий совокупность в организм. Принцип уравнивания относится не к системам, а к их взаимодействию между собой.

В условиях, неприемлемых для каждой АФС, их объединение в соответствии с принципом уравнивания обеспечивает жизнеспособность каждой и всех. Само объединение приобретает новое качество – целостность, состоящее в том, что каждая система необходима для всех и все для каждой.

Возможность обобщённого описания функциональных систем сердца и сосудов позволяет преодолеть «проклятие размерности» и открывает перспективу применения математических моделей и методов для терапии хронической сердечной недостаточности, т.е. формирования математической кардиологии. Сейчас имеется большой опыт клинического применения [1, 13-19].

## Литература

1. Бураковский В.И и др. Применение математических моделей в клинике сердечно-сосудистой хирургии.- М.: Машиностроение, 1980.
2. Лищук В.А. Бокерия Л.А., Математические модели и методы в интенсивной терапии: сорокалетний опыт. К 50-летию НЦССХ им. А.Н. Бакулева. Части 1-4. // Клиническая физиология кровообращения. – 2006–2007.
3. Лищук В.А. Математическая теория кровообращения. – М.: Медицина, 1991. – 256 с.
4. Бокерия Л.А., Лищук В.А. Концепция регуляции сердечно-сосудистой системы – от управления функциями к согласованию возможностей (Часть 3. Имитация) // Клиническая физиология кровообращения. – № 4. –

- 2008 г. – М.: Издательство НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. – С. 5 – 19.
5. *Listschuk W.A.*, Die Selbstregulierung des Herzens. // *Der Mensch als Regler* .-Berlin. VEB Verlag Technik Berlin 1970, p.43-68.
  6. *Лищук В.А.* Построение алгоритма функционирования сердца // *Автоматика*. — 1967. — №3. — С. 60—76.
  7. *Huxley V.* Regulation of arterial blood pressure (лекции в ун-те Миссури, 2000) <http://web.missouri.edu/~huxleyv/bloodpressure2000.html>.
  8. *Bogle P.* Control of blood pressure (Лекция в Мичиганском университете, 2005) [http://www.emunix.emich.edu/~bogle/blood\\_pressure.html](http://www.emunix.emich.edu/~bogle/blood_pressure.html)
  9. *Простое и сложное в программировании /* Авт. предисл. Е.П. Велихов.— М.: Наука, 1988.—176с.
  10. *Велихов Е.П.*, Бетелин В.Б., Кушнеренко А.Г. Промышленная политика, инновации, массовые информационные технологии, отечественные системообразующие компании. – М.: Энергоиздат, 2007. – 100 с.
  11. *Смирнов А.Н.* Элементы эндокринной регуляции. Под.ред. В.А.Ткачука. – М.: ГЭОТАР-Медиа. – 2008. – 352 с.
  12. *Ткаченко Б.И.*, Кульчицкий В.А., Вишневский А.А. Центральная регуляция органной гемодинамики. – С-Пб.: Наука. – 1992. – 242 с.
  13. *Лищук В.А.* Опыт применения математических моделей в лечении больных после операций на сердце // *Вестн. АМН СССР*. – 1978. - №11. – С. 33-49 и др.
  14. *Лищук В.А.* Специфика применения математических моделей в лечении больных после операции на сердце// В кн.: *Применение математических моделей в клинике сердечно-сосудистой хирургии*. М.: Машиностроение. – 1980. – С.155-170.
  15. *Газизова Д.Ш.*, *Лищук В.А.*, *Лобачёва Г.В.*, *Никитин Е.С.*, *Сазыкина Л.В.* Анализ и отображение рекомендаций по лечению левожелудочковой острой сердечной недостаточности с помощью интеллектуальных средств //XV Всероссийский Съезд сердечно-сосудистых хирургов (Москва 6-9 октября 2009): Тезисы докладов и сообщений. Декабрь, 2009.– М.: Издательство НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН.
  16. *Газизова Д.Ш.*, *Сазыкина Л.В.*, *Лищук В.А.*, *Лобачёва Г.В.*, *Никитин Е.С.* Кардиотоническая поддержка при левожелудочковой острой сердечной недостаточности средств //XV Всероссийский Съезд сердечно-сосудистых хирургов (Москва 6-9 октября 2009): Тезисы докладов и сообщений. Декабрь, 2009.– М.: Издательство НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН.
  17. *Лищук В.А.*, *Газизова Д.Ш.*, *Сазыкина Л.В.* Концепция нейрогормональной регуляции сердечно-сосудистой системы – клинко-физиологическая направленность исследований//XV Всероссийский Съезд сердечно-сосудистых хирургов (Москва 6-9 октября 2009): Тезисы докладов и сообщений. Декабрь, 2009.– М.: Издательство НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН.
  18. *Лищук В.А.*, *Газизова Д.Ш.*, *Лобачёва Г.В.*, *Никитин Е.С.*, *Сазыкина Л.В.* Разгрузка левого желудочка при левожелудочковой острой сердечной недостаточности//XV Всероссийский Съезд сердечно-сосудистых хирургов (Москва 6-9 октября 2009): Тезисы докладов и сообщений. Декабрь, 2009.– М.: Издательство НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН.
  19. *Сазыкина Л.В.*, *Газизова Д.Ш.*, *Лищук В.А.*, *Лобачёва Г.В.*, *Никитин Е.С.* Вазопрессорная терапия при левожелудочковой острой сердечной недостаточности//XV Всероссийский Съезд сердечно-сосудистых хирургов (Москва 6-9 октября 2009): Тезисы докладов и сообщений. Декабрь, 2009.– М.: Издательство НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН.