

Министерство образования и науки Российской Федерации
Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего профессионального образования
**«НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ
ТОМСКИЙ ПОЛИТЕХНИЧЕСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»**



Институт кибернетики
Направление подготовки Прикладная математика и информатика
Кафедра Прикладной математики

БАКАЛАВРСКАЯ РАБОТА

Разработка и исследование алгоритма для оценки электрической активности сердца
УДК _____

Студент

8Б21	Литвинов Роман Геннадьевич			
Группа	ФИО	Подпись	Дата	

Руководитель

Зав. кафедрой	Гергет Ольга Михайловна	К. Т. Н.		
Должность	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата

КОНСУЛЬТАНТЫ:

По разделу «Финансовый менеджмент, ресурсоэффективность и ресурсосбережение»

ассистент	Николаенко Валентин Сергеевич			
Должность	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата

По разделу «Социальная ответственность»

доцент	Антоневич Ольга Алексеевна	к. б. н.		
Должность	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата

ДОПУСТИТЬ К ЗАЩИТЕ:

Зав. кафедрой	Гергет Ольга Михайловна	К.Т.Н.		
Должность	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата

Томск – 2016 г.

Министерство образования и науки Российской Федерации
 Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
 высшего профессионального образования
**«НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ
 ТОМСКИЙ ПОЛИТЕХНИЧЕСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»**



Институт кибернетики
 Направление подготовки Прикладная математика и информатика
 Кафедра Прикладной математики

УТВЕРЖДАЮ:
 Зав. кафедрой

 (Подпись)

 (Дата)

 (Ф.И.О.)

ЗАДАНИЕ
на выполнение выпускной квалификационной работы

В форме:

бакалаврской работы

Студенту:

Группа	ФИО
8Б21	Литвинов Роман Геннадьевич

Тема работы:

Разработка и исследование алгоритма для оценки электрической активности сердца

Утверждена приказом директора Института
 кибернетики (дата, номер)

Срок сдачи студентом выполненной работы: (дата)

ТЕХНИЧЕСКОЕ ЗАДАНИЕ:

Исходные данные к работе <i>(наименование объекта исследования; документы конференции и отчеты НИР; программное обеспечение).</i>	
Перечень подлежащих исследованию, проектированию и разработке вопросов <i>(аналитический обзор по литературным источникам с целью выяснения достижений мировой науки техники в рассматриваемой области; постановка задачи исследования; разработка алгоритмов и программ; описание методов исследования обработки результатов; анализ полученных результатов; дополнительные разделы, подлежащие разработке; заключение по работе).</i>	
Перечень графического материала <i>(с точным указанием обязательных чертежей)</i>	
Консультанты по разделам выпускной квалификационной работы <i>(с указанием разделов)</i>	
Раздел	Консультант

1. Финансовый менеджмент, ресурсоэффективность и ресурсосбережение	Николаенко Валентин Сергеевич
2. Социальная ответственность	Антоневич Ольга Алексеевна
3. Английский язык	
Названия разделов, которые должны быть написаны на русском и иностранном языках:	

Дата выдачи задания на выполнение выпускной квалификационной работы по линейному графику	
---	--

Задание выдал руководитель:

Должность	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
Зав. кафедрой	Гергет Ольга Михайловна	к. т. н.		

Задание принял к исполнению студент:

Группа	ФИО	Подпись	Дата
8Б21	Литвинов Роман Геннадьевич		

РЕФЕРАТ

Выпускная квалификационная работа _____ с., _____ рис., _____ табл.,
_____ источников, _____ прил.

Ключевые слова: _____

Объектом исследования является (ются) _____

Цель работы – _____

В процессе исследования проводились _____

В результате исследования _____

Основные конструктивные, технологические и технико-эксплуатационные
характеристики: _____

Степень внедрения: _____

Область применения: _____

Экономическая эффективность/значимость работы _____

В будущем планируется _____

Оглавление

Введение.....	6
1. Введение в электрофизиологию сердца	8
1.1. Анатомия сердца.....	8
1.2. Электрическая (проводящая) система клеток.....	8
1.3. Обзор электрофизиологического моделирования	11
2. Электрофизиологические модели	15
2.1. Модель ФитцХью – Нагумо	17
2.2. Модель Ландау – Гинзбурга.....	21
2.3. Модель Алиева - Панфилова	22
2.4. Модель Ходжкин – Хаксли.....	23
2.5. Модель Луо – Руди	26
3. Моделирование электрической активности предсердий	31
3.1. Описание модели	31
3.2. Детальная математическая модель предсердий (CRN).....	33
4.1. Описание программной среды.....	37
4.2. Описание алгоритма	39
6. Результаты моделирования	40
7. Финансовый менеджмент, ресурсоэффективность	42
8. Социальная ответственность.....	53
Заключение	66
Список литературы	68

Введение

Согласно исследованиям Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ) на сегодняшний день сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются основной причиной смерти во всем мире: ни по какой другой причине ежегодно не умирает столько людей, сколько от ССЗ. По оценкам, в 2012 году от ССЗ умерло 17,5 миллионов человек, что составило 31% всех случаев смерти в мире. Из этого числа 7,4 миллиона человек умерли от ишемической болезни сердца и 6,7 миллиона человек в результате инсульта. В 2030 году от ССЗ, в основном от болезней сердца и инсульта, умрет около 23,6 миллиона человек. По прогнозам, эти болезни останутся основными отдельными причинами смерти [1].

В связи с этим для лечения некоторых ССЗ требуются различные медицинские устройства. К таким устройствам относятся кардиостимуляторы, искусственные клапаны и заплаты для закрытия отверстий в сердце. Также для своевременного, эффективного и достоверного диагностирования требуется внедрение новых методов и технологий. Исходя из данных фактов и статистики, основной целью работы является вычислительное моделирование электрической активности сердца, с целью наилучшего понимания его функционирования.

В настоящее время можно выделить два основных класса моделей для описания процессов на клеточном уровне. Первый класс составляют модели, детально описывающие клетку на основе ионных токов, - детальные модели. Такие модели строятся с использованием формализма Ходжкина-Хаксли [2] и состоят из достаточно большого количества переменных, что приводит к техническим трудностям при исследовании ансамблей связанных клеток. Кроме того, в некоторых случаях исследование индивидуальной динамики модели также представляет собой определенные проблемы.

Второй класс содержит простые (феноменологические) модели, позволяющие лишь качественно описать активность клетки, - концептуальные модели. Они строятся путем значительного упрощения уже существующих моделей и нередко состоят только из двух переменных, воспроизводящих быстрые

и медленные процессы в клетке. Такие модели позволяют быстро производить вычисления, однако требуют существенных поправок при моделировании и объяснении того или иного нового эффекта.

Изучение литературы показывает, что большинство работ, связанных с моделированием электрической активности сердца, посвящены моделям желудочков [3, 4, 5]. Стоит заметить, что при всей немногочисленности работ, посвященных предсердиям, именно фибрилляция предсердий является самым распространенным видом аритмий, клиническое лечение которой является наиболее проблематичным. Таким образом, знания о потенциале действия (ПД) предсердий и их ионных токах, имеют критическое значение для понимания электрических свойств ткани предсердий в нормальных и патологических случаях. Поэтому в качестве объекта моделирования было выбрано предсердие.

1. Введение в электрофизиологию сердца

1.1. Анатомия сердца

С точки зрения физиологии, сердце является центральным, перекачивающим кровь, органом для всех высших организмов, а также оно управляет сердечно-сосудистой системой, которая необходима для снабжения всех тканей и органов достаточным количеством кислорода и питательных веществ и удаления диоксида углерода и других вредных продуктов из организма.

Сердце имеет четыре камеры и полулунные клапаны, обеспечивающие однонаправленный ток крови в сердце (рисунок 1). Верхние камеры сердца называют предсердиями, в них попадает кровь, которая возвращается к сердцу. В правое предсердие поступает кровь из большого круга кровообращения, которая бедна кислородом, так как она уже отдала кислород и питательные вещества органам и тканям организма. Левое предсердие получает насыщенную кислородом кровь из легочного круга кровообращения. Сокращаясь, предсердия перекачивают кровь через клапаны (трикуспидальный и митральный) в желудочки сердца, находящиеся в фазе расслабления. При сокращении правого желудочка кровь через легочный клапан поступает в легкие. Сокращение левого желудочка обеспечивает поступление крови через клапан аорты в большой круг кровообращения, ко всем органам и тканям организма, включая сердце (через коронарные артерии). Этот непрерывный цикл синхронизированных сокращений предсердий и желудочков запускается и регулируется электрической проводящей системой сердца [6]. Одно из самых удивительных свойств сердца является то, что оно поставляет кровь к своей (сердечной) ткани т.е. самому себе.

1.2. Электрическая (проводящая) система клеток

Как и любая часть организма, сердечная мышца состоит из клеток. Проводящая система сердца управляет сокращениями сердца, посылая электрические сигналы этим клеткам. Необходимо уточнить, что сердце содержит два различных вида клеток, участвующих в работе по его сокращению:

- 1) Клетки непосредственно проводящей системы, которые пропускают электрические сигналы.
- 2) Мышечные клетки, которые сокращают камеры сердца, это сокращение вызывается воздействием электрических импульсов.

Каждый цикл сердца контролируется и управляется электрическими сигналами проходящим по нему [7]. Электрический сигнал идет по сети клеток, образующей проводящие пути, стимулируя тем самым сокращение предсердий и желудочков. Прохождение сигнала по проводящим путям возможно благодаря сложной реакции, каждая клетка активирует следующую, таким образом импульс течет по клеткам в определенном порядке. Каждая клетка передает электрический заряд последовательно, что и приводит к скоординированным сокращениям и правильному сердцебиению.

Электрическая система сердца вызывает сокращения камер сердца и контролирует сердечный ритм. Она имеет специальные проводящие пути, по которым электрические сигналы проходят к желудочкам сердца при каждом его сокращении. Путь возбуждения кардиомиоцитов от синоатриального узла до вентрикулярного показан на рисунке 1.

В здоровом сердце все сокращения запускаются импульсом, образующимся в синусовом узле (естественным водителем ритма сердца), расположенным в правом предсердии. Электрический импульс из синусового узла (синоатриальный или СА узел) запускает электрическую цепную реакцию: возбуждение распространяется на оба предсердия через пучок Бахмана, тем самым синхронизируя их одновременное сокращение. Предсердия сокращаются и перекачивают кровь в желудочки сердца.

Затем электрическая волна возбуждения проходит через участок сердца, расположенный между предсердиями и желудочками, названный атриовентрикулярным узлом (АВ узел или АВ соединение). Из АВ узла выходят проводящие пути, по которым электрический сигнал проводится к желудочкам. АВ узел представляет собой своего рода ворота, через которые электрический импульс

проходит от предсердий к желудочкам. Проводящие пути осуществляют доставку импульса к желудочкам, которые, сокращаясь, обеспечивают циркуляцию крови в организме.

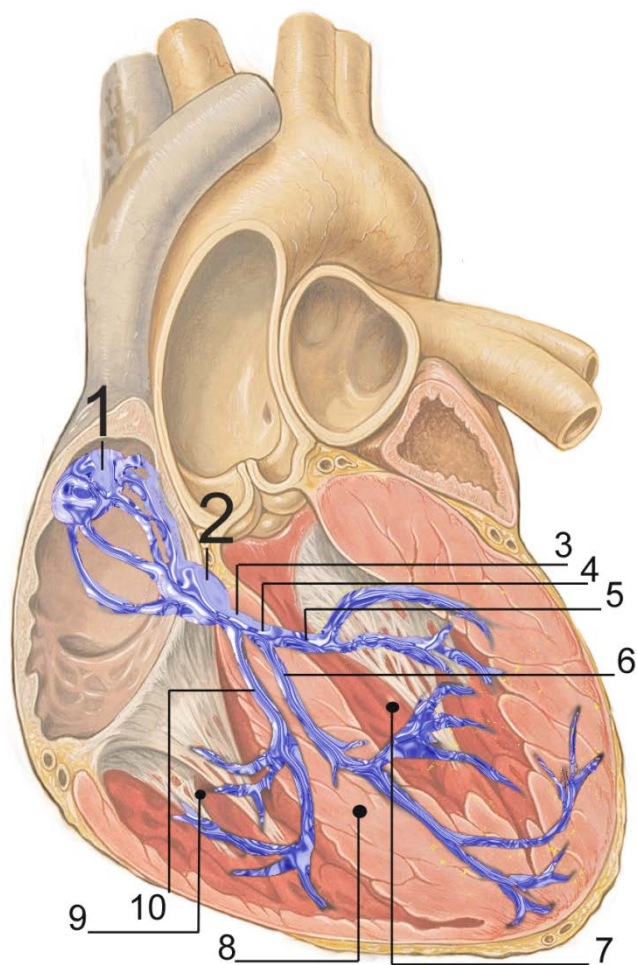


Рисунок 1 – Электрическая проводимость системы сердца. (1) Синоатриальный узел; (2) атриовентрикулярный узел; (3) пучок Гиса; (4) левая ножка; (5) левая задняя ветвь; (6) левая передняя ветвь; (7) левый желудочек; (8) желудочковая перегородка; (9) правый желудочек; (10) правая ножка

Нарушения работы электрической (проводящей) системы сердца называют аритмией или нарушением сердечного ритма. Из-за нарушений ритма сердце может биться с разной частотой сердечных ударов в минуту (примеры показаны в таблице 1 [8]).

Таблица 1 – Виды аритмий сердца в зависимости от частоты сердечных сокращений

Частота сердечных сокращений	Вид аритмии
Более 90	Выраженная тахикардия
От 80 до 89	Умеренная тахикардия
От 60 до 79	Нормокардия
От 51 до 59	Умеренная брадикардия
Менее 50	Выраженная брадикардия

Необходимо заметить, что волокна Пуркинье могут самостоятельно инициировать активацию сокращения желудочков благодаря тенденции всех кардиомиоцитов деполяризоваться спонтанно. Но в таком случае сердцебиение составит примерно 20-40 ударов в минуту. Исходя из этого, идиовентрикулярный ритм сердца будет наблюдаться только тогда, когда остальные водители ритма (СА узел и АВ узел) не справляются со своей задачей.

1.3. Обзор электрофизиологического моделирования

Одними из самых важных ионов, которые оказывают наибольшее влияние на клетку сердца являются кальций Ca^{2+} , натрий Na^{+} и калий K^{+} . Обычно значение потенциала кальция Ca^{2+} находится на отметке +123 мВ, натрий Na^{+} – на +67 мВ. Это значит, что, если бы они были единственными действующими ионами в клетке, то мембранный потенциал был бы положительный. В то время как, калий K^{+} , наоборот, стремится изменить мембранный потенциал в отрицательную сторону. Калий также является основным ионом клетки и если бы он был единственным ионом, то мембранный потенциал был бы сильно отрицательным и был бы равен примерно –92 мВ. Но калий не единственный ион, хотя и является основным. На рисунке 2 изображена природа потенциала действия кардиомиоцит, которая включает в себя 5 фаз:

0. Данный этап характеризуется деполяризацией клетки благодаря открытию быстрых натриевых каналов, ведущих к мгновенному

увеличению проводимости мембраны к ионам натрия Na^+ . В результате чего, происходит активный приток ионов Na^+ и из-за этого мембранный потенциал быстро увеличивается до положительного значения. На рисунке 2 эта фаза характеризуется крутым изменением трансмембранного потенциала вверх.

1. После быстрой деполяризации, наблюдается кратковременный спад или реполяризация клетки за счёт инактивации быстрых натриевых каналов и выхода ионов калия из клетки.
2. Фаза плато потенциала действия, в течение которой поддерживается достаточно устойчивое равновесие между ионами кальция Ca^{2+} , которые двигаются внутрь клетки по открывшимся потенциал-зависимым кальциевым каналам, и ионами калия K^+ , которые выходят из клетки по калиевым каналам.
3. В течение быстрой реполяризации происходит закрытие кальциевых каналов, в то время, как калиевые каналы остаются открытыми. Так как открыты только калиевые каналы, то мембранный потенциал снова уменьшится и станет равным потенциалу покоя клетки. На рисунке 2 этот этап характеризуется быстрым изменением трансмембранного потенциала.
4. Эта фаза является основным состоянием клетки с потенциалом покоя, где ионы натрия Na^+ сосредотачиваются снаружи клетки, а ионы калия K^+ внутри. Потенциал покоя клетки в данном состоянии отрицательный и находится в пределах от -85 мВ до -95 мВ.

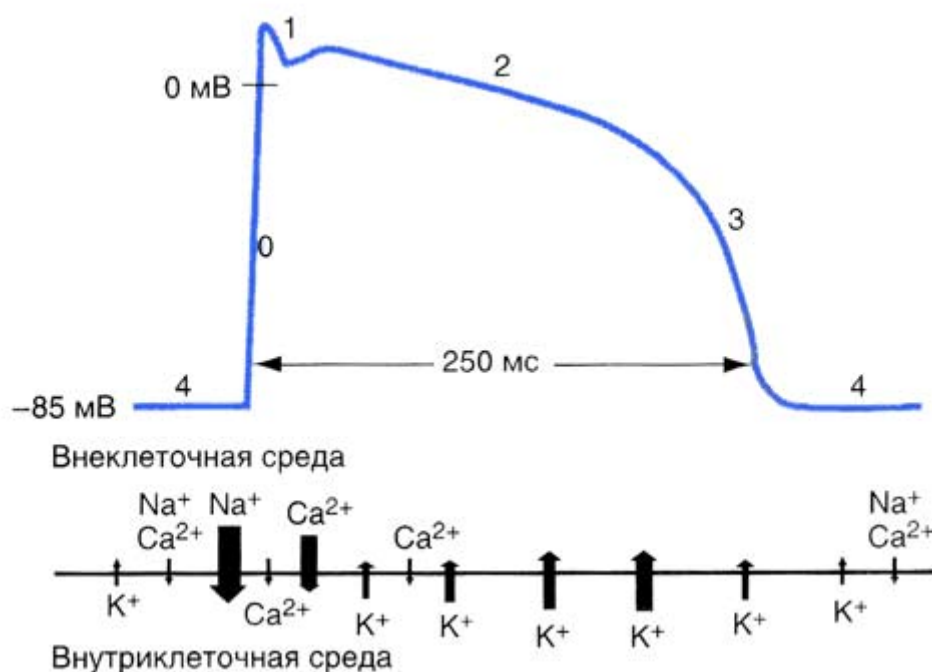


Рисунок 2 – Ионные токи в разные фазы потенциала действия рабочего кардиомиоцита желудочков.

Необходимо заметить, что, описанные выше, потенциал действия имеет сложный профиль, включая пики и впадины. Также текущий процесс был исследован для эпикардиальных клеток (наружная соединительнотканная оболочка сердца) и клеток типа М, но не для эндокардиальных клеток (внутренний слой оболочки стенки сердца). Это из-за чувствительности переходного наружу тока (I_{to}) [9]. М клетки, которые более известны, как клетками миокарда или клетками Мо (названы в память о Гордоне Мо [10]), находятся между эпикардом и эндокардом. Основные характеристики потенциала действия для кардиомиоцитов, находящихся в разных участках сердца, указаны в таблице 2.

Исходя из описанных выше этапов, для ёмкого и полного моделирования потенциала действия сердечной ткани необходимо моделирование как движения различных типов ионов через мембрану клетки, так и состояние различных ионных насосов и ионообменников. Так Флавио Фэнтон и Элизабет Черри в своей работе [11] описывают 45 различных электрофизиологических моделей, относящихся к трансмембранным токам и другим клеточным ионным процессам. Очевидно, что многие подходы для достижения успеха используют электрофизиологическое

моделирование. Например, Ричард Клейтон и Александр Панфилов в [12] рассматривают четыре группы моделей, а именно упрощенные двухкомпонентные модели, подробные биофизические модели (первого и второго поколения) и сокращённые сердечные модели. Некоторые из этих методик обсуждаются ниже.

Таблица 2 – Характеристики потенциала действия для кардиомиоцитов разных отделов

Тип клеток	Диастолический потенциал, мВ	Скорость изменения потенциала, мВ/мс	Перерегулирование, мВ	Длительность, мс	Скорость распространения, мм/мс
Синоатриальный узел	–50, –60	1 – 10	30	100 – 200	0.03 – 0.05
Атриальный узел	–80	100 – 200	30	100 – 200	0.3 – 0.7
Атриовентрикулярный узел	–60, –70	5 – 15	20	100 – 300	0.1
Пучок Гиса и волокна Пуркинье	–80, –90	800	40	200 – 500	2 – 4
Желудочки	–80	100 – 200	40	200 – 200	0.5 – 0.8

2. Электрофизиологические модели

Моделирование электрической активности сердечной ткани является важным шагом в понимании закономерностей сокращения и дилатаций сердца. Сердце генерирует ритмичные электрические импульсы, инициированные с точки, более известной как синусовый узел. Электрические импульсы, в свою очередь, вызывают механическое сокращение мышц. В здоровом сердце эти электрические импульсы затухают, но при существовании ряда условий возникает риск re-entry сердца т.е. возникает механизм «повторного возбуждения». Это означает, что нормальный устойчивый пульс человека нарушается. Серьезные нарушения состояния сердца, подобного рода, часто называют аритмиями.

Сердце, миокард, кардиомиоцит – каждый из этих объектов представляет собой сложную биологическую систему, в которой происходит множество взаимодействующих друг с другом электрохимических процессов, приводящих в конечном итоге к формированию потенциала действия (ПД) и следующему за ним сокращению. Нарушение нормальной генерации и распространения ПД на любом из указанных трёх уровней может стать причиной заболеваний сердечно-сосудистой системы – основного фактора смертности в развитых странах. Для изучения причин и следствий подобных нарушений используют различные методы, в первую очередь экспериментальные. Однако некоторые задачи (например, неинвазивное картирование трансмурального проведения, измерение динамики сразу нескольких мембранных токов и др.), не имеют экспериментальных методов решения. Для решения таких задач используют математические модели. В данном разделе работы предоставлен краткий обзор традиционных и современных методов математического моделирования электрической активности как отдельных кардиомиоцитов, так и миокарда, и целого органа.

К настоящему времени разработано множество разнообразных моделей, предназначенных для описания различных аспектов электрической активности сердца. Эти модели условно можно разделить на два типа: концептуальные и

детальные. Первый тип составляют модели, интенсивно использовавшиеся в 50-е–80-е годы прошлого века. Примеры – модели Винера–Розенблюта и ФитцХью–Нагумо. Их отличительная особенность – простота в понимании и применении, низкая требовательность к вычислительным ресурсам. Широкое распространение и привлекательность подобных моделей обусловлена тем, что они описывают суть, концепцию явления и, таким образом, применимы не только для описания конкретного объекта, для которого создавались, но, и, как правило, для широкого класса похожих явлений. Например, различные модификации модели ФитцХью–Нагумо широко использовались и используются до сих пор при моделировании распространения нервного импульса, ПД в миокарде, химических волн в реакции Белоусова–Жаботинского, в экологии. Такая универсальность в сочетании с простотой сделала концептуальные модели особенно привлекательными для физиков, успешно развивавших концепцию автоволн и возбудимых сред в конце прошлого века.

Для описания количественной динамики конкретных систем, когда предъявляются высокие требования к качеству моделирования и требуется сравнивать расчётные величины с данными натурных экспериментов, используют детальные модели. Примерами таких детальных моделей служат модели кардиоцита, построенные с использованием формализма Ходжкина–Хаксли.

Такие модели включают описание до двух десятков мембранных токов, динамику ионов в саркоплазме, особую регуляцию ионов кальция, элементы внутриклеточной сигнализации. Как результат, расчётные оценки параметров при правильном выборе модели находятся в пределах экспериментальной ошибки. Платой за столь высокую точность является сложность модели, включающей до сотни дифференциальных и алгебраических уравнений, в сравнении с двумя уравнениями классической концептуальной модели ФитцХью–Нагумо. Для детальных моделей требуются значительные вычислительные ресурсы. Так, на современных персональных компьютерах возможен расчёт детальной модели отдельного кардиоцита, но для расчёта небольшого участка миокарда объёмом 10 мм^3 , составленного из таких кардиоцитов, как правило, требуется суперкомпьютер.

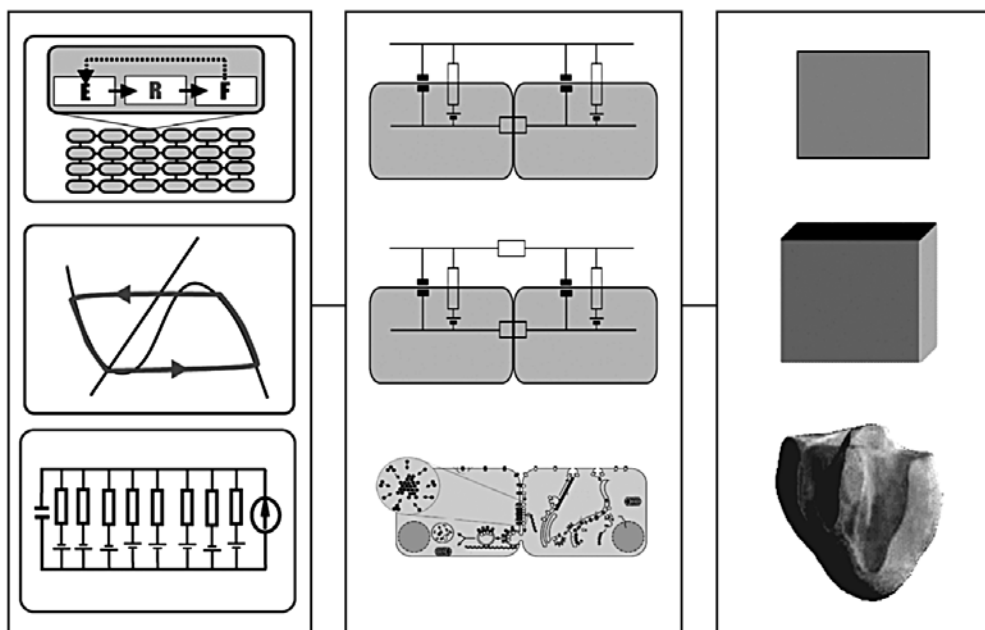


Рисунок 3 – Три компоненты модели электрической активности миокарда: 1 – генерация ПД кардиоцитом (слева, схематически представлены модели аксиоматическая, Фитц-Хью-Нагумо, ионная), 2 – связь между кардиоцитами (середина: кабельное уравнение, двухкомпонентная схема, реалистичная динамика щелевых контактов), 3 – геометрия среды (справа: 2D, 3D, реалистичная геометрия сердца).

При моделировании распространения ПД в миокарде необходимо учитывать передачу электрического возбуждения между клетками через щелевые контакты. Из-за неоднородного распределения щелевых контактов электрическое сопротивление и скорость проведения неодинаковы в разных направлениях, т.е. среда анизотропна. Сердце, к тому же, обладает непростой топологией, неоднородно по свойствам, в том числе по анизотропии. При детальном моделировании необходимо учитывать все эти обстоятельства, а именно:

- 1) генерацию электрического потенциала действия кардиоцитами,
- 2) связь между кардиоцитами (или блоками клеток при менее детальном моделировании),
- 3) подходящую геометрию модельной среды (рис. 3) [13].

2.1. Модель ФитцХью – Нагумо

Модель ФитцХью-Нагумо (ФХН), была названа в честь Ричарда Фитц-Хью, который предложил данную систему в 1961 году, а также Джин-Ичи Нагумо,

Сугуру Аримото, Сюдзи Йошизава, которые через 1 год создали эквивалентную схему, описывающей прототип возбудимой системы, например, нейрона. Данная модель описывает «регенеративное самовозбуждение» посредством нелинейной положительной обратной связи напряжения на мембране, а также «восстановление» посредством линейной отрицательной обратной связи напряжения на затворе.

Модель ФитцХью-Нагумо представляет собой двухкомпонентное упрощение модели Ходжкина-Хаксли. Также Ричард ФитцХью ссылаясь на работу Ван-дер-Поля, а точнее на модель Бонхеффер-Ван-дер-Поля (по имени Карла Фридриха Бонхеффера и Бальтазара ван-дер-Поля), так как она содержит осцилятор ван-дер-Поля, являющийся частным случаем модели при $a = b = 0$. Эквивалентная схема была предложена Джин-ичи Нагумо, Сугуру Аримото и Сюдзи Йошизава. Уравнения динамики и принципиальная схема модели ФХН (см. рисунок 4) имеют следующий вид:

$$\frac{dV}{dt} = V - \frac{V^3}{3} - w + I_{st}, \quad (1.1)$$

$$\tau \frac{dw}{dt} = V + a - bw, \quad (1.2)$$

где I_{st} – ток стимула (внешнего воздействия), V – мембранное напряжение, w – переменная восстановления, a , b , τ – параметра, найденные экспериментально и равны, соответственно, -0.7 , 0.8 , $1/0.08$.

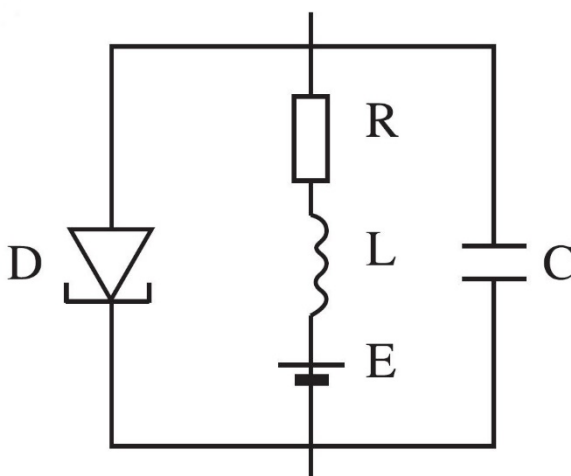


Рисунок 4 – Принципиальная схема на туннельном диоде для нерва

Возвращаясь к истории открытия данной методологии, изначально модель была предложена ФитцХью, как упрощение уравнений Ходжкина – Хаксли, описывающих распространение нервного импульса в аксоне гигантского кальмара. Формально, ФитцХью, используя редукцию Тихонова, устранил из оригинальной модели Ходжкина–Хаксли воротные переменные h и m , сохраняя лишь одну медленную переменную с динамикой, схожей с динамикой воротной переменной n ; динамика этой медленной переменной описывается вторым уравнением ФХН. Результатом сделанных упрощений стала модель, схожая с моделью Ван-дер-Поля, использовавшейся для описания автоколебаний.

Многими учёными и исследователя было неоднократно показано, что многие важные характеристики распространения электрического сигнала в сердечной ткани могут быть воспроизведены некоторым комплексом уравнений, которые описывают возбудимую среду. Сама среда состоит из элементарных сегментов или клеток, обладающими следующими основными характеристиками [14]:

- 1) Четко определенное состояние покоя.
- 2) Порог возбуждения.
- 3) Диффузионная связь ближайших соседей.

Возбудимая среда является довольно общим понятием, которое полезно для моделирования ряда различных явлений, таких как, прохождение нервных импульсов, распространение лесных пожаров, протекание некоторых химических реакций, а также распространение электрических сигналов в сердечной ткани. Одной из наиболее важных качественных характеристик описываемых возбудимой средой, и в равной степени, являющейся неким общим знаменателем между разнообразием явлений, упомянутых выше, является почти немедленное затухание сигналов, достигающих определенного порога. С другой стороны, сигналы, превышающие этот порог, распространяются без демпфирования.

Сердце работает посредством пропускания ионных ток внутри мышцы, тем самым вызывая ритмические сокращения, которые в свою очередь заставляют кровь качаться. Ионы двигаются через мелкие поры или ворота в клеточной

мембране, которые могут быть либо открытыми (состояние возбуждения), либо закрытыми (состояние покоя).

В нервных клетках и клетках сердечной ткани проявляются три характеристики возбудимой среды:

- 1) Мембранный потенциал в состоянии покоя.
- 2) Порог открытия ионных ворот в клеточной мембране.
- 3) Диффузионное распределение электрического сигнала.

В микроскопическом масштабе состояние мембранных ворот является величиной случайной, но вероятность данного состояния может быть смоделирована как непрерывная функция от напряжения, позволяя тем самым описать усредненное, на макроскопическом уровне, протекание тока.

Уравнения ФитцХью – Нагумо для возбудимой среды описывают простейшую физиологическую модель с двумя переменными – активатором и ингибитором. В случае с распространением электрического импульса по сердечной ткани активатору соответствует переменная электрического потенциала, а ингибитором является переменная, описывающая вероятность открытия потенциал-зависимого канала и последующего пропусканию ионного тока.

Как было сказано выше, уравнения ФитцХью – Нагумо достаточно универсальны по своей природе и могут быть использованы в качестве описания динамики различных клеток сердца, например, пейсмекеров и миоцитов. Нелинейные уравнения для модели сердца используют две переменные:

- 1) Активатор u_1 – “быстрая” переменная, описывающая быструю динамику потенциала действия и трансмембранного потенциала.
- 2) Ингибитор u_2 – “медленная” переменная, описывающая медленные трансмембранные токи.

Активатор обозначает электрический потенциал, в то время как ингибитор представляет собой вероятность закрытия открытых потенциал-зависимых

каналов. Модель ФитцХью – Нагумо с переменной активатора и ингибитора имеет следующий вид:

$$\frac{\partial u_1}{\partial t} = \Delta u + (\alpha - u_1)(u_1 - 1)u_1 + (-u_2), \quad (1.3)$$

$$\frac{\partial u_2}{\partial t} = \varepsilon(\beta u_1 - \gamma u_2 - \delta), \quad (1.4)$$

Необходимо пояснить, что ингибитором u_2 является восстанавливающая переменная, которая отвечает за восстановление состояния покоя мембраны, а её характеру присуща медленная ингибиция (торможение) трансмембранных ионных потоков через отрицательную обратную связь. Кубическая функция $(\alpha - u_1)(u_1 - 1)u_1$ описывает быструю динамику процесса. В данном случае процессом с быстрой динамикой является достаточно резкий рост потенциала действия, а его нелинейность обеспечивает быструю деполяризацию мембраны из состояния покоя (быстрое открытие натриевых Na^+ каналов) через положительную обратную связь. В уравнении (1.3) переменная α является порогом возбуждения. В уравнении (1.4) эмпирический параметр ε является проводимостью и определяет динамику фазы восстановления, т.е. возвращения системы в состояние покоя. Эмпирические параметры β , γ , и δ в уравнении (1.4) характеризуют состояние покоя и динамику системы, а для достоверного и адекватного моделирования сердечной деятельности необходимо должным образом настроить и подобрать их. Важным моментом данной модели являются граничные условия нулевого потока, которые установлены на эпикард и эндокард, которые подразумевают отсутствие ионных токов между сердцем и окружающей средой.

2.2. Модель Ландау – Гинзбурга

Комплекс уравнений Ландау – Гинзбурга предоставляет относительно простой способ моделирования некоторых переходных явлений, отражающих множество динамических систем под влиянием сильного внешнего воздействия, начиная от периодического колебательного поведения и заканчивая хаотическим состоянием с постепенно увеличивающейся амплитудой колебаний и уменьшении их периодичности.

Первоначальное применение модели Ландау – Гинзбурга использовалось для описания поведения сверхпроводника в магнитном поле. Однако полная теория очень сложна. Тем не менее, ситуация существенно упрощается в области температур вблизи точки бифуркации (перехода). Здесь оказывается возможным построить систему относительно простых уравнений, причем применимых не только в сильных, но и в слабых полях. Уравнения Ландау – Гинзбурга являются универсальными по своей природе, как и уравнения ФитцХью – Нагумо. Примерами динамических систем, которые можно успешно моделировать, используя эти уравнения, являются:

- 1) Образование вихрей в поперечном потоке жидкости.
- 2) Осциллирующие химические реакции типа Белоусова-Жаботинского.

К данной работе уравнения Ландау – Гинзбурга возможно применить для моделирования динамики спиральных волн в возбудимой среде, а также нахождения потенциалов электрического поля, генерируемого в сердечной мышце. Значения потенциалов можно определить исходя из решения краевой задачи для системы нелинейных дифференциальных уравнения в частных производных. Согласно теории Ландау – Гинзбурга [15], уравнения распространения электрических импульсов имеют следующий вид:

$$\frac{\partial v_1}{\partial t} - \Delta(v_1 - c_1 v_2) = v_1 - (v_1 - c_2 v_2)(v_1^2 + v_2^2), \quad (1.5)$$

$$\frac{\partial v_2}{\partial t} - \Delta(c_1 v_1 + v_2) = v_2 - (c_2 v_1 + v_2)(v_1^2 + v_2^2), \quad (1.6)$$

где v_1 – потенциал активатора, v_2 – потенциал ингибитора, c_1 и c_2 – параметры, отражающие свойства материала, а также определяющие наличие и природу устойчивых решений. Помимо этого, необходимо подчеркнуть тот факт, что константы c_1 и c_2 определяют электропроводящими свойствами кардиомиоцитов.

2.3. Модель Алиева - Панфилова

Для описания процесса распространения возбуждения в миокарде возможно использование модели, разработанную совместно двумя русскими учёными – Алиевым Р.Р. и Панфиловым А.В. Рассмотрим двухкомпонентную модель

возбудимой среды – модель Алиева – Панфилова с двумя пространственными переменными. Модификация данной модели учитывает неоднородность среды по порогу возбуждения при переходе от приповерхностного слоя возбудимой среды в более глубокие слои. Модель реализована в виде уравнений типа “реакция – диффузия” и имеет следующий вид [16]:

$$\frac{\partial u}{\partial t} = \Delta u - ku(u - a)(u - 1) - uv, \quad (1.7)$$

$$\frac{\partial v}{\partial t} = \varepsilon(u, v)(-u - ku(u - a - 1)), \quad (1.8)$$

$$\varepsilon(u, v) = \varepsilon_0 + \frac{\mu_1 v}{u + \mu_2}, \quad (1.9)$$

где u – трансмембранный потенциал, v – медленная восстанавливающая переменная, связанная с ионными токами, μ_2 – параметр возбудимой среды, характеризующий знак натяжения нити трёхмерной волны возбуждения, a – порог возбуждения среды. Экспериментальным путём определены параметры модели, при которых уравнения (1.7), (1.8) и (1.9) лучше всего описывают работу и свойства сердечной ткани: $k = 8.0$; $\mu_1 = 0.2$; $\varepsilon_0 = 0.01$.

2.4. Модель Ходжкин – Хаксли

В 1952 году Алан Ллойд Ходжкин и Эндрю Хаксли опубликовали в журнале “The Journal of physiology” серию из пяти статей, описывающих нелинейными обыкновенными дифференциальными уравнениями генерацию и распространение потенциала действия в аксоне [17-21]. В 1963 году Ходжкин и Хаксли удостоены Нобелевской премии в области физиологии и медицины за их инновационное исследование аксона гигантского кальмара. Кальмар, с его чрезвычайно большим аксоном (до 1 мм в диаметре) и минимальной проводимостью, позволило учёным выполнить достаточно много экспериментов, что позволило в дальнейшем создать математические модели для других электрически возбуждаемых клеток – например, для сердечных миоцитов.

С электрической точки зрения модель Ходжкина – Хаксли основывается на схеме, состоящей из параллельно соединенных батареи, резистора и ёмкости. Основная схема модели показана на рисунке 5.

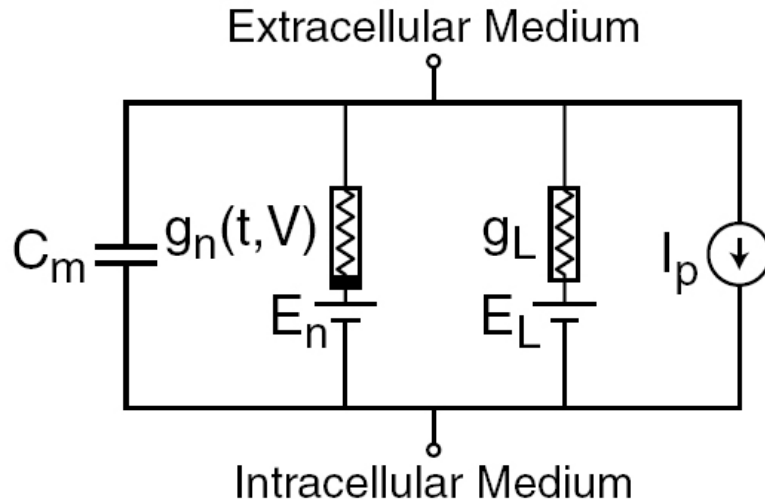


Рисунок 5 – Модель клетки и её токи.

В данной схеме каждый компонент возбуждаемой клетки имеет свой биофизический аналог. Внутреннему липидному слою клеточной мембраны соответствует электроёмкость (C_m). Потенциал-зависимые ионные каналы отвечают за нелинейную электрическую проводимость (G_n , где n — отдельный вид ионных каналов) — это означает, что проводимость является потенциал-время-зависимой величиной. Эта составляющая системы, как было показано исследователями позже, реализуется благодаря белковым молекулам, которые образуют потенциал-зависимые ионные каналы, каждый из которых отмечен некоторой вероятностью открытия, величина которой зависит от электрического потенциала (или электрического напряжения) мембраны клетки.

Модель Ходжкина – Хаксли состоит из следующей системы уравнений:

$$C_m \frac{dV}{dt} + I_{ion}(V, m, h, n) = I_{st}, \quad (1.10)$$

$$\frac{dm}{dt} = \frac{m_{\infty}(v) - m}{\tau_m(v)} = \alpha_m(V)(1 - m) - \beta_m(V)m, \quad (1.11)$$

$$\frac{dh}{dt} = \frac{h_{\infty}(v) - h}{\tau_h(v)} = \alpha_h(V)(1 - h) - \beta_h(V)h, \quad (1.12)$$

$$\frac{dn}{dt} = \frac{n_{\infty}(v) - n}{\tau_n(v)} = \alpha_n(V)(1 - n) - \beta_n(V)n, \quad (1.13)$$

где I_{ion} является суммой натриевого и калиевого тока, а также токов утечки, т.е. $I_{ion} = I_{Na} + I_K + I_L$, I_{st} — стимулирующий (внешний) ток, C_m — мембранная ёмкость, v —

потенциал клетки, α и β – потенциал-зависимые функции воротных переменных, τ – постоянна времени воротной переменной, m , n , h – воротные переменные.

Каждый из этих токов имеет линейную вольтамперную характеристику, с тремя активационными и одной инактивационной независимой воротной переменной для натриевого канала:

$$I_{Na} = \overline{G_{Na}} m^3 h (V - V_{Na}), \quad (1.14)$$

с четырьмя равными активационными независимыми воротными переменными для калиевого тока

$$I_K = \overline{G_K} n^4 (V - V_K), \quad (1.15)$$

без воротных переменных для тока утечки

$$I_L = \overline{G_L} (V - V_L), \quad (1.16)$$

где $\overline{G_{Na}}$, $\overline{G_K}$, $\overline{G_L}$ – максимальная проводимость, v_{Na} , v_K , v_L – потенциалы Нернста для каждого типа канала, соответственно. Коэффициенты воротных переменных указаны ниже:

$$m_\infty = \frac{\alpha_m}{\alpha_m + \beta_m}, \quad \tau_m = \frac{1}{\alpha_m + \beta_m}, \quad (1.17)$$

$$h_\infty = \frac{\alpha_h}{\alpha_h + \beta_h}, \quad \tau_h = \frac{1}{\alpha_h + \beta_h}, \quad (1.18)$$

$$n_\infty = \frac{\alpha_n}{\alpha_n + \beta_n}, \quad \tau_n = \frac{1}{\alpha_n + \beta_n}, \quad (1.19)$$

$$\alpha_m = \frac{0.1(25 - V)}{e^{[0.1(25-V)]} - 1}, \quad \beta_m = 4e^{\left(\frac{-V}{18}\right)}, \quad (1.20)$$

$$\alpha_h = 0.07e^{\left(\frac{-V}{20}\right)}, \quad \beta_h = \frac{1}{e^{[0.1(30-V)]} + 1}, \quad (1.21)$$

$$\alpha_n = \frac{0.01(10 - V)}{e^{[0.1(10-V)]} - 1}, \quad \beta_n = 0.125e^{\left(\frac{-V}{80}\right)}, \quad (1.22)$$

Остальные параметры, полученные экспериментальным путём, имеют следующие значения: $G_{Na} = 120 \text{ мСм}$, $G_K = 36 \text{ мСм}$, $G_L = 0.3 \text{ мСм}$, $V_{Na} = 115 \text{ мВ}$, $V_K = -12 \text{ мВ}$, $V_L = 10.6 \text{ мВ}$.

2.5. Модель Луо – Руди

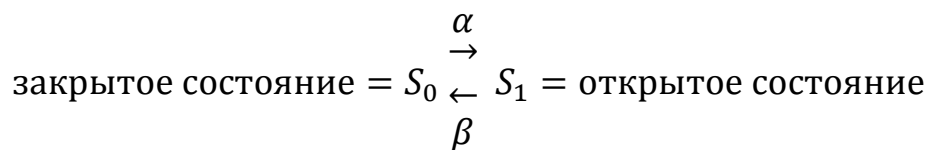
В 1991 ученые-исследователи Чинг-Синь Луо и Йорам Руди представили свою первую работу о моделировании потенциала действия, которая основывалась на данных полученных из одного канала клетки. Предыдущие их работы фокусировались на деполяризационной и реполяризационной фазах потенциала действия, а также на явлениях, вызывающих взаимодействие между этими процессами. Результатом их работы стала модель Луо – Руди [22], которая очень хорошо зарекомендовала себя в численных экспериментах.

Основной подход модели Луо-Руди основывается на численной реконструкции вентрикулярного потенциала действия с помощью формализма модели Ходжкина – Хаксли. Скорость изменения мембранного потенциала (v) определяется следующим образом:

$$\frac{dV}{dt} = -\left(\frac{1}{C_m}\right)(I_{ion} + I_{st}), \quad (1.23)$$

где C_m – мембранная ёмкость, V – мембранный потенциал, I_{ion} – сумма шести ионных токов, I_{st} – стимулирующий ток (внешний воздействие). Ионные токи рассчитываются как модель ионных ворот, чьи воротные переменные определяются, как решение системы из восьми нелинейных обыкновенных дифференциальных уравнений.

В своей книге Пьеро Францоне, Люк Паварино и Симон Скакки рассмотрели процесс пропускания ионных токов. Рассматривая мембрану, содержащую определенный тип ионных каналов, которые ведут себя независимо друг от друга и имеют два состояния S_0 (закрытое состояние) и S_1 (открытое состояние). Зная константы скорости перехода α и β (зависят от мембранного потенциала V), то сам процесс перехода будет иметь вид кинетической схеме первого порядка:



Если $S_0(t)$ и $S_1(t)$ обозначить, как функции среднего количества каналов в момент времени t в состоянии S_0 и S_1 , соответственно, тогда:

$$\frac{dS_1(t)}{dt} = \alpha \cdot S_0(t) - \beta \cdot S_1(t), \quad (1.24)$$

$$S_0(t) + S_1(t) = S. \quad (1.25)$$

Введя дополнительное обозначение $s_0 = S_0(t) / S$ и $s_1 = S_1(t) / S$, s_0 и s_1 являются процентным отношением закрытых и открытых каналов, соответственно, и заменив их в уравнениях (1.24) и (1.25) имеем:

$$\frac{ds_1}{dt} = \alpha \cdot s_0 - \beta \cdot s_1, \quad (1.26)$$

$$s_0 + s_1 = S. \quad (1.27)$$

Исключив s_0 и обозначив $w = s_1$, получим следующее выражение для воротных переменных:

$$\frac{dw}{dt} = \alpha \cdot (1 - w) - \beta \cdot w, \quad (1.28)$$

Зная, что $w_\infty = \frac{\alpha}{\alpha+\beta}$ и $\tau_w = \frac{1}{\alpha+\beta}$, уравнение (1.28) примет вид:

$$\frac{dw}{dt} = \frac{w_\infty - w}{\tau_w}, \quad (1.29)$$

где w_∞ – равновесное состояние, τ_w – постоянная времени.

Ионные токи, изменяют мембранный потенциал V , который впоследствии влияет на ионные ворота и воротные переменные. Как было описано выше, дифференциальные уравнения воротных переменных имеют следующий вид:

$$\frac{dy}{dt} = \frac{y_\infty - y}{\tau_y}, \quad (1.30)$$

$$\tau_y = \frac{1}{\alpha_y + \beta_y}, \quad (1.31)$$

$$y_\infty = \frac{\alpha_y}{\alpha_y + \beta_y}, \quad (1.32)$$

где y – любая из воротных переменных, τ_y – постоянная времени для соответствующей воротной переменной, y_∞ – устойчивое состояние для y , α_y и β_y – потенциал-зависимые константы. В дополнение необходимо отметить, что α_y и β_y для калиевого независимого канала I_{K1} зависят от внеклеточной концентрации калия.

Стоит подчеркнуть одну из особенностей модели Луо – Руди. Заключается она в том, что в данной модели используется алгоритм для решения

дифференциальных уравнений, который основывается на гибридном методе введенным Рашем и Ларсеном и Бернардом Викторри. Основная идея такого алгоритма заключается в том, что временной шаг всегда меньше, чем $\Delta t_{\max} = 1$ мс. Для временных интервалов с относительно медленным изменением мембранного потенциала v ($\Delta V \leq \Delta V_{\min} = 0.2$ мВ), Δt становится равным $\Delta V_{\max}/\Delta V$, где $\Delta V_{\max} = 0.8$ мВ. Для временных интервалов с быстрым изменением мембранного потенциала V ($\Delta V \geq \Delta V_{\max}$), Δt становится равным $\Delta V_{\min}/\Delta V$. В случае, если Δt приводит к тому, что $\Delta V \geq \Delta V_{\max}$, тогда Δt уменьшается до такого значения, чтобы ($\Delta V \leq \Delta V_{\max}$). В течение стимулирующего импульса, фиксированный временной шаг (0.05 или 0.01 мс) используется для минимизации вариативности длительности стимула, вызванного процедурой дискретизации.

Формализация уравнений ионных токов.

Все ионные токи модели Луо – Руди рассчитаны для 1 см^2 мембраны. Ёмкость мембраны C_m устанавливается на уровне 1 мФ/см^2 . Формирование ионных токов основано на экспериментальных данных, проведенных при температуре 37°C и использующих температурный коэффициент Q_{10} . Стандартные значения ионной концентрации равны следующим значениям: $[K]_0 = 5.4$ ммоль, $[K]_i = 145$ ммоль, $[Na]_i = 18$ ммоль, $[Na]_0 = 140$ ммоль и $[Ca]_0 = 1.8$ ммоль. Однако, концентрация $[Ca]_i$ изменяется в течение потенциала действия, поэтому одним из допущений модели Луо – Руди является то, что начальное значение $[Ca]_i = 0.0002$ ммоль при стандартных условиях.

Быстрый натриевый ток I_{Na} . Модель быстрого натриевого тока включает как процесс медленного восстановления после инактивации, так и адекватную максимальную проводимость, что в целом приводит к реалистичному описанию скорости деполяризации мембраны. Модель быстрого натриевого тока включает в себя активационную (m) и инактивационную (h) переменные, описанные в модели Эбихара – Джонсона. Используя модель Билер – Реутер, модель Луо – Руди включает инактивационную переменную (j), представляющая медленный процесс. Потенциал-зависимые функции α_y и β_y воротных переменных рассчитываются при

использовании процедуры параметрической оценки. Исходя из этих данных натриевый ток имеет следующий вид:

$$I_{Na} = \overline{G_{Na}} m^3 h j (V - E_{Na}), \quad (1.33)$$

где $\overline{G_{Na}}$ – максимальная проводимость натриевого канала (23 мСм/см²), $E_{Na} = \frac{RT}{F} \ln(\frac{Na_o}{Na_i})$ – реверсивный натриевый потенциал, m, h, j – воротные переменные.

Медленный входящий кальциевый ток I_{si} . Представление I_{si} , такое же как и в модели Билер – Реутер.

Время-потенциал-зависимый калиевый ток I_K . Сибасаки в своих экспериментах показал, что:

- 1) Калиевый канал I_K контролируется зависящими от времени активационными воротами (X) и независимыми от времени инактивационными воротами (X_i), которые не зависят от $[K]_o$.
- 2) Одноканальная проводимость пропорциональна величине $\sqrt{[K]_o}$.

Исходя из предложенных уравнений Сибасаки, калиевый ток рассчитывается как:

$$I_K = \overline{G_K} X X_i (V - E_K), \quad (1.34)$$

где

$$\overline{G_K} = 0.282 \sqrt{\frac{[K]_o}{5.4}}, \quad (1.35)$$

$$E_K = \left(\frac{RT}{F}\right) \ln\left(\frac{[K]_o + PR_{NaK} \cdot [Na]_o}{[K]_i + PR_{NaK} \cdot [Na]_i}\right), \quad (1.36)$$

где $PR_{NaK} = 0.01833$ – натрий калиевое отношение проницаемости. Для такого значения PR_{NaK} и $[K]_o = 5.4$ ммоль рассчитанное значение $E_K = -77$ мВ. Также нужно заметить, что $\overline{G_K} = 0.282$ мСм/см² при $[K]_o = 5.4$ ммоль. Это значение проводимости получено для полностью активированного канала при $V = -100$ мВ.

Стационарный калиевый ток I_{K1} . Сакман и Труб, используя метод локальной фиксации потенциала, продемонстрировали две важных особенности тока I_{K1} :

- 1) Зависимость проводимости канала от $\sqrt{[K]_o}$.
- 2) Высокая избирательность для калия (т.е. E_{K1} пропорциональна калиевому потенциалу Нернста).

Курачи в своих исследованиях [23] определил инактивационные ворота (K_1) для канала I_{K1} . Эти ворота, в дополнение к своей зависимости от мембранного потенциала, зависят от E_{K1} и, соответственно, от $[K]_o$. Ворота K_1 закрываются при высоких значениях потенциала и поэтому I_{K1} не имеет значения в этой области. В дополнение необходимо отметить, что постоянная времени K_1 невелика ($\tau_{K1} = 0.7$ мс при $V = -50$ мВ и $[K]_o = 5.4$ мМ) тем самым она может быть аппроксимирована как $K_{1\infty}$ (устойчивое состояние), а значение проводимости $\overline{G_{K1}} = 0.6047$ мСм/см² при $[K]_o = 5.4$ ммоль.

Основываясь на этих выводах, Луо и Руди сформулировали стационарный калиевый ток I_{K1} следующим образом:

$$I_{K1} = \overline{G_{K1}} K_{1\infty} (V - E_{K1}), \quad (1.37)$$

где

$$E_{K1} = \frac{RT}{F} \ln\left(\frac{[K]_o}{[K]_i}\right), \quad (1.38)$$

$$K_{1\infty} = \frac{\alpha_{K1}}{\alpha_{K1} + \beta_{K1}}, \quad (1.39)$$

$$\overline{G_{K1}} = 0.6047 \sqrt{\frac{[K]_o}{5.4}}. \quad (1.40)$$

Следует подчеркнуть, что ток I_{K1} модели Луо – Руди отличен от тока I_{K1} модели Билер – Реутер, который включает в себя другие токи во время стадии плато. Было выявлено, что ток на плато не зависит от времени, но зависит от тока нечувствительного калиевого канала (I_{Kp}), а также от фонового тока I_b . После чего Луо и Руди сформулировали калиевый ток I_{Kp} следующим образом:

$$I_{Kp} = \overline{G_{Kp}} K_p (V - E_{Kp}), \quad (1.41)$$

где $\overline{G_{Kp}} = 0.0183$, $E_{Kp} = E_{K1}$ и $K_p = \frac{1}{1 + e^{\frac{(7.488 - V)}{5.98}}}$.

Расчет фонового тока I_b указан ниже:

$$I_b = \overline{G_b} (V - E_b), \quad (1.42)$$

где $\overline{G_b} = 0.03921$, $E_b = -59.87$ мВ. После чего был определен и сформирован общий стационарный калиевый ток, $I_{K1(T)}$:

$$I_{K1(T)} = I_{K1} + I_{Kp} + I_b \quad (1.43)$$

3. Моделирование электрической активности предсердий

Электрическая активность сердца в целом характеризуется сложной разномасштабной структурой, начиная с микроскопической активности ионных каналов клеточной мембраны и заканчивая макроскопическими свойствами анизотропного распространения возбуждения и восстановления фронтов во всем сердце.

Наиболее полные модели, описывающие весь комплекс этих процессов, - бидоменные модели [24, 25], которые состоят из системы двух вырожденных параболических уравнений реакции-диффузии, описывающих внутри- и внеклеточные потенциалы в сердечной мышце, в сочетании с системой обыкновенных дифференциальных уравнений, описывающих ионные токи, протекающие через клеточную мембрану, которые связаны с нелинейным слагаемым реакции. Данные модели требуют больших вычислительных ресурсов из-за использования различных пространственных и временных масштабов. Эту проблему устраняют более простые монодоменные модели, состоящие из уравнения реакции-диффузии, описывающего распространение трансмембранного потенциала, и ионной модели, широко используемой в литературе [26, 27].

Далее будет рассмотрена модель Каутермана-Рамиреза-Наттелла (CRN), разработанная специально для миоцитов предсердий человеческого сердца.

3.1. Описание модели

Проводимость клеток сердца зависит от их ориентации, и в наиболее общем случае тензор проводимости является анизотропным. Устройство сердечных клеток может быть смоделирована, как последовательность мышечных прослоек, располагающихся от эндокарда до эпикарда [28, 29]. В любой точке $\mathbf{x} \in \Omega$ (Ω - рассматриваемая пространственная область), поэтому мы можем определить ортогональную тройку направлений: $\mathbf{a}_l(\mathbf{x})$, $\mathbf{a}_t(\mathbf{x})$, $\mathbf{a}_n(\mathbf{x})$, где направление $\mathbf{a}_l(\mathbf{x})$ – параллельное к направлению волокон, $\mathbf{a}_t(\mathbf{x})$ и $\mathbf{a}_n(\mathbf{x})$ касательное и ортогональное.

Бидоменная модель состоит в представлении сердечной ткани, как суперпозиции двух сред: непрерывной и анизотропной, внутриклеточной и внеклеточной, существующей в каждой точке $\mathbf{x}$ и разделенной мембраной.

Обозначим с помощью $\sigma_l^{i,e}$, $\sigma_t^{i,e}$ и $\sigma_n^{i,e}$ коэффициенты проводимости по направлениям $\mathbf{a}_l$, $\mathbf{a}_t$, $\mathbf{a}_n$. Тензор проводимости будет иметь вид:

$$D_{i,e}(\mathbf{x}) = \sigma_l^{i,e} \mathbf{a}_l(\mathbf{x}) \mathbf{a}_l^T(\mathbf{x}) + \sigma_t^{i,e} \mathbf{a}_t(\mathbf{x}) \mathbf{a}_t^T(\mathbf{x}) + \sigma_n^{i,e} \mathbf{a}_n(\mathbf{x}) \mathbf{a}_n^T(\mathbf{x})$$

Внутриклеточный и внеклеточный электрические потенциалы обозначим как u_i и u_e . Они определяются в бидоменной модели с помощью вырожденной диффузионной реакцией системы параболического типа, в сочетании с системой ОДУ, описывающей ионные воротные переменные w и концентрационные переменные c . Трансмембранный потенциал имеет вид $v = u_i - u_e$. Мембранный ток на единицу объема:

$$I_m = c_m \partial_t v + I_{ion}(v, w, c) \quad (2.1)$$

Обозначим с помощью $\mathbf{J}_i = -D_i \nabla u_i$ и $\mathbf{J}_e = -D_e \nabla u_e$ внутриклеточную и внеклеточную плотности тока соответственно. Для бидоменной модели:

$$\operatorname{div} \mathbf{J}_i = -I_m \quad \operatorname{div} \mathbf{J}_e = I_m - I_e^{app} \quad (2.2)$$

Ионный ток через мембрану в (2.1) зависит от трансмембранного потенциала v , воротной переменной M_w , концентрационной переменной M_c . Используя формализм Ходжкина $I_{ion}(v, w, c) = \sum_{l=1}^L G_l(v) \Phi_l(c) \prod_{j=1}^{M_w} w_j^{p_{jl}} (v - v_l(w))$,

Где $G_k(v)$ – мембранная проводимость, v_k – потенциал Нернста для k -го тока, p_{jk} – целые числа, $\Phi_l(c)$ – функция концентраций, а изменения воротных и концентрационных переменных описываются системой ОДУ:

$$\frac{\partial w}{\partial t} = R(v, w) \quad \frac{\partial c}{\partial t} = S(v, w, c), \quad (2.3)$$

С начальными условиями $w(\mathbf{x}, 0) = w_0(\mathbf{x})$ and $c(\mathbf{x}, 0) = c_0(\mathbf{x})$. В подобных моделях для w_j следует учитывать ограничение $0 < w_j < 1$.

Учитывая уравнения (2.1) и (2.2), получим в итоге систему уравнений, описывающих бидоменную модель:

$$\begin{cases} c_m \partial_t v - \operatorname{div} (D_i \nabla u_i) + I_{ion}(v, w, c) = 0 & \text{in } \Omega \times (0, T) \\ -c_m \partial_t v - \operatorname{div} (D_e \nabla u_e) - I_{ion}(v, w, c) = -I_e^{app} & \text{in } \Omega \times (0, T) \\ \partial_t w - R(v, w) = 0 & \text{in } \Omega \times (0, T) \\ \partial_t c - S(v, w, c) = 0 & \text{in } \Omega \times (0, T) \\ \mathbf{n}^T D_{i,e} \nabla u_{i,e} = 0 & \text{in } \partial\Omega \times (0, T) \\ v(\mathbf{x}, 0) = v_0(\mathbf{x}) \quad w(\mathbf{x}, 0) = w_0(\mathbf{x}) \quad c(\mathbf{x}, 0) = c_0(\mathbf{x}) & \text{in } \Omega. \end{cases} \quad (2.4)$$

Система (2.4) может быть выражена через внутриклеточные и внеклеточные потенциалы. Тогда она примет вид:

$$\begin{cases} -c_m \partial_t v - \operatorname{div} (D_e \nabla u_e) - I_{ion}(v, w, c) = -I_e^{app} & \text{in } \Omega \times (0, T) \\ -\operatorname{div} [(D_i + D_e) \nabla u_e] = \operatorname{div} (D_i \nabla v) - I_e^{app} & \text{in } \Omega \times (0, T) \end{cases} \quad (2.5)$$

3.2. Детальная математическая модель предсердий (CRN)

Модель CRN [30] является одной из самых точных моделей клеток предсердий. Она описывает полный ионный ток в виде следующей суммы:

$$I_{ion} = I_{Na} + I_K + I_{Ca} + I_b + I_p \quad (2.6)$$

Выражение (2.6) учитывает некоторые особенности генерации потенциала действия. I_{Na} – быстрый деполяризующий ток Na^+ , а I_K – полный реполяризующий ток K^+ , который является суммой следующих токов:

$$I_K = I_{K1} + I_{to} + I_{Kur} + I_{Kr} + I_{Ks}, \quad (2.7)$$

где I_{K1} – внутренний ток реполяризации K^+ , играющий важную роль в поздней стадии реполяризации потенциала действия, а также в определении потенциала покоя и сопротивления мембраны; I_{to} – движущийся наружу ток K^+ ; I_{Kur} , I_{Kr} и I_{Ks} – соответственно супербыстрый, быстрый и медленный токи реполяризации.

I_{Ca} – ток Ca^{+} L-типа; I_b – фоновый ток натрия Na^{+} и кальция Ca^{+}

$$I_b = I_{b,Na} + I_{b,Ca}. \quad (2.8)$$

Ток I_p включает в себя действия насосов и ионообменников. Он необходим для создания ионного баланса в состоянии покоя:

$$I_p = I_{NaCa} + I_{NaK} + I_{p,Ca}, \quad (2.9)$$

где I_{NaCa} – натрий-кальциевый насос, I_{NaK} – натрий-калиевый насос, а $I_{p,Ca}$ – кальциевый ионообменник.

Также модель учитывает внутренние концентрации $[Na^+]_i$, $[K^+]_i$ и $[Ca^{2+}]_i$. Однако, не учитываются межклеточные щели. Емкость мембраны принимается равной 100pF, длина и диаметр клеток равными 100 и 16μm соответственно. Обозначая E_X потенциал баланса (покоя) для иона X и g_X его максимальную проводимость, из уравнения Нернста получим выражение для E_X :

$$E_X = \frac{RT}{zF} \log \frac{[X]_e}{[X]_i}, \quad (2.10)$$

где R – газовая постоянная, T – абсолютная температура, F – постоянная Фарадея; $z=1$ для Na^+ и K^+ , $z=2$ для Ca^{2+} , а $[X]_e$ и $[X]_i$ обозначают внешнюю и внутреннюю концентрации иона X .

Ионные токи зависят от напряжения, кроме того, некоторые из них зависят от воротных переменных, активация или деактивация которых регулирует поток ионов через мембрану, в соответствии с фазой потенциала действия. Обобщенная воротная переменная y удовлетворяет следующему обыкновенному дифференциальному уравнению:

$$\frac{dy}{dt} = -\frac{y^\infty - y}{\tau_y}, \quad (2.11)$$

где y^∞ - стационарное состояние воротной переменной в состоянии покоя. Заметим, что уравнение (2.7) удовлетворяет формализму Ходжкина-Хаксли, принимая:

$$y^\infty = \alpha_y(v)\tau_y(v) \quad \tau_y(v) = \frac{1}{\alpha_y(v) + \beta_y(v)}. \quad (2.12)$$

Динамика концентрационных переменных определяется следующими уравнениями:

$$\frac{d[Na^+]_i}{dt} = \frac{-3I_{NaK} - 3I_{NaCa} - I_{b,Na} - I_{Na}}{FV_i} \quad (2.13)$$

$$\frac{d[K^+]_i}{dt} = \frac{2I_{NaK} - I_{K1} - I_{to} - I_{Kur} - I_{Kr} - I_{Ks}}{FV_i} \quad (2.14)$$

$$\frac{d[Ca^{2+}]_i}{dt} = \left[\frac{2I_{NaCa} - I_{p,Ca} - I_{Ca,L} - I_{b,Ca}}{2FV_i} + \frac{V_{up}(I_{up,leak} - I_{up}) + I_{rel}V_{rel}}{V_i} \right] \times \left[1 + \frac{\alpha_i\beta_i}{([Ca^{2+}]_i + \beta_i)^2} + \frac{\gamma_i\delta_i}{([Ca^{2+}]_i + \delta_i)^2} \right]^{-1} \quad (2.15)$$

$$\frac{d[Ca^{2+}]_{up}}{dt} = I_{up} - I_{up,leak} - I_{tr} \frac{V_{rel}}{V_{up}} \quad (2.16)$$

$$\frac{d[Ca^{2+}]_{rel}}{dt} = (I_{tr} - I_{rel}) \left[1 + \frac{\alpha_{rel}\beta_{rel}}{([Ca^{2+}]_{rel} + \beta_{rel})^2} \right]^{-1}, \quad (2.17)$$

где V_i – внутриклеточный объем, V_{up} и V_{rel} – объемы высвобождения и поглощения отсеков саркоплазматического ретикулума (SR), α_i , γ_i , and α_{rel} зависят от общей концентрации тропонина и кальмодулина в миоплазме, а также кальцеквистрина в отсеке высвобождения SR, тогда как β_i , δ_i , и β_{rel} зависят от их постоянных половинного насыщения, соответственно. Все эти три протеина отвечают за сжатие клетки.

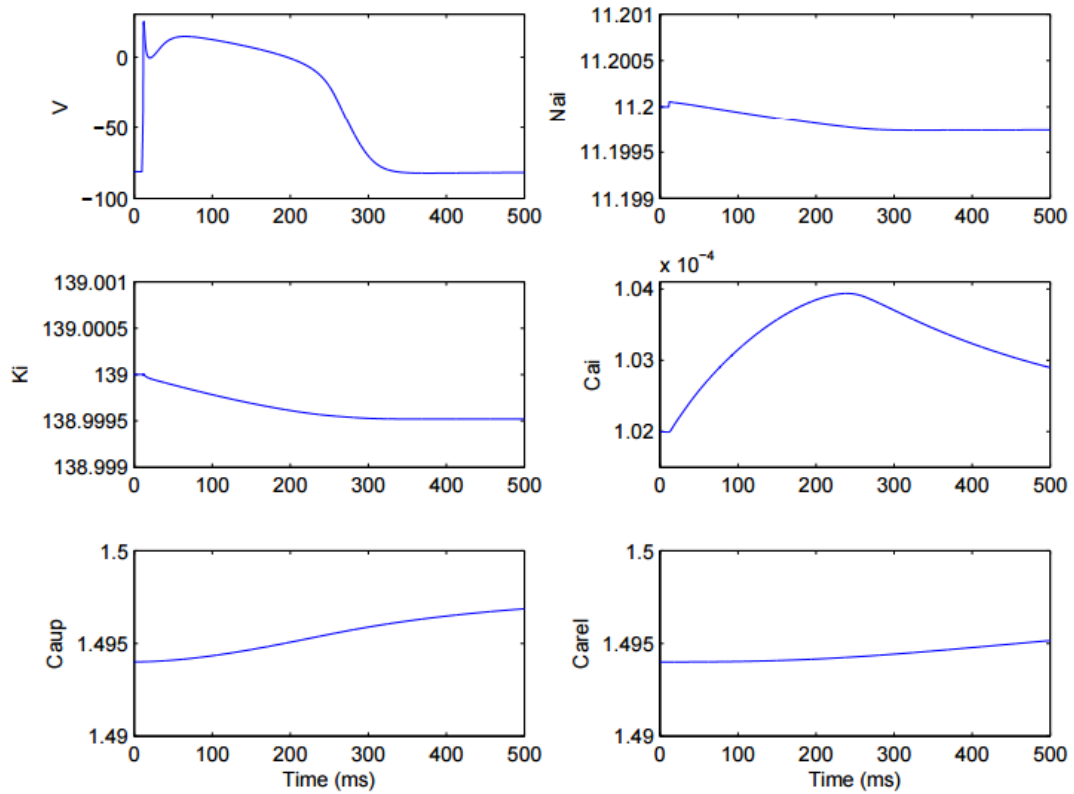


Рисунок 5 – Модель CRN: потенциал и концентрационные переменные.

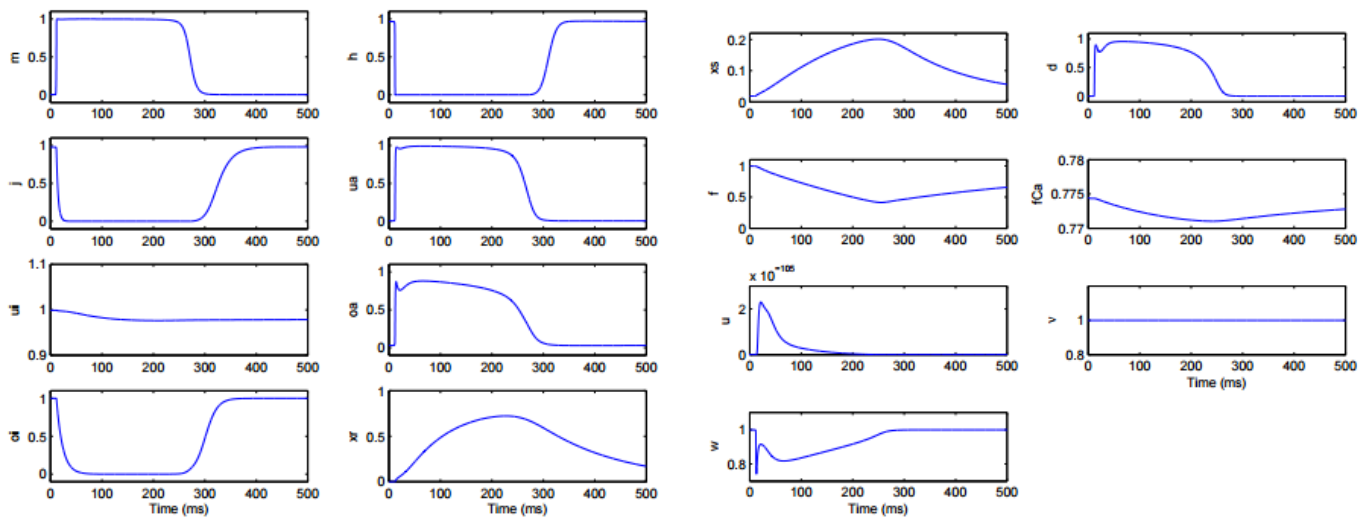


Рисунок 6 – Модель CRN: воротные переменные.

В (2.10) и (2.11) $I_{up,leak}$ – это ток утечки Ca^{2+} , I_{up} – это ток поглощения Ca^{2+} , а I_{rel} – ток высвобождения Ca^{2+} от JSR*. Наконец, в (2.11) и (2.12) I_{tr} – это ток переноса от NSR* к JSR.

В целом, модель состоит из 5 концентрационных и 15 воротных переменных. В таблице 4 представлены воротные переменные, соответствующие каждому току. На рисунках 5 и 6 представлены графики потенциала действия, воротных и концентрационных переменных.

Таблица 4 – Ионные токи и соответствующие им воротные переменные.

Ток	Воротные переменные	Ток	Воротные переменные
I_{Na}	$m \ h \ j$	I_{Ks}	x_s
I_{to}	$o_a \ o_i$	$I_{Ca,L}$	$d \ f \ f_{Ca}$
I_{Kur}	$u_a \ u_i$	I_{rel}	$u \ v \ w$
I_{Kr}	x_r		

4. Программная реализация модели

4.1. Описание программной среды

Система MATLAB (сокращение от MATrix LABoratory - МАТричная ЛАБоратория) разработана фирмой The MathWorks, Inc. (США, г.Нейтик, шт. Массачусетс) и является интерактивной системой для выполнения инженерных и научных расчетов, которая ориентирована на работу с массивами данных. Система использует математический сопроцессор и допускает обращения к программам, написанным на языках Fortran, C и C++.

Наиболее известные области применения системы MATLAB:

- математика и вычисления;
- разработка алгоритмов;
- вычислительный эксперимент, имитационное моделирование;
- анализ данных, исследование и визуализация результатов;
- научная и инженерная графика;
- разработка приложений, включая графический интерфейс пользователя.

MATLAB - это интерактивная система, основным объектом которой является массив, для которого не требуется указывать размерность явно. Это позволяет решать многие вычислительные задачи, связанные с векторно-матричными формулировками, существенно сокращая время, необходимое для программирования на скалярных языках типа Fortran или C. Будучи ориентированной на работу с реальными данными, эта система выполняет все вычисления в арифметике с плавающей точкой, в отличие от систем компьютерной алгебры REDUCE, MACSYMA, DERIVE, Maple, Mathematica, Theorist, где преобладает целочисленное представление и символьная обработка данных.

Система MATLAB - это одновременно и операционная среда и язык программирования. Одна из наиболее сильных сторон системы состоит в том, что на языке MATLAB могут быть написаны программы для многократного использования. Пользователь может сам написать специализированные функции и программы, которые оформляются в виде М-файлов. По мере увеличения

количества созданных программ возникают проблемы их классификации и тогда можно попытаться собрать родственные функции в специальные папки. Это приводит к концепции пакетов прикладных программ (Application Toolboxes или просто Toolboxes), которые представляют собой коллекции М-файлов для решения определенной задачи или проблемы.

В действительности Toolboxes - это нечто большее, чем просто набор полезных функций; часто это результат работы многих исследователей по всему миру, которые объединяются в группы по самым различным интересам, начиная от нейтронных сетей, дифференциальных уравнений в частных производных, сплайн-аппроксимации, статистики и размытых множеств до проектирования робастных систем управления, теории сигналов, идентификации, а также моделирования линейных и нелинейных динамических систем с помощью исключительно эффективного пакета SIMULINK. Именно поэтому пакеты прикладных программ MATLAB Application Toolboxes, входящие в состав семейства продуктов MATLAB, позволяют находиться на уровне самых современных мировых достижений в разных областях науки и техники.

4.2. Описание алгоритма

Алгоритм решения задачи может быть представлен в виде следующей структурной схемы (рис. 5):

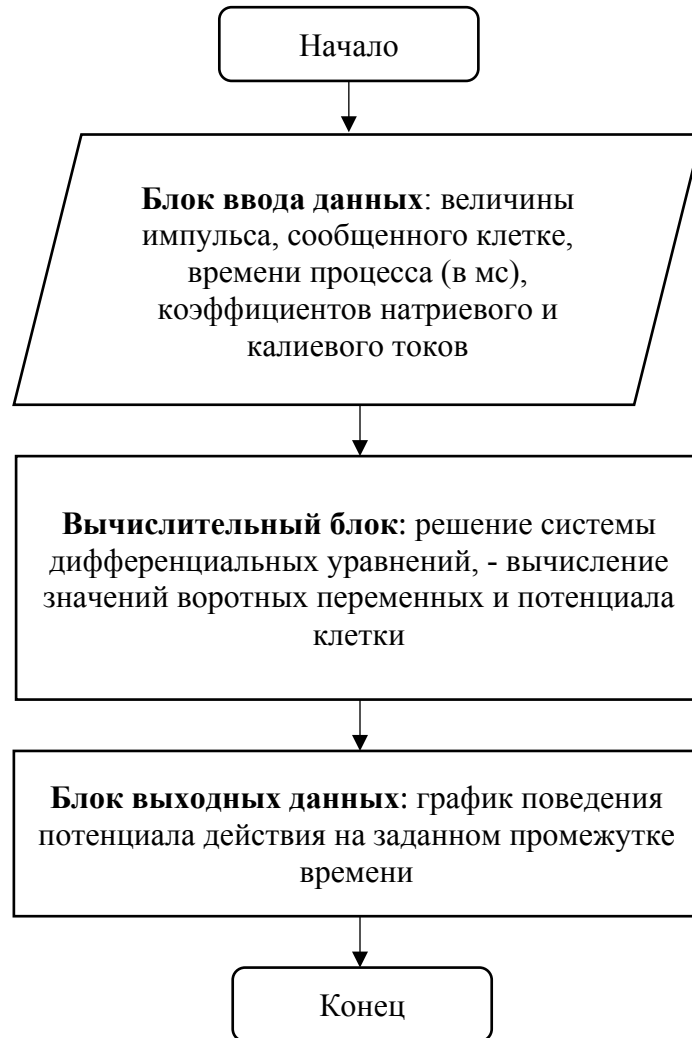


Рисунок 7 – Структурная схема алгоритма

6. Результаты моделирования

На рисунках 8 и 9 изображены двухмерные графики трансмембранного потенциала и трехмерный график распространения потенциала действия по сфере, соответственно.

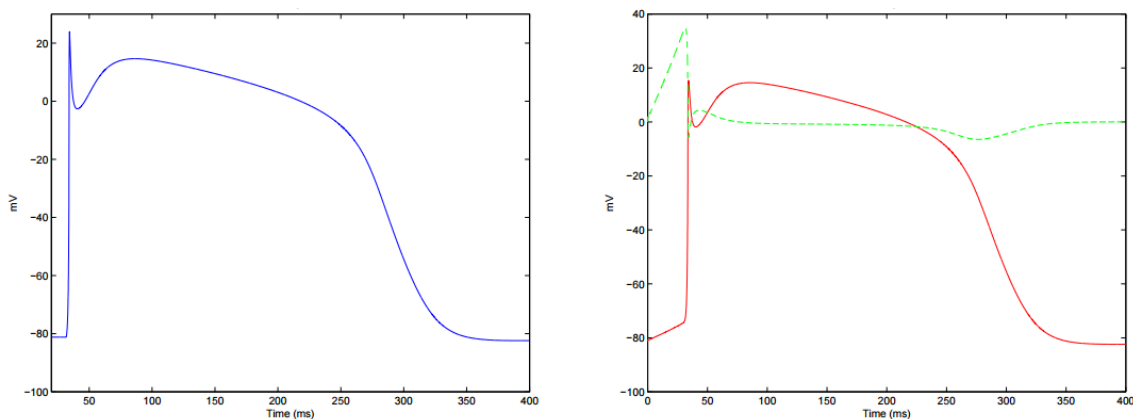


Рисунок 8 – Бидоменная модель CRN: трансмембранный потенциал v (слева), внутренний u_i (непрерывная линия) и внешний u_e (пунктирная линия) потенциалы.

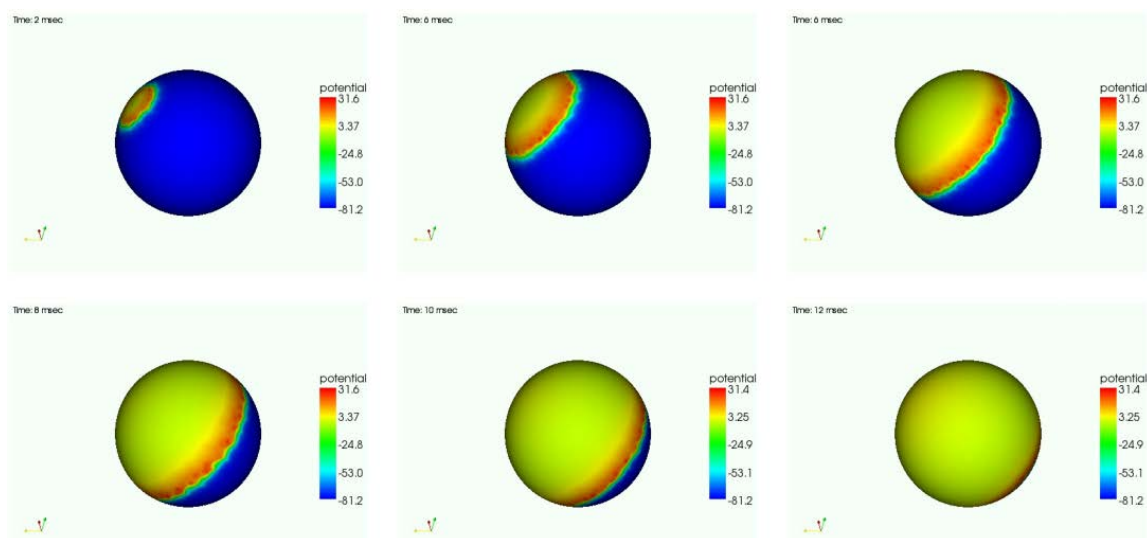


Рисунок 9 – Бидоменная модель CRN: распространение волнового фронта по сфере.

На основе данных, полученных в результате моделирования, мы можем сделать выводы, что:

- 1) Модель адекватна, так как рисунок 8 и изображение эталонного потенциала действия (из 1 главы) имеют качественное сходство, т.е. описывают один и тот же процесс;
- 2) Трехмерная модель, изображенная на рисунке 9 так же адекватна, ибо динамика данного (смоделированного) процесса соответствует поведению потенциала действия в реальном предсердии.

7. Финансовый менеджмент, ресурсоэффективность

Введение

При осуществлении любой проектной и научно-исследовательской деятельность большую роль экономическое обоснование работ. Понятие «экономическое обоснование работ» включает в себя: определение потенциальных потребителей и сегмента рынка, сравнительный анализ предлагаемого решения по отношению к конкурентам, определение себестоимости разработки. Себестоимость проекта содержит в себе следующие статьи затрат: основная и дополнительная заработная плата участников проекта, затраты на необходимое оборудование и его амортизацию и прочие накладные расходы. Таким образом, происходит формирование бюджета научно - исследовательского проекта, в соответствии с календарным планом - графиком работ.

Данный раздел является обязательной частью данной работы, представляющий собой детальный анализ экономической эффективности проекта. Научно-исследовательская работа представляет собой проектирование и разработку программно-алгоритмических средств для моделирования и оценки электрической активности сердца.

Оценка коммерческого потенциала и перспективности проведения научных исследований с позиции ресурсоэффективности и ресурсосбережения

Анализ конкурентных технических решений

Таблица 5 – Оценочная карта для сравнения конкурентных технических решений (разработок)

Критерии оценки	Вес критерия	Баллы			Конкурентоспособность		
		Б _ф	Б _{к1}	Б _{к2}	К _ф	К _{к1}	К _{к2}
1	2	3	4	5	6	7	8
Технические критерии оценки ресурсоэффективности							
Интерфейс пользователя	0,1	5	3	5	0,5	0,3	0,5
Сопроводительная документация	0,07	5	5	5	0,35	0,3	0,35
Совместимость с другими программами	0,04	5	5	4	0,2	0,2	0,16
Простота ввода в эксплуатацию	0,1	4	4	4	0,4	0,4	0,4
Возможности настройки программы по определенным параметрам	0,05	5	4	5	0,25	0,2	0,25
Аппаратная независимость, открытость системы	0,06	3	2	2	0,16	0,12	0,12
Язык написания, сложность сопровождения	0,1	5	4	5	0,5	0,4	0,5
Степень соответствия современным требованиям в области использования	0,1	5	5	5	0,5	0,5	0,5
Экономические критерии оценки эффективности							
Конкурентоспособность разработки	0,1	5	5	5	0,5	0,5	0,5
Цена	0,08	5	4	4	0,4	0,32	0,32
Предполагаемый срок эксплуатации	0,1	5	5	4	0,5	0,5	0,4
Финансирование научной разработки	0,1	4	3	4	0,4	0,3	0,4
Итого	1				4,66	4,04	4,4

Вывод: Анализ конкурентоспособности, представленный в таблице 1, показал, что технические и экономические показатели оценки ресурсоэффективности нашей разработки опережают показатели конкурентов.

Планирование научно-исследовательских работ

Структура работ в рамках научного исследования

Таблица 6 – Перечень этапов, работ и распределение исполнителей

Основные этапы	№ раб	Содержание работ	Должность исполнителя
Разработка технического задания	1	Согласование, утверждение и принятие технического задания	Руководитель
<i>Проведение ОКР</i>			
Разработка и утверждение технического проекта	2	Определение логики информационной системы.	Лаборант
	3	Установление подробного плана и сроков разработки информационной системы	Руководитель
	4	Утверждение технического проекта	Руководитель
Разработка ИС, программной документации, испытание ИС	5	Программирование, отладка проекта на локальной машине	Лаборант
	6	Разработка графического интерфейса	Лаборант
	7	Разработка, выбор пакета тестов информационной системы, проведение комплекса внутри - и межмодульных тестов	Лаборант
	8	Ограниченное развертывание ИС в сети, поиск и устранение сетевых ошибок	Лаборант, руководитель
	9	Доработка проекта, устранение выявленных ошибок и уязвимостей	Лаборант
Внедрение ИС	10	Полноценное развертывание ИС в сети.	Лаборант, руководитель
	11	Оформление и утверждение акта сдачи-приемки системы	Руководитель
Оформление отчета по НИР (комплекта документации по ОКР)	12	Составление эксплуатационно-технической документации	Руководитель

Определение трудоемкости выполнения работ

Таблица 7 – Временные показатели проведения научного исследования

Название работы	Трудоемкость									Длительность работ в рабочих днях T_{pi}			Длительность работ в календарных днях T_{ki}		
	tmin			tmax			тожд			Исп.1	Исп.2	Исп.3	Исп.1	Исп.2	Исп.3
	Исп.1	Исп.2	Исп.3	Исп.1	Исп.2	Исп.3	Исп.1	Исп.2	Исп.3						
Согласование, утверждение и принятие технического задания (Руководитель)	2	2	3	4	5	5	3	3	4	3	3	4	4	5	6
Определение логики информационной системы. (Лаборант)	3	4	3	6	7	7	4	5	5	4	5	5	6	8	7
Установление подробного плана и сроков разработки ИС (Руководитель)	5	5	5	9	9	8	7	7	6	7	7	6	10	10	9
Утверждение технического проекта (Руководитель)	1	2	1	2	3	3	1	2	2	1	2	2	2	4	3
Разработка графического интерфейса (Лаборант)	3	6	4	7	8	8	5	7	6	5	7	6	7	10	8
Программирование, отладка проекта на локальной машине (Лаборант)	23	25	25	30	35	30	26	29	27	26	29	27	38	43	40
Ограниченное развертывание ИС в сети, поиск и устранение сетевых ошибок (Лаборант)	3	4	4	5	6	7	4	5	5	4	5	5	6	7	8
Проведение комплекса внутри - и межмодульных тестов (Л+Р)	3	4	3	7	8	9	5	6	5	5	6	5	7	8	8
Доработка проекта, устранение выявленных ошибок и уязвимостей (Лаборант)	10	9	10	20	20	25	14	13	16	14	13	16	21	20	23
Полноценное развертывание ИС в сети. (Л+Р)	5	6	6	9	10	12	7	8	8	7	8	8	10	11	12
Оформление и утверждение акта сдачи-приемки системы (Руководитель)	1	2	2	2	3	4	1	2	3	1	2	3	2	4	4
Составление эксплуатационно- технической документации (Руководитель)	2	3	3	3	4	4	2	3	3	2	3	3	4	5	5

Таблица 8 – Продолжительности работ для исполнителей

	Длительность работ в рабочих днях		Длительность работ в календарных днях	
	Руководитель	Студент	Руководитель	Студент
Исполнитель 1	26	68	38	99
Исполнитель 2	31	81	46	118
Исполнитель 3	32	77	47	113

Таблица 9 – Календарный план-график проведения НИОКР

Разработка графика проведения научного исследования

№	Вид работ	Исп олни тели	T_{ki} , кал. дн.	Продолжительность выполнения работ																			
				февр.				март				апр.				май				июнь			
				1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4
1	Соглас-е и утверждение ТЗ	Р	4																				
2	Определение логики ИС	Л	6																				
3	Установление плана и сроков разработки	Р	10																				
4	Утверждение технического проекта	Р	2																				
6	Разработка GUI	Л	7																				
7	Программиро вание, отладка проекта на локальной машине	Л	44																				
8	Проведение комплекса тестирования	Л	6																				
9	Ограниченное развертывани е ИС в сети	Л+Р	7																				
10	Устранение выявленных ошибок и уязвимостей	Л	21																				

11	Полноценное развертывание ИС в сети	Л+Р	10																		
12	Оформление и утверждение акта сдачи-приемки системы	Р	2																		
13	Оформление отчета по НИР	Р	4																		
	-лаборант	-руководь																			

Бюджет научно-технического исследования (НТИ)

Расчет материальных затрат НТИ

Таблица 10 – Материальные затраты

Наименование	Единица измерения	Количество			Цена за ед.,			Затраты на материалы, (Зм), руб.		
					руб.					
		Ис п. 1	Ис п. 2	Ис п. 3	Исп.1	Исп.2	Исп.3	Исп.1	Исп.2	Исп.3
Компьютер	шт.	2	2	2	41300	42500	41999	82600	85000	83998
МФУ		1	1	1	8550	8000	7520	8550	8000	7520
Монитор		4	4	4	7 690	8200	8500	30760	32800	34000
Итого								121910	125800	125518

Расчет амортизационных отчислений

Таблица 11 – Величина амортизационных отчислений

Наименование	Количество			Средств, руб.			Т.п.п.			На, %			А в мес., руб.			А за период, руб.		
	Исп.1	Исп.2	Исп.3	Исп.1	Исп.2	Исп.3	Исп.1	Исп.2	Исп.3	Исп.1	Исп.2	Исп.3	Исп.1	Исп.2	Исп.3	Исп.1	Исп.2	Исп.3
Компьютер	2	2	2	82600	85000	83998	730			0,137			113,15	116,44	115,07	452,60	465,75	460,26
Всего															452,60	465,75	460,26	

Основная заработная плата исполнителей темы

Таблица 12 – Расчёт основной заработной платы

Исполнитель	Оклад, руб.	Средняя заработная плата, руб./дн.	Трудоемкость,			Основная заработная плата, руб.		
			раб. дн.			Исп. 1	Исп. 2	Исп. 3
			Исп. 1	Исп. 2	Исп. 3			
Руководитель	23264,86	2432,24	26	31	32	82209,56	98019,09	101180,99
Лаборант	6976,22	729,33	68	81	77	64472,96	76798,67	73006,14
ИТОГО						146682,51	174817,75	174187,13

Дополнительная заработная плата исполнителей темы

Таблица 13 – Расчет дополнительной заработной платы

Исполнитель ь	Основная заработная плата, руб.			Коэффициент дополнительн ой заработной платы	Дополнительная заработная плата, руб.		
	Исп. 1	Исп. 2	Исп. 3		Исп. 1	Исп. 2	Исп. 3
Руководител ь	82209,5 6	98019,0 9	101180,9 9	0,15	12331,4 3	14702,8 6	15177,1 5
Лаборант	64472,9 6	76798,6 7	73006,14		9670,94	11519,8 0	10950,9 2
ИТОГО					22002,3 8	26222,6 6	26128,0 7

Отчисления во внебюджетные фонды (страховые отчисления)

Таблица 14 – Отчисления во внебюджетные фонды

Исполнитель	Основная заработная плата, руб.			Дополнительная заработная плата, руб.		
	Исп.1	Исп.2	Исп.3	Исп.1	Исп.2	Исп.3
Руководитель	82209,56	98019,09	101180,99	12331,43	14702,86	15177,15
Лаборант	64472,96	76798,67	73006,14	9670,94	11519,80	10950,92
Коэффициент отчислений во внебюджетные фонды	0,30					
Итого						
Исп.1	50605,47					
Исп.2	60312,13					
Исп.3	60094,56					

Накладные расходы

Накладные расходы учитывают прочие затраты организации, не попавшие в предыдущие статьи расходов: печать и ксерокопирование материалов исследования, оплата услуг связи, электроэнергии, почтовые и телеграфные расходы, размножение материалов и т.д. Их величина определяется по следующей формуле:

$$\text{Исп.1: } Z_{\text{накл}} = (121910,00 + 452,60 + 122362,60 + 22002,38 + 50605,47) * 50\% = 158666,52$$

$$\text{Исп.2: } Z_{\text{накл}} = (125800 + 465,75 + 126265,75 + 26222,66 + 60312,13) * 50\% = 169533,15$$

$$\text{Исп.3: } Z_{\text{накл}} = (125518 + 460,26 + 125978,26 + 26128,07 + 60094,56) * 50\% = 169089,58$$

где $k_{\text{нр}}$ – коэффициент, учитывающий накладные расходы.

Формирование бюджета затрат научно-исследовательского проекта

Рассчитанная величина затрат научно-исследовательской работы (темы) является основой для формирования бюджета затрат проекта, который при формировании договора с заказчиком защищается научной организацией в качестве нижнего предела затрат на разработку научно-технической продукции.

Определение бюджета затрат на научно-исследовательский проект по каждому варианту исполнения приведен в табл. 10.

Таблица 15 – Расчет бюджета затрат НТИ

Статьи расходов	Исп.1	Исп.2	Исп.3
Материальные затраты	121910,00	125800,00	125518,00
Амортизационные отчисления	452,60	465,75	460,26
Основная заработная плата	122362,60	126265,75	125978,26
Дополнительная заработная плата	22002,38	26222,66	26128,07
Отчисления во внебюджетные фонды	50605,47	60312,13	60094,56
Накладные расходы	158666,52	169533,15	169089,58
Бюджет затрат НТИ	475999,57	508599,44	507268,74

Вывод: Основываясь на данных, полученных в предыдущих пунктах, был рассчитан бюджет затрат научно-исследовательской работы для трех исполнителей. Наиболее низким по себестоимости оказался проект первого исполнителя, затраты на его полную реализацию составляют 475999,57 рублей.

Определение ресурсной (ресурсосберегающей), финансовой, бюджетной, социальной и экономической эффективности исследования

Интегральный показатель финансовой эффективности определяется по формул:

$$I_{\text{финр}}^{\text{исп.}i} = \frac{\Phi_{pi}}{\Phi_{\text{max}}},$$

где $I_{\text{финр}}^{\text{исп.}i}$ – интегральный финансовый показатель разработки;

Φ_{pi} – стоимость i -го варианта исполнения;

Φ_{max} – максимальная стоимость исполнения научно-исследовательского проекта.

Расчет:

$$I_{\text{финр}}^{\text{исп.}1} = \frac{475999,57}{508599,44} = 0,94$$

$$I_{\text{финр}}^{\text{исп.}2} = \frac{508599,44}{508599,44} = 1,00$$

$$I_{\text{финр}}^{\text{исп.}3} = \frac{507268,74}{508599,44} = 0,99$$

Интегральный показатель ресурсоэффективности

Таблица 16 – Сравнительная оценка характеристик вариантов исполнения проекта

Объект исследования Критерии	Весовой коэффициент параметра	Исп. 1	Исп. 2	Исп. 3
Интерфейс пользователя	0,15	5	3	5
Сопроводительная документация	0,1	5	5	5
Совместимость с другими программами	0,05	5	5	4
Простота ввода в эксплуатацию	0,2	4	4	4

Возможности настройки программы по определенным параметрам	0,05	5	4	5
Аппаратная независимость, открытость системы	0,1	3	2	2
Язык написания, сложность сопровождения	0,2	5	4	5
Степень соответствия современным требованиям в области использования	0,15	5	5	5
ИТОГО	1			

$$I_{p-исп1} = 5*0,15 + 5*0,1 + 5*0,05 + 4*0,2 + 5*0,05 + 3*0,1 + 5*0,2 + 5*0,15 = 4,60;$$

$$I_{p-исп2} = 3*0,15 + 5*0,1 + 5*0,05 + 4*0,2 + 4*0,05 + 2*0,1 + 4*0,2 + 5*0,15 = 3,95;$$

$$I_{p-исп3} = 5*0,15 + 5*0,1 + 4*0,05 + 4*0,2 + 5*0,05 + 2*0,1 + 5*0,2 + 5*0,15 = 4,45.$$

Интегральный показатель эффективности вариантов исполнения разработки

$$I_{исп.1} = \frac{I_{p-исп1}}{I_{финр.1}} = \frac{4,60}{0,94} = 4,92;$$

$$I_{исп.2} = \frac{I_{p-исп2}}{I_{финр.2}} = \frac{3,95}{1,00} = 3,95;$$

$$I_{исп.3} = \frac{I_{p-исп3}}{I_{финр.3}} = \frac{4,45}{0,99} = 4,46.$$

Сравнительная эффективность проекта ($\mathcal{E}_{ср}$):

$$\mathcal{E}_{ср1} = \frac{I_{исп.1}}{I_{исп.2}} = \frac{4,92}{3,95} = 1,24$$

$$\mathcal{E}_{ср2} = \frac{I_{исп.2}}{I_{исп.1}} = \frac{3,95}{4,92} = 0,80$$

$$\mathcal{E}_{ср3} = \frac{I_{исп.3}}{I_{исп.1}} = \frac{4,46}{4,92} = 0,91$$

Таблица 17 – Сравнительная эффективность разработки

№ п/п	Показатели	Исп.1	Исп.2	Исп.3
1	Интегральный финансовый показатель разработки	0,94	1,00	0,99
2	Интегральный показатель ресурсоэффективности разработки	4,60	3,95	4,45
3	Интегральный показатель эффективности	4,92	3,95	4,46
4	Сравнительная эффективность вариантов исполнения	1,24	0,80	0,91

Вывод: Сравнение значений интегральных показателей эффективности позволило выбрать наиболее эффективный вариант решения проекта. С позиций технической и финансовой ресурсоэффективности мы можем сделать выводы о том, что научно – техническое решение, представленное первым исполнителем, является более предпочтительным.

8. Социальная ответственность

Введение

При осуществлении любой проектной и научно-исследовательской деятельность большую роль играет обеспечение безопасности охраны труда и окружающей среды. Понятие «социальная ответственность» включает в себя: состояние рабочего помещения и места, режим трудовой деятельности и обеспечение мероприятий по защите трудящихся в чрезвычайных ситуациях. Все, выше перечисленные, аспекты регламентируются рядом соответствующих документов. В соответствии с международным стандартом IC CSR-26000-2011 «Социальная ответственность организации», под понятием «социальной ответственности» подразумевают ответственность организации за воздействие внедряемых ею решений на общество и окружающую среду. Целью данного стандарта является соблюдение требований к безопасности труда и охране окружающей среды. На основе данного стандарта написана данная часть работы.

Данный раздел является обязательной частью данной работы, представляющей анализ вредных и опасных факторов производства, а также методы их предупреждения, организации мероприятий защиты в чрезвычайных ситуациях. Научно-исследовательская работа представляет собой компьютерное моделирование в среде Matlab, а также предполагает долговременную работу с ПК. Поэтому важным критерием безопасности является организация рабочего места и режима трудовой деятельности.

1. Производственная безопасность

В таблице 18 представлены основные виды работ, которые могут привести к воздействию опасных и вредных факторов.

Таблица 18 – Основные элементы производственного процесса, формирующие опасные и вредные факторы рабочего места разработчика

Наименование видов работ	Факторы (по ГОСТ 12.0.003 - 74) [31]		Нормативные документы
	Вредные	Опасные	
Работа за персональным компьютером в офисном помещении	1) Недостаточная освещенность рабочей зоны; 2) отсутствие или недостаток естественного света; 3) повышенный уровень шума; 4) повышенный уровень электромагнитных излучений; 5) повышенная напряжённость электрического поля; 6) повышенная или пониженная влажность воздуха;	1) Повышенный уровень статического электричества; 2) пожароопасность.	1) Шум. Общие требования безопасности устанавливаются ГОСТ 12.1.003–83 ССБТ [32]. 2) Показатели микроклимата устанавливаются СанПиН 2.2.2.548-96 [33]. 3) Нормы освещения устанавливаются СанПиН 2.2.1/2.1.1.1278–03 [34]. 4) Допустимые уровни напряженности электростатических полей устанавливается ГОСТ 12.1.045–84 ССБТ [35]. 5) ГОСТ 12.1.004-91 ССБТ. Пожарная безопасность. Общие требования [37]. 6) Электробезопасность устанавливается по ГОСТ 12.1.038–82 ССБТ [36].

1.1. Недостаточная освещённость рабочей зоны; отсутствие или недостаток естественного света

Освещение рабочего места специалиста складывается из естественного и искусственного освещения. Естественное освещение достигается установкой оконных проемов с коэффициентом естественного освещения КЕО не ниже 1,2% в зонах с устойчивым снежным покровом и не ниже 1,5% на остальной территории. Световой поток из оконного проема должен падать на рабочее место оператора с левой стороны. [34]

Работа за ПК относится к зрительным работам высокой точности для любого типа помещений [34]. Столбцы таблицы 2 содержат следующие сведения:

- 1 – характеристика зрительных работ;
- 2 – наименьший или эквивалентный размер объекта различения, мм;
- 3 – разряд зрительной работы;
- 4 – подразряд зрительной работы;
- 5 – относительная продолжительность зрительной работы, %;
- 6 – освещенность на рабочей поверхности от системы общего искусственного освещения, лк;
- 7 – цилиндрическая освещенность, лк;
- 8 – показатель дискомфорта;
- 9 – коэффициент пульсации освещенности, %;
- 10 – КЕО при верхнем освещении, %;
- 11 – КЕО при боковом освещении, %.

Таблица 19 – Нормирование освещённости для работы за ПК ПО САНПИН 2.2.2/2.4.1340–03 [39]

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
Высокой точности	От 0,3	Б	1	Более 70	300	100	40	15	3,0	1,0
	От 0,5		2	Менее 70	200	75	60	20	2,5	0,7

Искусственное освещение в помещениях эксплуатации компьютеров должно осуществляться системой общего равномерного освещения. [39]

Искусственное освещение выполняется посредством электрических источников света двух видов: ламп накаливания и люминесцентных ламп.

Требования к освещению на рабочих местах, оборудованных ПК представлены в таблице 3.

Таблица 20 – Требования к освещению на рабочих местах, оборудованных ПК ПО САНПИН 2.2.1/2.1.1.1278–03 [34]

Освещенность на рабочем столе	300-500 лк
Освещенность на экране ПК	не выше 300 лк
Блики на экране	не выше 40 кд/м ²
Прямая блескость источника света	200 кд/м ²
Показатель ослеплённости	не более 20

Показатель дискомфорта	не более 15
Отношение яркости:	
– между рабочими поверхностями	3:1–5:1
– между поверхностями стен и оборудования	10:1
Коэффициент пульсации:	не более 5%

Рассмотрим офисное помещение, в котором производились работы, с размерами: длина $A = 5$ м, ширина $B = 7$ м, высота $H = 4$ м. Всего имеется шесть светильников, по 4 лампы в каждом. Фактическая освещенность рассчитывается по следующей формуле:

$$E_{\phi} = \frac{N \cdot n \cdot \Phi_{ст} \cdot y}{S \cdot K \cdot z}, \quad (1)$$

где N – число светильников, шт; n – число ламп в светильнике, шт; $\Phi_{ст}$ – световой поток люминесцентной лампы, Лм (при мощности 11Вт – 750лм); y – коэффициент использования светового потока (для исследуемого помещения – 0.8); S – площадь помещения, $м^2$; K – коэффициент запаса (помещения с малым выделением пыли – 1,5); z – коэффициент неравномерного освещения (для люминесцентных ламп – 1,1).

Получаем

$$E_{\phi} = \frac{6 \cdot 4 \cdot 750 \cdot 0.8}{35 \cdot 1.5 \cdot 1.1} = 249 \text{ (Лк)}.$$

Отличие от нормированного уровня

$$\Delta E = \frac{E_{\phi} - E_{норм}}{E_{норм}} \cdot 100\%,$$

$$\Delta E = \frac{249 - 300}{300} \cdot 100\% = 17\%.$$

В результате получаем $-10\% \leq 17\% \leq +20\%$. Полученное значение попадает в необходимый интервал, значит, нормы освещенности в рабочем помещении соблюдаются.

1.2. Повышенный уровень шума

При выполнении работ, описанных выше, специалист может оказаться под шумовым воздействием со стороны оборудования, находящегося в рабочем

помещении: персональные компьютеры, печатающие устройства, оборудование поддержки микроклимата (кондиционеры, вентиляция) и прочее.

Работы, выполняемые специалистом, оцениваются как научная деятельность, конструирование и проектирование, программирование, следовательно, согласно СН2.2.4/2.1.8.562-96 эквивалентный уровень шума в рабочем помещении не должен превышать 50дБА.

Таблица 21 – Эквивалентные уровни звука для проектно-конструкторских бюро, лабораторий для теоретических работ ПО ГОСТ 12.1.003–83 [32]

Вид трудовой деятельности, рабочее место	Эквивалентные уровни шума, дБА
Творческая деятельность, руководящая работа с повышенными требованиями, научная деятельность, конструирование и проектирование, программирование, преподавание и обучение, врачебная деятельность. Рабочие места в помещениях дирекции, проектно-конструкторских бюро, расчетчиков, программистов вычислительных машин, в лабораториях для теоретических работ и обработки данных, приема больных в здравпунктах	50

Наиболее эффективная защита от производственного шума создается с помощью специальных архитектурно-строительных решений на этапе проектирования здания, планировки офиса и рабочих мест в нём.

В качестве дополнительных мер по защите от шума можно применять различные звукоизолирующие кожухи, акустические экраны, звукопоглощающие отделочные материалы. На рисунке 10 показан пример использования акустических экранов в вычислительных центрах [32].

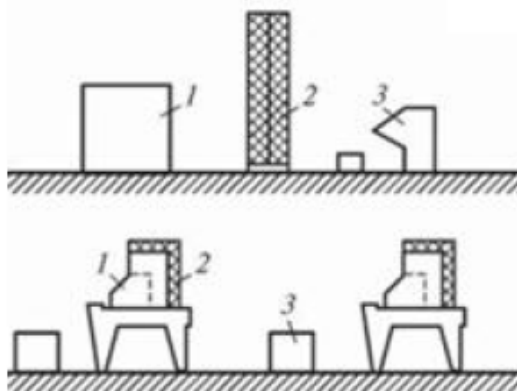


Рисунок 10 – Пример защиты от производственного шума в вычислительных центрах (1 – шумное оборудование, 2 – защитный экран, 3 – рабочее место)

1.3. Повышенный уровень электромагнитных излучений; повышенная напряжённость электрического поля

Источником электромагнитного поля и электромагнитных излучений на рабочем месте является компьютер, в частности экран монитора компьютера. Электромагнитное поле, создаваемое ПК, имеет сложный спектральный состав в диапазоне частот от 0 Гц до 1000 МГц, и в том числе мощность экспозиционной дозы мягкого рентгеновского излучения в любой точке на расстоянии 0,05 м от экрана при любых положениях ПК не должна превышать 100 мкР/час [34].

Время работы на персональном компьютере по санитарным нормам не должно превышать 4 часа.

Допустимые значения параметров неионизирующих электромагнитных излучений от монитора компьютера представлены в таблице 22.

Таблица 22 – Допустимые значения параметров неионизирующих электромагнитных излучений ПО ГОСТ 12.1.045–84 [35]

Наименование параметра	Допустимые значения
Напряженность электрической составляющей электромагнитного поля на расстоянии 50см от поверхности видеомонитора	10 В/м
Напряженность магнитной составляющей электромагнитного поля на расстоянии 50см от поверхности видеомонитора	0,3 А/м
Напряженность электростатического поля не должна превышать: – для взрослых пользователей – для детей дошкольных учреждений и учащихся средних специальных и высших учебных заведений	20 кВ/м 15 кВ/м

Предельно-допустимые нормы ЭМП представлены в таблице 23.

Таблица 23 – Предельно допустимые нормы ЭМП ПО ГОСТ 12.1.045–84 [35]

Напряжённость электрического поля	
в диапазоне частот 5 Гц–2 кГц	25 В/м
в диапазоне частот 2 кГц–400 кГц	2,5 В/м
Плотность магнитного потока	
в диапазоне частот 5 Гц–2 кГц	250 нТл
в диапазоне частот 2 кГц–400 кГц	25 нТл

Ряд мероприятий, позволяющих уменьшить влияние вредных факторов на работника при работе за ПК: каждый час необходимо делать перерыв, для

выполнения гимнастики для глаз, а также выполнять несколько упражнений на расслабление, которые могут уменьшить напряжение, накапливающееся в мышцах при длительной работе за компьютером.

Основные способы защиты от статического электричества следующие: заземление оборудования, увлажнение окружающего воздуха. Также целесообразно применение полов из антистатического материала [35].

1.4. Повышенная или пониженная влажность воздуха

Влажность напрямую связана с микроклиматом, поэтому, при рассмотрении данного раздела, воспользуемся СанПиН 2.2.2.548-96 для определения оптимальных значений в зависимости от периода года и интенсивности энергозатрат.

Таблица 24 – Оптимальные величины показателей микроклимата на рабочих местах производственных помещений ПО САНПИН 2.2.2.548-96 [33]

Период года	Категория работ по уровню энергозатрат, Вт	Температура воздуха, °С	Относительная влажность воздуха, %	Скорость движения воздуха, м/с
Холодный	Ia (до 139)	22-24	40-60	0,1
Тёплый	Ia (до 139)	23-25		0,1

Выполняемые работы по интенсивности энергозатрат попадают в категорию Ia, так как выполняются сидя и без значительных физических напряжений.

Таким образом, оптимальными нужно считать параметры микроклимата, соответствующие категории Ia в таблице 24.

Для поддержания оптимальных параметров микроклимата необходимо применять системы отопления, вентиляции и кондиционирования, увлажнители воздуха. Кроме упомянутых средств защиты, согласно СанПиН 2.2.2/2.4.1340-03, в рабочих помещениях с ПЭВМ необходимо ежедневно проводить влажную уборку и каждый час проветривать помещение.

1.5. Электрический ток (источник: ПК)

Токи статического электричества, наведенные в процессе работы компьютера на корпусах монитора, системного блока, клавиатуры, а также при работе за паяльной станцией, могут приводить к разрядам при прикосновении к этим элементам. Такие разряды опасности для человека не представляют, но могут привести к выходу из строя вышеописанного оборудования [36].

На рабочем месте пользователя размещены дисплей, клавиатура и системный блок. Использование паяльной станции со всеми необходимыми принадлежностями предполагается отдельно, когда на рабочем месте могут присутствовать все элементы ПК, но они находятся на расстоянии не менее вытянутой руки сидящего работника.

Перед началом работы следует убедиться в отсутствии свешивающихся со стола или висящих под столом проводов электропитания, в целостности вилки и провода электропитания, в отсутствии видимых повреждений аппаратуры и рабочей мебели, в отсутствии повреждений и наличии заземления приэкранного фильтра [36].

Методы защиты от воздействия статического электричества:

- влажная уборка, чтобы уменьшить количество пылинок в воздухе и на предметах офиса;
- использование увлажнителей воздуха;
- защитное заземление;
- применение средств индивидуальной защиты, таких как антистатические спреи и браслеты.

Допустимый ток частотой 50 Гц при длительности воздействия более 10 секунд составляет 2 мА, а при длительности 10 секунд и менее – 6 мА. Для переменного тока эта величина соответственно равна 10 и 15 мА.

Методы защиты от опасности поражения электрическим током:

- электрическая изоляция токоведущих частей (сопротивление изоляции должно быть не менее 0,5 МОм);

- ограждение токоведущих частей, которые работают под напряжением;
- использование малых напряжений, например, не более 50 В;
- электрическое разделение сетей на отдельные короткие участки;
- защитное заземление и зануление;
- применение средств индивидуальной защиты, таких как плакаты и знаки безопасности, изолирующие подставки, указатели напряжения. [36]

2. Экологическая безопасность

Эксплуатация люминесцентных ламп требует осторожности и чёткого выполнения инструкции по обращению с данным отходом (код отхода 35330100 13 01 1, класс опасности – 1[40]). Опасное вещество ртуть содержится в лампе в газообразном состоянии. Вдыхание паров ртути может привести к тяжелому повреждению здоровья.

При перегорании ртутьсодержащей лампы (выходе из строя) её замену осуществляет лицо, ответственное за сбор и хранение ламп (обученное по электробезопасности и правилам обращения с отходом). Отработанные люминесцентные лампы сдаются только на полигон токсичных отходов для меркуризации и захоронения. Запрещается сваливать отработанные люминесцентные лампы с мусором [41].

3. Безопасность в чрезвычайных ситуациях

3.1. Пожарная безопасность

Компьютерный класс по пожарной безопасности относится к категории В, в нём находятся горючие материалы и вещества в холодном состоянии [38]. По степени огнестойкости данное помещение относится к 3-й степени огнестойкости [37]. Возможные причины пожара: перегрузка в электросети, короткое замыкание, разрушение изоляции проводников.

Для локализации или ликвидации загорания на начальной стадии используются первичные средства пожаротушения:

- огнетушащие вещества (вода, песок, земля);

- огнетушащие материалы (грубошерстные куски материи – кошмы, асбестовые полотна, металлические сетки с малыми ячейками ит. п.);
- немеханизированный ручной пожарный инструмент (багры, крюки, ломы, лопаты и т. п.);
- пожарный инвентарь (бочки и чаны с водой, пожарные ведра, ящики и песочницы с песком);
- пожарные краны на внутреннем водопроводе противопожарного водоснабжения в сборе с пожарным стволом и пожарным рукавом;
- огнетушители [37].

Первичные средства пожаротушения обычно применяют до прибытия пожарной команды.

Здание должно соответствовать требованиям пожарной безопасности, а именно, наличие охранно-пожарной сигнализации, плана эвакуации (рис. 11), порошковых огнетушителей с поверенным клеймом, табличек с указанием направления к запасному (эвакуационному) выходу.

Углекислотные огнетушители ОУ-3, ОУ-5 предназначены для тушения загораний веществ, горение которых не может происходить без доступа воздуха, загораний электроустановок, находящихся под напряжением не более 1000В, жидких и газообразных веществ (класс В, С).

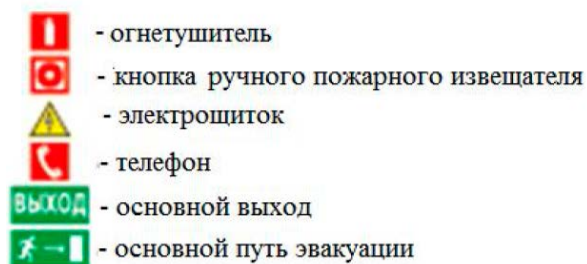
Огнетушители не предназначены для тушения загорания веществ, горение которых может происходить без доступа воздуха (алюминий, магний и их сплавы, натрий, калий), такими огнетушителями нельзя тушить дерево.

На рисунке 11 представлен план эвакуации при пожаре и других ЧС.



Рисунок 11 – План эвакуации людей при пожаре и других ЧС (первый этаж)

Условные обозначения:



В общественных зданиях и сооружениях на каждом этаже должно размещаться не менее двух переносных огнетушителей. Огнетушители следует располагать на видных местах вблизи от выходов из помещений на высоте не более 1,35 м. Размещение первичных средств пожаротушения в коридорах, переходах не должно препятствовать безопасной эвакуации людей [37].

4. Правовые и организационные вопросы обеспечения безопасности

4.1. Организационные мероприятия обеспечения безопасности

Предъявляемые требования к расположению и компоновке рабочего места:

«Высота рабочей поверхности стола для взрослых пользователей должна регулироваться в пределах (680÷800) мм, при отсутствии такой возможности высота рабочей поверхности стола должна составлять 725 мм [39].

Модульными размерами рабочей поверхности стола для ПК, на основании которых должны рассчитываться конструктивные размеры, следует считать: ширину 800, 1000, 1200 и 1400 мм, глубину 800 и 1000 мм при нерегулируемой его высоте, равной 725 мм [39].

Рабочий стол должен иметь пространство для ног высотой не менее 600 мм, шириной – не менее 500 мм, глубиной на уровне колен – не менее 450 мм и на уровне вытянутых ног – не менее 650 мм [39].

Конструкция рабочего стула должна обеспечивать:

- ширину и глубину поверхности сиденья не менее 400 мм;
- поверхность сиденья с закругленным передним краем;
- регулировку высоты поверхности сиденья в пределах (400÷550) мм и углом наклона вперед до 15 град, и назад до 5 град.;

- высоту опорной поверхности спинки (300 ± 20) мм, ширину – не менее 380 мм и радиус кривизны горизонтальной плоскости – 400 мм;
- угол наклона спинки в вертикальной плоскости в пределах ± 30 градусов;
- регулировку расстояния спинки от переднего края сиденья в пределах ($260\div 400$) мм;
- стационарные или съемные подлокотники длиной не менее 250 мм и шириной – ($50\div 70$) мм;
- регулировку подлокотников по высоте над сиденьем в пределах (230 ± 30) мм и внутреннего расстояния между подлокотниками в пределах ($350\div 500$) мм [39].

Рабочее место пользователя ПК следует оборудовать подставкой для ног, имеющей ширину не менее 300 мм, глубину не менее 400 мм, регулировку по высоте в пределах до 150 мм и по углу наклона опорной поверхности подставки до 20° . Поверхность подставки должна быть рифленой и иметь по переднему краю бортик высотой 10 мм [39].

Клавиатуру следует располагать на поверхности стола на расстоянии ($100\div 300$) мм от края, обращенного к пользователю или на специальной, регулируемой по высоте рабочей поверхности, отделенной от основной столешницы [39].

Экран видеомонитора должен находиться от глаз пользователя на расстоянии ($600\div 700$ мм), но не ближе 500 мм [39].

Рекомендуется работать в помещении, где окна выходят на север или северо-восток. Местное освещение не должно создавать блики на поверхности экрана дисплея. Недопустим яркий не рассеянный верхний свет (с потолка). Сдерживать поток избыточного света от окон следует с помощью жалюзи (или тканевых штор); чистота обязательна при работе за компьютером. Влажную уборку помещения следует проводить ежедневно. Недопустима запыленность воздуха, пола, рабочей поверхности стола и техники. Помещение должно быть оборудовано системами вентиляции, кондиционирования и отопления. Запрещается работа на компьютере и за паяльной станцией в подвальных помещениях.

4.2. Особенности законодательного регулирования проектных решений

Согласно СанПиН 2.2.2.548-96 при 8-ми часовой рабочей смене на ВДТ и ПЭВМ перерывы в работе должны составлять от 10 до 20 минут каждые два часа работы [33]. В перерывах, согласно СанПиН 2.2.2/2.4.1340-03 [39], рекомендуется проводить комплекс упражнений для глаз.

Заключение

В результате проведенного исследования была реализована (в среде Matlab) модель предсердия человека (модель CRN), а также на основе полученного опыта были выделены особенности двух типов моделей: детальных и концептуальных.

Первое, ключевое различие между концептуальными и детальными моделями состоит в целях, которые должны быть благодаря им достигнуты. В случае концептуальных моделей – это возможность моделирования сердечных заболеваний, имеющих комплексный характер (например, - аритмий). При таком подходе главной задачей становится математическое описание процесса распространения электрического импульса в сердце при нормальных условиях и в случае отклонений (заболеваний). В случае же детальных моделей – это возможность учесть при моделировании не только поведение электрического импульса в сердце, но и – его природу, т.е. причины, условия его порождающие. Иными словами – детальные модели затрагивают и клеточный (а в ряде моделей – и внутриклеточный) уровень, что позволяет, например, глубже понимать объект исследования и разрабатывать более эффективные лекарственные препараты.

Второе различие – в методе разработки модели. В основе концептуальных моделей лежат уравнения, законы из физики и теории колебаний, описывающие (объясняющие) волновые процессы. То есть задача исследователя сводится к отысканию таких физических теорий, которые бы наиболее полно описывали общий характер поведения электрического импульса в сердце. При разработке детальных моделей ввиду того, что приходится учитывать клеточный уровень, необходимо изучать и применять не только теории, описывающие волновые процессы, но и – клеточные (например, - работу ионных каналов кардиомиоцитов), а это влечет за собой значительное усложнение модели.

Следовательно, в концептуальных моделях, как правило, не требуется больших вычислительных ресурсы. В случае же детальных моделей, когда модель включает в себя десятки уравнений различных типов, задача значительно усложняется, - требования к вычислительным ресурсам компьютера, на котором используется модель, резко возрастают и являются критическим фактором.

Еще одним важным различием между моделями является универсальность, которая обусловлена такими факторами, как доступность для понимания широким кругом лиц и возможность использования для целого ряда задач, а не только – для одной, конкретной. В данном контексте более привлекательной выглядит концептуальная модель, в основе которой лежат универсальные физические уравнения, что делает ее весьма доступной для понимания: необходимо обладать базовыми знаниями в области биологии и физики (биофизики). Детальная модель требует, как для разработки, так и для полного понимания глубоких знаний и биологии (молекулярной) и физики, что делает ее менее универсальной и доступной для неспециалистов по данной проблеме.

Список литературы

1. Cardiovascular diseases (CVDs). Fact sheet N°317. World Health Organization [Электронный ресурс]. – 2012. – Режим доступа: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/en/>, свободный. – Загл. с экрана.
2. Hodgkin A.L., Huxley A.F., Katz B. Measurement of current-voltage relations in the membrane of the giant axon of *Loligo*. *J Physiol*, 1952. 116(4): p. 424–448.
3. P. Colli Franzone and L.F. Pavarino. A parallel solver for reaction-diffusion systems in computational electrocardiology. *Mathy. Mod. Meth. Appl. Sci.*, 2004, 14(6): p. 883–911.
4. P. Colli Franzone, L.F. Pavarino, and B. Taccardi. Simulating patterns of excitation, repolarization and action potential duration with cardiac Bidomain and Monodomain models. *Math. Biosci.*, 2005, 197(1): p. 35–66.
5. A.V. Panfilov and A.V. Holden. *Computational biology of the heart*. Wiley, 1997.
6. Benninghoff A., Drenckhahn D. *Anatomie*, band 2 (16th ed.). Munich, Germany: Elsevier GmbH, Urban & Fischer Verlag, 2004.
7. Schmidt R. F., Lang F., Thews G. *Physiologie des Menschen* (29th ed.). Heidelberg: Springer Medizin Verlag, 2005.
8. Lader E. W. *Field Guide to the Arrhythmias*. - NY: A John Wiley & Sons Limited, 2013.
9. Gussak I., Antzelevitch C., Hammill S. C., Shen W. K., and Bjerregaard P., editors. *Cardiac Repolarization: Bridging Basic and Clinical Science*. Humana Press, 2003.
10. Sicouri S., Antzelevitch C. A subpopulation of cells with unique electrophysiological properties in the deep subepicardium of the canine ventricle. the m cell. *Circulation Research*, 68(6):1729–41, 1991.
11. Fenton F. H., Cherry E. M. *Models of cardiac cell*. Scholarpedia, 3, 2008.

12. Clayton R. H., Panfilov A. V. A guide to modelling cardiac electrical activity in anatomically detailed ventricles. Progress in Biophysics and Molecular Biology, 2008: p. 19–43.
13. Алиев Р.Р. Компьютерное моделирование электрической активности сердца. // Успехи физиологических наук – 2010. Т.41, №3 – С. 44-63.
14. Filippi S., Cherubini C. Electrical Signals in a Heart, Equation based models. Università Campus Biomedico di Roma, Italy, 2011.
15. Ландау Л. Д., Лифшиц Е. М. Теоретическая физика. В 10-ти т. Т. IX. Теория конденсированного состояния: Учеб. пособие. — 4-е изд., испр. и доп. — М.; Наука. Гл. ред. физ.-мат. лит., 1987. — 448 с.
16. Aliev R.R., Panfilov A.V. A simple two-variable model of cardiac excitation // Chaos Solutions and Fractals. 1996. 7, N 3. 293–301.
17. Hodgkin A.L., Huxley A.F., Katz B. Measurement of current-voltage relations in the membrane of the giant axon of Loligo. J Physiol, 1952. 116(4): p. 434-436.
18. Hodgkin A.L., Huxley A.F. Currents carried by sodium and potassium ions through the membrane of the giant axon of Loligo. J Physiol, 1952. 116(4): p. 449-472.
19. Hodgkin A.L., Huxley A.F. The components of membrane conductance in the giant axon of Loligo. J Physiol, 1952. 116(4): p. 473-496.
20. Hodgkin A.L., Huxley A.F. The dual effect of membrane potential on sodium conductance in the giant axon of Loligo. J Physiol, 1952. 116(4): p. 497-506.
21. Hodgkin A.L., Huxley A.F. A quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation in nerve. J Physiol, 1952. 117(4): p. 500-544.
22. Luo C.H., Rudy Y. A model of the ventricular cardiac action potential, depolarization, repolarization and their interaction // Circ. Res. 1991. Vol. 68. P. 1501.

23. Kurachi Y. Voltage-dependent activation of the inwardrectifier potassium channel in the ventricular cell membrane of guinea-pig heart. *J Physiol (Lond)* 1985. – №366: p. 365-385.
24. C.S. Henriquez. Simulating the electrical behavior of cardiac tissue using the bidomain model. *Crit. Rev. Biomed. Engrg.*, 1993: p. 1-77.
25. B.J. Roth. How the anisotropy of the intracellular and extracellular conductivity influence stimulation of cardiac muscle. *J. Mat. Biol.*, 1992: p. 633–646.
26. A.V. Panfilov. Spiral breakup as a model of ventricular fibrillation. *Chaos*, 1998: p. 57–64.
27. J.M. Rogers and A.D. McCulloch. A collocation-galerkin finite element model of cardiac action potential propagation. *IEEE Trans. Biomed. Engrng.*, 1994: p. 743–757.
28. J. Le Grice, B.H. Smaill, L.Z. Chai, S.G. Edgar, J.B. Gavin, and P.J. Hunter. Laminar structure of the heart: ventricular myocyte arrangement and connective tissue architecture in the dog. *Am. J. Physiol.*, 269 (Heart Circ. Physiol.):H571–H582, 1995.
29. D. Streeter. Gross morphology and fiber geometry in the heart. In R.M. Berne, editor, *Handbook of Physiology*, volume 1 (Sec. 2). Williams and Wilnkins, 1979: p.61-112.
30. M. Courtemanche, R.J. Ramirez, and S. Nattel. Ionic mechanisms underlying human atrial action potential properties: insights from a mathematical model. *Am. J. Physiol.*, 275 (Heart Circ. Physiol. 44), 1998: p. 301-321.
31. ГОСТ 12.0.003-74. ССБТ. Опасные и вредные производственные факторы. Классификация.
32. ГОСТ 12.1.003–83 ССБТ. Шум. Общие требования безопасности.
33. СанПиН 2.2.2.548-96. Гигиенические требования к микроклимату производственных помещений.

34. СанПиН 2.2.1/2.1.1.1278–03. Гигиенические требования к естественному, искусственному и совмещённому освещению жилых и общественных зданий.
35. ГОСТ 12.1.045–84 ССБТ. Электростатические поля. Допустимые уровни на рабочих местах и требования к проведению контроля.
36. ГОСТ 12.1.038–82 ССБТ. Электробезопасность. Предельно допустимые уровни напряжений прикосновения и токов.
37. ГОСТ 12.1.004-91 ССБТ. Пожарная безопасность. Общие требования.
38. ГОСТ 12.1.010-76 ССБТ. Взрывобезопасность. Общие требования.
39. СанПиН 2.2.2/2.4.1340–03. Санитарно-эпидемиологические правила и нормативы «Гигиенические требования к персональным электронно-вычислительным машинам и организации работы».
40. Об утверждении правил обращения с отходами производства и потребления в части осветительных устройств, электрических ламп, ненадлежащие сбор, накопление, использование, обезвреживание, транспортирование и размещение которых может повлечь причинение вреда жизни, здоровью граждан, вреда животным, растениям и окружающей среде: Постановление Правительства Российской Федерации от 3 сентября 2010 года № 681.
41. Федеральный классификационный каталог отходов [Электронный ресурс]. – 2013. – Режим доступа: <http://www.ecoguild.ru/faq/fedwastecatalog.htm>, свободный. – Загл. с экрана.