ISSN 2227-1104. Механика. Научные исследования
и учебно-методические разработки. Вып. 8. Гомель, 2014

УДК 532.54:612.1

Н. Н. КИЗИЛОВА, Е. Н. ФИЛИППОВА
Харьковский национальный университет им. В. Н. Каразина, Украина

МОДЕЛЬ АРТЕРИАЛЬНОГО РУСЛА КАК ВЯЗКОУПРУГОЙ КАМЕРЫ ИЗ БИОАКТИВНОГО МАТЕРИАЛА С УЧЕТОМ САМОРЕГУЛЯЦИИ

Посредством отслеживания величин среднего артериального давления и скорости сдвига исследуется простейшая модель произвольной сложной системы артерий в виде единого вязкоупругого резервуара с саморегуляцией. Обсуждаются модели разных размерностей; получено решение нуль-мерной модели для случаев линейно- и нелинейно-упругой стенки. Проведено сравнение с моделью пассивной вязкоупругой стенки. Обсуждается применение модели для количественной оценки вязкоупругих свойств стенок артерий в целях медицинской диагностики.

Артериальные русла являются системами связанных между собой сегментов артерий разных длин и диаметров, которые в совокупности обладают сложной индивидуальной геометрией и топологией. В некоторых органах такие русла могут быть представлены ветвящимися (в основном, бинарными) деревьями, а в других могут иметь несколько или множество циклов (петель). Моделирование кровотока в таких системах является сложной задачей, особенно при учете существенных индивидуальных вариаций строения русел. Наиболее детальные численные расчеты могут быть проведены на основе 3D-моделей, основанных на применении уравнений Навье-Стокса для несжимаемой жидкости в фиксированных или подвижных областях заданной формы, которые могут быть восстановлены по компьютерным томограммам отдельных участков тела или органов пациента. Такие расчеты требуют существенных затрат времени счета и вычислительных ресурсов, поэтому могут быть проведены для отдельных небольших по протяженности, как правило крупных, сосудов: сегментов артерий, крупных участков сонных, почечных, коронарных артерий. Нелинейные одномерные модели течения жидкости по податливым трубкам с произвольным сечением [1] требуют значительно меньших времен счета и в настоящее время очень популярны при расчетах гемодинамики системного русла человека, насчитывающего 50–100 крупных сосудов [2]. 2D-модели, основанные на решении линеаризованных уравнений Навье-Стокса в трубках кругового сечения, позволяют проводить детальные расчеты в реальном времени на системах, насчитывающих $>10^3$ артерий [3]. Перечисленные модели не учитывают саморегуляцию просвета артерий в живом организме в ответ на изменяющиеся условия кровотока. В данной работе рассматривается наиболее простая нуль-мерная модель с учетом наличия локальной саморегуляции.

1 **0D-модель упругой камеры.** Эта модель была предложена в 1930 г. О. Франком для описания течения крови по аорте и ее крупным ветвям и позволяла не рассматривать сложную индивидуальную геометрию системы, а вместо этого ставила ей в соответствие одну упругую камеру с переменным объемом $V(t)$. Изменения объема во времени определяются разностью объемов крови, поступающей в единицу времени из левого желудочка $Q_{in}(t)$ и вытекающей в нижележащие участки русла. Для описания оттока крови использовался закон Пуазейля. Таким образом, модель Франка сводится к решению однородного дифференциального уравнения первого порядка относительно давления $P(t)$ в камере [4]

$$k\frac{dP}{dt} + YP = Q_{in}(t)\ , \tag{1}$$

где k и Y – коэффициент податливости стенки камеры и гидравлическая проводимость периферического сосудистого русла.

В случае если k, $Y = \text{const}$ решение (1) имеет простой вид:

$$P(t) = e^{-tY/k}\left(P_d + \int_0^t Q_{in}(\tau)e^{\tau Y/k}d\tau\right), \tag{2}$$

где $P_d = P(0)$ – конечно-диастолическое давление на входе в соответствующий участок сосудистого русла.

Модель Франка, модифицированная с учетом емкостных и инерционных свойств, широко используется в качестве граничных условий на открытых дистальных концах артерий, течение крови в которых описывается на основе более сложных 1D- и 2D-моделей [4].

2 Локальная саморегуляция в артериальных руслах. Поддержание постоянного давления и кровотока в артериях происходит за счет изменения просвета путем сокращения гладкомышечных клеток (ГМК), расположенных в среднем слое стенки. При повышении/понижении трансмурального давления $P_{tm} = P - P_e$ (где P_e – давление в окружающих тканях), происходит сокращение/расслабление ГМК, уменьшение/увеличение просвета S сосуда, сопровождающееся увеличением/уменьшением толщины h и окружной жесткости стенки (эффект Остроумова-Бейлиса). Эти активные изменения просвета накладываются на пассивное расширение/сужение артерий при повышенном/пониженном давлении соответственно, что приводит к поддержанию постоянного расхода крови [4].

Другая реакция, направленная на поддержание постоянного давления, связана с сокращением/расслаблением ГМК в ответ на увеличение/уменьшение напряжения сдвига на стенке сосуда τ_w, что регистрируется механосенсорными клетками сосудистого эндотелия.

Предложенные математические модели основаны на уравнении для радиуса сосуда, в том числе при условии запаздывания реакции, в виде [5]

$$\frac{dR}{dt} = f(R(t), P_{tm}(t - t^*), \tau_w(t - t^*)), \tag{3}$$

где t^* – время запаздывания, дополненном зависимостями «управляющих» параметров от характеристик модели

$$\tau_w, P_{tm} = \tau_w, P_{tm}(R(t), Q_{in}(t), P_a(t), P_v(t)), \tag{4}$$

где $P_{a,v}$ – давления на входе и выходе (на артериальном и венозном концах).

Соотношения (4) можно получить из решения соответствующей одномерной или нуль-мерной задачи. Поскольку реакции саморегуляции зависят от концентраций C_i активных веществ (кальция, оксида азота и ряда других вазоактивных факторов), то коэффициенты в уравнениях (3)–(4) зависят от величин C_i, эволюция которых описывается соответствующими уравнениями баланса [6]

$$\frac{dC_i}{dt} = -\alpha_i C_i + \psi_i(P) + \beta_i \frac{dP}{dt}. \tag{5}$$

Слагаемые в правой части (5) соответствуют поглощению вещества, его выделению в ответ на давление в сосуде и напряжениям сдвига у стенки; α_i и β_i – некоторые константы.

Модели вида (3)–(5) не учитывают взаимосвязанных изменений S, h и k при сокращении и расслаблении ГМК. Более общая 2D-модель, предложенная в [7], требует задания большого числа параметров, что требует постановки специальных экспериментов. Обобщение 0D-модели Франка на случай русел с саморегуляцией позволяет использовать эту модель в качестве терминальных элементов для моделирования динамики системного артериального русла in vivo.

3 Модель вязкоупругой камеры Франка с учетом саморегуляции.

Рассмотрим в (1) вместо линейно упругой стенки $V = kP$ реологический закон в виде вязкоупругого тела Кельвина–Фойхта

$$\tau_\upsilon \frac{dV}{dt} + V = F(P) + \tau_p \frac{dP}{dt} + \Lambda(C_i), \tag{6}$$

где $F(P)$ – закон упругости для пассивной стенки; $\Lambda(C_i)$ – функция, соответствующая активному управлению объемом камеры в зависимости от концентраций активатора; $\tau_{\upsilon,p}$ – коэффициенты.

Вследствие реакции Бейлиса $V(P)$ является убывающей функцией, а вследствие механогенной реакции $V(Q)$ – возрастающая функция. Поскольку $Q(t) = Q_{in} - Q_{out} = dV/dt$, то наличие саморегуляции означает наличие связи между V, P, dV/dt, dP/dt, а значит, коэффициенты $\tau_{\upsilon,p}$ в (6) имеют смысл не времен релаксации и ретардации, а управляющих функций. Будем считать, что $\tau_{\upsilon,p} = \tau_{\upsilon,p}(P)$, тогда (6) задаст требуемую связь между давлением, объемом и их производными по времени. Не ограничивая общности, можно считать $\tau_{\upsilon,p} = \tau^0_{\upsilon,p} + \varsigma_{\upsilon,p}(P)$, где $\tau^0_{\upsilon,p}$ – времена релаксаций деформаций и напряжений, а $\varsigma_{\upsilon,p}(P)$ – активная регуляция посредством гемодинамических параметров, причем $\varsigma_{\upsilon,p}$ в пассивном сосуде.

Подставляя (6) в уравнения модели Франка, получим вместо (1) нелинейное однородное дифференциальное уравнение второго порядка:

$$\frac{d^2P}{dt^2} + f_1\left(\frac{dP}{dt}\right)^2 + f_2\frac{dP}{dt} - f_3P\frac{dP}{dt} + f_4P = \widetilde{Q}(t) - \frac{\Lambda'_i}{\tau_p}\frac{dC_i}{dt}, \qquad (7)$$

где $f_1 = \dfrac{\tau'_p}{\tau_p}$, $f_2 = \dfrac{F + \tau_\upsilon Y}{\tau_p}$, $f_3 = \dfrac{\tau_\upsilon Y'}{\tau_p}$, $f_4 = \dfrac{Y}{\tau_p}$, а штрих обозначает производную функции по P, $\widetilde{Q}(t) = \dfrac{1}{\tau_p}\left[1 + \tau_\upsilon\dfrac{d}{dt}\right]Q_{in}(t)$, $\Lambda'_i = d\Lambda(C_i)/dC_i$.

Для замыкания (7) нужно задать зависимости $F, \tau_{\upsilon,p} = F, \tau_{\upsilon,p}\,(P, q, p_a, p_v)$, где $\{q, p_a, p_v\} = T^{-1}\int\limits_0^T \{Q_{in}(t), P_a(t), P_v(t)\}dt$ и $\Lambda = \Lambda(C_i)$, удовлетворить уравнениям (5) и граничным условиям. В общем случае решение системы нелинейных дифференциальных уравнений (5), (7) можно получить численными методами после задания всех параметров модели.

4 Анализ решения задачи для случая независимой саморегуляции упругой камеры и периферического русла. Для сравнения моделей активных и неактивных вязкоупругих артериальных резервуаров рассмотрим подробнее случай $f_3 = 0$, при котором саморегуляция упругой камеры и ее периферического русла независимы, так что $dY/dP = 0$. Кроме этого, ограничимся рассмотрением регуляции посредством гидродинамических параметров, когда $\Lambda'_i = 0$. Тогда задача сводится к решению нелинейного однородного дифференциального уравнения

$$\frac{d^2P}{dt^2} + f_1\left(\frac{dP}{dt}\right)^2 + f_2\frac{dP}{dt} + f_4P = \widetilde{Q}(t). \qquad (8)$$

Численные оценки порядка величины τ'_p/τ_p в диапазоне значений физиологических характеристик позволяют считать, что $f_1 = \tau'_p/\tau_p = \varepsilon$ является малым параметром.

Будем искать решение (8) в виде разложения по малому параметру $P(t) = P^{(0)} + \varepsilon P^{(1)} + \ldots$. Запишем выражения для $f_{2,4}$ в виде

$$f_{2,4}(P) = f_{2,4}^{0} + \varepsilon\, f_{2,4}^{0\,\prime} + \ldots,$$

где $f_{2,4}^{0} = f_{2,4}(P^{(0)})$, $f_{2,4}^{0\,\prime} = f_{2,4}'\,(P^{(0)})$.

Подставив эти выражения в (8) и приравняв коэффициенты при слагаемых одного порядка малости по ε, получим следующие уравнения для приближений нулевого и первого порядков:

$$(0)\!: \frac{d^2}{dt^2} P^{(0)} + f_2^0 \frac{d}{dt} P^{(0)} + f_4^0 P^{(0)} = \widetilde{Q}(t)\,; \tag{9}$$

$$(1)\!: \frac{d^2}{dt^2} P^{(1)} + f_2^0 \frac{d}{dt} P^{(1)} + f_4^0 P^{(1)} = -\left(\frac{d^2}{dt^2} P^{(0)} + f_2'^{\,0} \frac{d}{dt} P^{(0)} \right). \tag{10}$$

Для решения уравнений нужно определиться с выбором модели стенки камеры, то есть функции $F(P)$. Точное решение (9)–(10) можно получить для случая $F(P) = kP$. Тогда из уравнения (9) получим

$$P^{(0)}(t) = A_1 e^{-\lambda_1 t} + A_2 e^{-\lambda_2 t} + e^{\lambda_1 x}\int_0^t e^{-\lambda_1 \tau}\widetilde{Q}(\tau)d\tau - e^{\lambda_2 x}\int_0^x e^{-\lambda_2 \tau}\widetilde{Q}(\tau)d\tau\,, \tag{11}$$

где $\lambda_{1,2} = \dfrac{k + \tau_\upsilon Y}{2\tau_p} + \dfrac{1}{2\tau_p}\sqrt{(k + \tau_\upsilon Y)^2 - 4Y^2\tau_p^2} > 0$, при условии $\tau_p < \dfrac{k + \tau_\upsilon Y}{2Y}$.

Выражение (11) описывает вязкоупругую релаксацию напряжений при фиксированной деформации (для поддержания постоянства объемного расхода) и релаксацию деформаций при фиксированных напряжениях (для поддержания постоянства давления). Решение (10) имеет тот же вид, только вместо $\widetilde{Q}(\tau)$ нужно использовать результат подстановки (11) в правую часть (10). Отличие модели активной стенки резервуара от пассивной состоит в выражениях для $\tau_{\upsilon,p} = \tau_{\upsilon,p}(q, p_a, p_v)$, которые для пассивной стенки переходят в $\tau_{\upsilon,p} = \mathrm{const}$ и не зависят от краевых условий исходной задачи.

Для сравнения моделей линейно- и нелинейно-упругой стенки нужно решить задачу (8) при нелинейной зависимости $F(P) = (V_0^{1/3} + k(P - P_e))^3$,

где $k = \dfrac{(1-\nu^2)V_0^{2/3}}{Eh\sqrt{\pi}}$, которая наиболее популярна и соответствует современным экспериментальным данным. В этом случае тоже можно использовать метод разложения по малому параметру при нелинейном слагаемом в уравнении (8).

Заключение. В работе сформулирована модификация модели сложного артериального русла как единой вязкоупругой камеры, способной к саморегуляции, направленной на поддержание режимов течения с постоянным объемным расходом и постоянным артериальным давлением за счет уменьшения или увеличения просвета сосудов с одновременными изменениями толщины и жесткости стенок вследствие сокращения ГМК в среднем слое артериальной стенки. Показано, что поведение модели активной и пассивной вязкоупругой стенок имеет существенные отличия даже в случае линейно-упругой стенки. Обсуждаются различия решений для линейно- и нелинейно-упругой стенки артериального резервуара. Полученные решения могут использоваться для количественной оценки вязкости и реактивной биоактивности стенки в ответ на вариации давления и расхода в системах артерий и при сосудистых патологиях.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1 **Shapiro, A. H.** Steady flow in collapsible tubes / A. H. Shapiro // Journal of Biomechanical Engineering. – 1977. – Vol. 99. – № 3. – P. 126–147.

2 **One-dimensional modelling of a vascular network in space-time variables** / S. J. Sherwin [et al.] // Journal of Engineering Mathematics. – 2003. – Vol. 47. – № 3–4. – P. 217–250.

3 **Kizilova, N.** A detailed model of the human arterial system / N. Kizilova // Proceeding of The First International Conference on Complex Medical Engineering (CME2005), Takamatsu, Japan, 15-18 May. – Takamatsu, 2005. – P. 287–292.

4 **Milnor, W. R.** Hemodynamics / W. R. Milnor. – Baltimore: Williams &Wilkins. – 1989. – 408 p.

5 **Регирер, С. А.** Элементарная модель сосуда со стенкой, чувствительной к механическим стимулам / С. А. Регирер, Н. Х. Шадрина // Биофизика. – 2002. – Т. 47. – № 5. – С. 908–913.

6 **Регирер, С. А.** Модель сосудистого тонуса / С. А. Регирер, И. М. Руткевич, П. И. Усик // Механика полимеров. – 1975. – № 4. – С. 585–589.

7 **Филиппова, Е. Н.** Течение жидкости и распространение волн в вязкоупругих трубках из биоактивного материала / Е. Н. Филиппова, Н. Н. Кизилова // Математичне моделювання прикладних задач математики, фізики, механіки. Матеріали конф. – Харків: Вид. ХАДНУ. – 2013. – С. 60–63.

N. N. KIZILOVA, H. N. PHILIPPOVA

MODEL OF ARTERIAL BED AS BIOACVIVE VISCOELASTIC CHAMBER MADE OF BIOACTIVE MATERIAL WITH SELF-REGULATION

The simplest model of an arbitrary complex system of arteries as a single viscoelastic reservoir with a self-regulation is analyzed by tracking the values of mean arterial pressure and shear rate. The models of different dimensions are discussed; the solution for zero-dimensional model for the cases of linear- and nonlinearelastic wall was obtained. A comparison with the model of the passive viscoelastic wall was done. The application of the model for the quantitative evaluation of the arterial walls' viscoelastic properties for the medical diagnostic purposes is considered.

Получено 13.07.2014