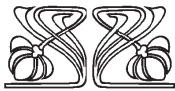
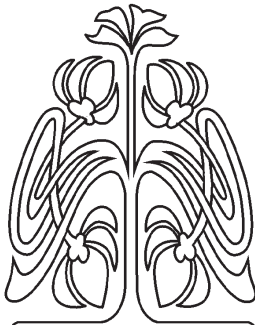
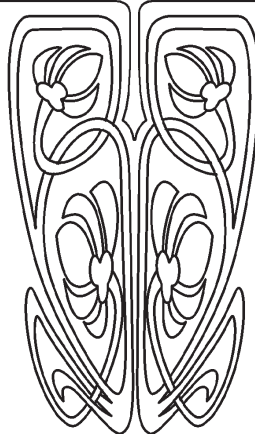




БИОФИЗИКА И МЕДИЦИНСКАЯ ФИЗИКА



НАУЧНЫЙ
ОТДЕЛ



УДК 53.043,577.38

МАТЕМАТИЧЕСКАЯ МОДЕЛЬ АВТОРЕГУЛЯЦИИ СОСУДИСТОГО ТОНУСА

Е. С. Стюхина, Ю. Н. Автомонов, Д. Э. Постнов

Стюхина Елена Сергеевна, аспирант кафедры оптики и биофотоники, Саратовский национальный исследовательский государственный университет имени Н. Г. Чернышевского, ells03@yandex.ru

Автомонов Юрий Николаевич, магистр кафедры оптики и биофотоники, Саратовский национальный исследовательский государственный университет имени Н. Г. Чернышевского, avtomonovun@gmail.com

Постнов Дмитрий Энгелевич, доктор физико-математических наук, начальник отдела НИ № 2, Саратовский национальный исследовательский государственный университет имени Н. Г. Чернышевского, postnov@info.sgu.ru

Несмотря на большое количество и разнообразие существующих и описанных в литературе математических моделей кровообращения, имеется ряд задач, для которых актуальна их дальнейшая разработка. В частности, анализ процессов авторегуляции в микроциркуляторной сети требует создания моделей, которые учитывали бы активную реакцию клеточных слоев сосудистой стенки и, прежде всего, миогенный механизм регуляции сосудистого тонуса. В рамках данной работы предлагается математическая модель малого сегмента кровеносного сосуда, на качественном уровне воспроизводящая наиболее характерные проявления работы механизмов активной регуляции степени упругости сосудистой стенки. Полученные при тестировании модели результаты свидетельствуют о ее работоспособности. Так, наблюдалось уменьшение диаметра сосуда в ответ на рост приложенного давления, что, в свою очередь, способствует стабилизации потока. При моделировании процесса распространения пульсовой волны в системе, состоящей из 100 последовательно соединенных моделей сегментов, была выявлена нелинейная зависимость ее скорости от величины импульса давления, поданного на первый сегмент модели.

Ключевые слова: математическое моделирование, сосудистый тонус, авторегуляция кровотока, сети микроциркуляции, миогенный механизм.

DOI: 10.18500/1817-3020-2018-18-3-202-214

Введение

Традиционный подход к пониманию закономерностей циркуляции крови в сердечно-сосудистой системе человека и животных опирается на представление о сосудистой системе как иерархической структуре ветвящихся эластичных трубок (так называемое «васкулярное дерево»), гидродинамические (а точнее гемодинамические) параметры которых определяются их диаметром и степенью эластичности [1, 2]. В рамках указанной парадигмы получен ряд впечатляющих результатов, особенно при исследовании кровотока в крупных сосудах и, прежде всего, аортального кровотока [3–5], что крайне важно, в частности, для медицинских приложений.



Однако согласно современным физиологическим знаниям типичный артериальный сосуд демонстрирует гораздо более сложный отклик на изменение давления и потока, чем можно ожидать от просто «эластичной трубки», даже с учетом нелинейного характера упругости стенки. Так, в ответ на рост трансмурального (распирающего сосуд) давления его диаметр может уменьшиться, а в ответ на увеличение скорости потока сосуд может расшириться при постоянстве давления в нем [6]. Причина такого поведения, характерного прежде всего для артериальных сосудов, заключается в наличии активных механизмов миогенной (т. е. мышечной) регуляции степени упругости его стенки (сосудистого тонуса), которые опосредованы ее клеточными структурами.

Более пристальный анализ публикаций по математическому моделированию функций сосудистой системы показывает, что существуют две различные и слабопересекающиеся области, одна из которых базируется на гидродинамическом подходе [4, 5, 7], где в целях решаемости уравнений, описывающих поток, стандартным приемом является предположение об относительно малых изменениях диаметра сосуда и, как следствие, о его постоянной степени упругости. Работы во второй области ориентированы на исследование клеточных механизмов регуляции сосудистого тонуса, которые сами по себе настолько разнообразны и сложны, что дело редко доходит до моделирования собственно потока [8–11]. По этим объективным причинам крайне мало работ, в которых учитывались бы оба аспекта. В редких примерах [12, 13] выявляются дополнительные проблемы, связанные с явно недостаточным пониманием закономерностей таких процессов в структуре сосудов.

В то же время потребность в таких знаниях есть. Примером могут служить трудности в разработке метода неинвазивного мониторинга артериального давления по замерам скорости распространения пульсовой волны [14–18], где желаемый результат пока не достигнут прежде всего потому, что в свете механизмов активной регуляции сосудистого тонуса упругость сосуда не просто нелинейна, а является переменной во времени величиной и зависит от множества факторов, включая окружающую температуру и эмоциональное состояние человека.

Как представляется, прогресс в такого рода исследованиях зависит от степени понимания особенностей поведения сосудистой системы как

сложной сети нелинейных элементов. В качестве показательного примера аналогичный подход к моделированию в исследованиях работы нервной системы привел к появлению вычислительной нейронауки (computational neuroscience) [19–21], которая оперирует значительно упрощенными, но функционально релевантными математическими моделями нейронов и их ансамблей. На взгляд авторов, на современном этапе аналогичный подход был бы востребован и применительно к функциям сосудистой системы.

Все вышесказанное убеждает в актуальности исследования основных закономерностей динамики активной регуляции кровотока в рамках особой группы модельных динамических систем, объединяемых видом нелинейностей.

В этом направлении и выполнена наша работа, где мы:

- основываясь на анализе физиологических данных, а также на основе аналогий и общности модельного описания, предлагаем обобщенную и безразмерную модель авторегуляции кровотока в функциональном сегменте сосуда;

- строим модель протяженного отрезка кровеносного сосуда в виде дискретной одномерной нелинейной среды с локальными цепями регуляции;

- верифицируем предложенную упрощенную и безразмерную модель проверкой качественного соответствия ее реакций на рост давления и скорости кровотока тем, что описаны в физиологической литературе, а также посредством анализа полученной зависимости скорости пульсовой волны от параметров импульса давления на входе модельного отрезка сосуда.

Отметим, что в центре нашего внимания находится не сам процесс распространения импульса пульсовой волны, эта физическая задача давно решена при различных упрощающих предположениях [22]. Объектом нашего исследования является то, каким образом на характеристики распространения импульса влияет работа двух основных путей регуляции, один из которых управляется скоростью потока, а другой – давлением в сосуде.

Полученные нами результаты позволяют утверждать, что предложенная модель локальной авторегуляции сосудистого тонуса в форме четырехмерной динамической системы на качественном уровне адекватно описывает реакции сосуда на изменение характеристик кровотока. Вычислительный эксперимент на 100-сегментной модели малого артериального



сосуда позволил выявить немонотонную зависимость скорости пульсовой волны от давления в сосуде, что, как минимум, осложняет возможности использования взаимосвязи данных величин для целей неинвазивного мониторинга артериального давления.

1. Модель

При решении типичных задач гемодинамики стандартным подходом является рассмотрение стенок сосудов как непрерывной и относительно однородной среды. Однако этот подход менее адекватен в случае малых сосудов и особенно при учете механизмов регуляции сосудистого тонуса. Так как по своему строению сосудистая стенка – это дискретная многослойная структура клеток, эта дискретность проявляется в полной мере для малых сосудов. Типичная топология «укладки» двух клеточных слоев – эндотелиального и клеток гладкой мускулатуры – такова, что клетки эндотелия (КЭ) выстроены вдоль сосуда, а клетки гладкой мускулатуры (КГМ) охватывают сосуд по окружности. Подобное расположение отвечает основным сигнальным и механическим функциям этих типов клеток. Простые подсчеты показывают, что при длине эндотелиальной клетки порядка 0.1 мм и (в среднем) половинном их перекрытии во внутреннем слое сосуда на один миллиметр длины небольшой артерии или артериолы приходится всего 20 клеток. Аналогично окружность небольших сосудов охватывает 3–7 КГМ. Заметим, что слой КЭ, хотя и не изменяет непосредственно диаметр сосуда, служит каналом электрической связи, который способствует синхронизации активности КГМ, без чего сокращение сосуда как целого невозможно. По современным представлениям о взаимодействии клеток сосудистой стенки электрическое сопротивление связи между КЭ и КГМ примерно в 600 раз меньше, чем между двумя соседними КГМ [23].

Таким образом, для целей анализа процессов в небольших сосудах размер моделируемого сегмента должен выбираться с учетом характерных размеров клеточных структур.

В нашей работе мы исходим из того, что можно выделить двуслойную «решетку» клеток, в пределах которой КГМ взаимодействуют с одними и теми же КЭ. Поскольку длину такого сегмента (0.05 – 0.1 мм) можно считать малой с точки зрения перепада давления и других характеристик потока крови, такая дискретизация подходит и для гемодинамической части модели.

1.1. Основные пути авторегуляции потока в сегменте сосуда

На рис. 1. представлены основные пути регуляции состояния сегмента кровеносного сосуда, как механические, так и опосредованные клетками сосудистой стенки.

Рост давления P вызывает увеличение радиуса сосуда R , причем сила, распирающая сосуд постоянной длины, растет пропорционально произведению давления и радиуса, так как с ростом R растет и площадь, на которую оказывается давление. Этой силе противостоит сила упругости сосуда, которая создается как упругими волокнами в стенках сосуда (пассивная упругость, которая зависит только от R), так и сократительным тонусом КГМ (активная составляющая упругости).

В свою очередь, тонус КГМ формируется в результате действия целого набора клеточных механизмов, опосредованных изменением электрического потенциала V_m клеток обоих типов, связанного с этим изменением внутриклеточной концентрации кальция Ca^{2+} , выработки химических сигнальных веществ (например, оксида азота NO). Вся эта цепочка имеет своим результатом механическое сокращение КГМ, т. е. изменение гладкомышечного тонуса.

В нижней части диаграммы отображен баланс давления в сегменте P и двух потоков, втекающего и вытекающего, которые обусловлены разностью давлений ($P_a - P$) и ($P - P_v$). Это приводит к уменьшению тонуса КГМ и, следовательно, расширению сосуда. В свою очередь, КГМ чувствительны к росту распирающего сосуда давления, на который они отвечают увеличением силы сокращения.

Представленную картину взаимодействий в сегменте сосуда дополняют пути пространственной электрической связи КЭ друг с другом вдоль сосуда (двойная стрелка вверху диаграммы), а также различные системные (на уровне организма) воздействия, которые не рассматриваются в рамках данной работы.

Из вышесказанного следует, что пути регуляции сосудистого тонуса даже малого сегмента сосуда довольно многообразны, и попытка учесть их все неизбежно приведет к модели, содержащей несколько десятков дифференциальных уравнений и множество параметров. Основной задачей при построении функциональной модели является выбор минимально необходимого (соответствующего конкретной задаче) набора элементов и путей их взаимодействия. В нашем случае, в отличие от большинства работ в области

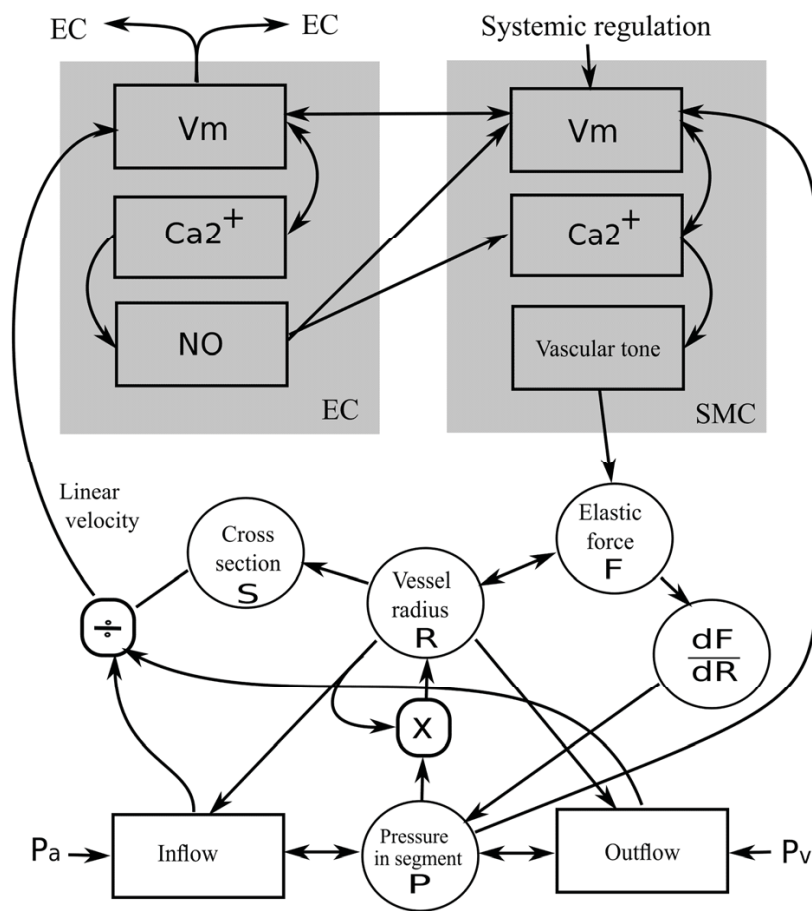


Рис. 1. Основные взаимосвязи величин, определяющих состояние сегмента и пути авторегуляции сосудистого тонуса. EC – эндотелиальные клетки, SMC – клетки гладкой мускулатуры

Fig. 1. Main pathways that determine the state of the vessel and provide the autoregulation of vascular tone. EC – endothelial cells, SMC – smooth muscle cells

моделирования гемодинамики, второстепенными для нас являются характеристики потока. По этой причине мы используем упрощенное описание сегмента в виде двух неэластичных участков с одинаковым гидродинамическим сопротивлением и одного элемента упругого изменения объема, который не имеет гидродинамического сопротивления. Такого рода модели относят к типу «windkessel» [24], что в переводе с немецкого означает «воздушный мешок».

Сами клеточные механизмы, управляющие тонусом КГМ, также представлены максимально упрощенно. Важным же аспектом описанной ниже модели авторы считают учет нелинейного характера и динамической регуляции степени упругости стенки сосуда, так как именно это позволяет наблюдать в вычислительном эксперименте реакции адаптации сосуда к изменениям давления и потока, которые соответствуют зафиксированным экспериментально.

1.2. Уравнения модели

Вывод модельных уравнений опирается на следующие основные соотношения [2–5, 22]:

$$\frac{dW}{dt} = J_{in} - J_{out}, \quad (1)$$

$$\mu \frac{d^2R}{dt^2} + \gamma \frac{dR}{dt} + (F_{elastic} + F_{active}) = 2\pi RLP. \quad (2)$$

Уравнение (1) отражает закон сохранения объема крови и описывает изменение объема сегмента сосуда W соответственно разности втекающего и вытекающего потоков J_{in} и J_{out} . В свою очередь, $W=PC$, где P есть давление в эластичном элементе сегмента, а C – величина его «податливости», эта величина обратна коэффициенту упругости. Так как в отличие от простейших «windkessel»-моделей мы считаем C переменной во времени величиной, то $dW = d(PC) = CdP/dt + P dC/dt$.



Уравнение (2) описывает поведение радиуса R цилиндрического эластичного элемента сегмента сосуда как осциллятора с параметром инерции μ и коэффициентом вязкого трения γ . Это соотношение может быть легко получено на основе второго закона Ньютона с учетом аксиальной симметрии задачи. Здесь $F_{elastic}$ и F_{active} обозначают силы упругой реакции и активной вазоконстрикции, возникающие за счет эластичных элементов стенки сосуда и за счет сокращения клеток гладкой мускулатуры соответственно. Величина $2\pi RLP$ есть распирающая сегмент сила, где давление P приложено к площади внутренней поверхности сегмента $2\pi RL$ (L – длина в направлении вдоль потока).

Дальнейший вывод приведенных ниже модельных уравнений включал, во-первых, переход к безразмерным переменным и задание конкретного вида функции упругости, а во-вторых, дополнение соотношениями, учитывающими наличие цепей активной регуляции тонуса сосуда, как показано на рис. 1. Итоговая модель содержит 4 дифференциальных уравнения:

$$cp' = j_{in} - j_{out} - p \frac{dc}{dr} r', \quad (3)$$

$$\tau_r r' = rp - (f_e(r) + f_a(m)), \quad (4)$$

$$\tau_e e' = \frac{v(j_{in}, j_{out})}{K_e + v(j_{in}, j_{out})} - e, \quad (5)$$

$$\tau_m m' = \frac{\alpha_p(p) - e}{K_m + \alpha_p(p) - e} - m, \quad (6)$$

$$j_{in} = r^4 \sigma_r (p_a - p), \quad j_{out} = r^4 \sigma_r (p - p_v), \quad (7)$$

$$f_e(r) = \frac{1}{2} \kappa_e \ln \left\{ \frac{1+(r-1)}{1-(r-1)} \right\}, \quad (8)$$

$$f_a(m) = (\kappa_a m) r, \quad (9)$$

$$c = \left(\frac{df_e}{dr} + \frac{df_a}{dr} \right)^{-1} = \left(\frac{\kappa_e}{1+(r-1)^2} + \kappa_a m \right)^{-1}, \quad (10)$$

$$v(j_{in}, j_{out}) = 0.5(|j_{in}| + |j_{out}|) / \pi r^2, \quad (11)$$

$$\alpha_p(p) = p(1 + th(2p - 0.8)) / 2. \quad (12)$$

В уравнениях (3)–(6) штрихом обозначено дифференцирование по безразмерному времени, p, r, c – безразмерные аналоги давления, радиуса и податливости, такие, что при $p=0$ $r=r_0=1.0$, а c задается уравнением (10).

Уравнение (3) есть прямой аналог (1) с учетом того, что изменение безразмерного объема определяется изменением как p , так и c , а втекающий и вытекающий потоки задаются (7) в соответствии с законом Пуазейля, причем гидродинамическое сопротивление записано в форме $r^4 \sigma_r$, так как r – переменная модели, а параметр σ_r описывает совокупность остальных констант и нормировочных коэффициентов. Уравнение (4) описывает изменение безразмерного радиуса r , который в исходном состоянии считается равным единице. Это уравнение выведено на основе (2), где влиянием инерции пренебрегли ($\mu = 0$), что хорошо соответствует большинству сосудов, за исключением наиболее крупных. Коэффициент вязкого трения и площадь поверхности сегмента вошли в параметр τ_r . Силы пассивной (за счет эластичности) и активной (за счет мышечного сокращения) упругости представлены величинами $f_e(r)$ и $f_a(m)$, их конкретный вид задается уравнениями (8) и (9) и масштабируется коэффициентами κ_e и κ_a соответственно.

На рис. 2 приведены графики модельной зависимости силы упругости $f_e(r)$ и ее производной от радиуса. Выбор в уравнении (8) конкретной нелинейности в виде функции ареатангенса от аргумента $(r-1)$ обусловлен ее подходящей формой и простым видом производной. А именно в исходном состоянии, когда $r=1, f_e(r) = 0$, упругие силы отсутствуют. По мере отклонения радиуса в меньшую или большую стороны сила пассивной упругости резко нарастает при приближении к $r = 0$ (сосуд сжат полностью, просвет отсутствует) или $r = 2$ (двукратное растяжение сосуда, которое мы считаем предельно возможным без его разрушения). Соответственно производная от $f_e(r)$, которая входит в уравнение (10), задает значение пассивного коэффициента упругости при конкретном r .

Активная регуляция тонуса сосудистой стенки представлена уравнениями (5) и (6), а также соотношениями (9), (11) и (12). При записи модельных уравнений действие каждого из двух механизмов регуляции (две выделенные серым области на рис. 1) было описано с помощью одного нелинейного дифференциального уравнения первого порядка.

Уравнение (5) для переменной e обобщенно описывает реакцию КЭ, игнорируя детали многоступенчатого механизма и принимая в расчет только наличие определенного временного масштаба (параметр τ_e) в выработке регулирующего фактора (оксида азота), а также нелинейное

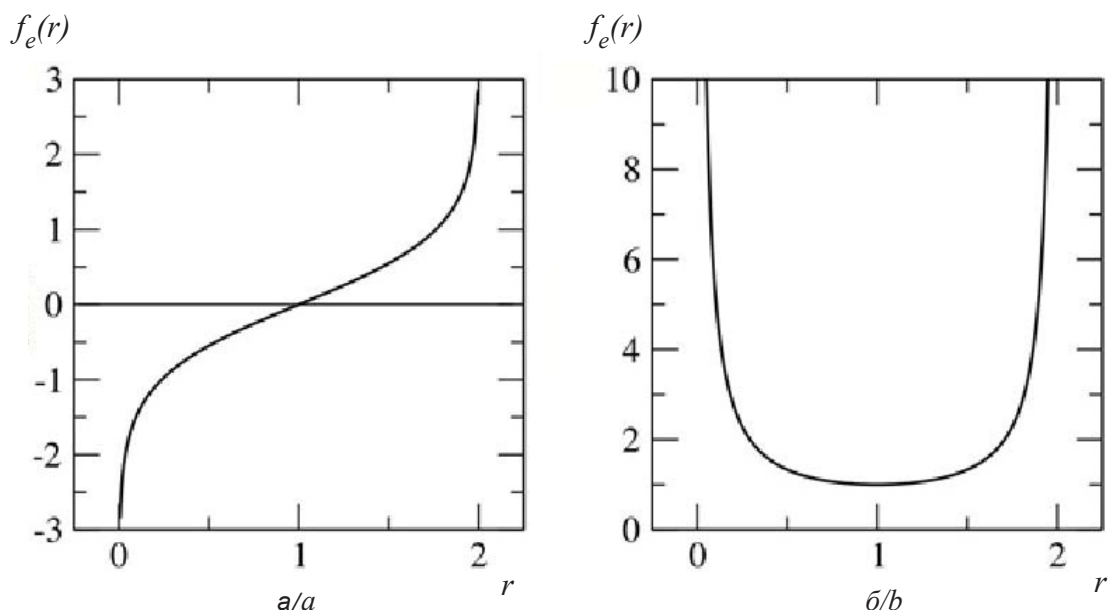


Рис. 2. График модельной зависимости силы пассивной упругости $f_e(r)$ – а и ее производной – б от радиуса сосуда r

Fig. 2. Graph of the model dependence of the force of passive elasticity $f_e(r)$ – a and its derivative – b on the radius of the vessel r

ограничение силы действия сигнальной величины $v(j_{in}j_{out})$, которая, в свою очередь, пропорциональна средней линейной скорости потока в сосуде согласно уравнению (11). Вид нелинейной зависимости от $v(j_{in}j_{out})$, использованный в уравнении (5), характерен для широкого класса задач биофизики, в том числе при описании активности ионных каналов клеток [3]. Параметр K_e задает как наклон графика при малых значениях аргумента, так и уровень половинной активации, достигаемый при $v(j_{in}j_{out}) = K_e$. Уравнение (6) для величины мышечного тонуса m имеет аналогичную структуру: m активируется действием давления p и частично деактивируется переменной e , в то время как параметр τ_m задает относительную скорость сократительной реакции мышц гладкой мускулатуры. Параметр K_m , действуя аналогично K_e , определяет степень и диапазон чувствительности указанных переменных к действию активирующих факторов.

Эмпирическое соотношение (12) описывает нелинейное ограничение действия давления p на величину мышечного тонуса m . Существенным свойством (12) является то, что ниже и выше определенных пороговых значений p его изменение не передается m , тогда как конкретный вид нелинейности не играет существенной роли.

1.3. Управляющие параметры

В целом значения управляющих параметров описанной выше модельной системы подби-

рались так, чтобы результирующее поведение модели качественно соответствовало известным экспериментальным данным. Так, суммарный баланс действия давления и сил реакции приводил к увеличению радиуса не более чем в 1.6–1.7 раз, что и являлось опорным показателем для характеристики давления как «высокого». Соотношение параметров упругости и временных масштабов отвечало условиям, при которых пульсовая волна способна распространяться с относительно небольшим затуханием, как это имеет место в действительности. Значения параметров τ_e , τ_m реакции клеточных механизмов регуляции выбирались так, чтобы они не опережали механическую подстройку радиуса сосуда, что также соответствует общепринятым представлениям [6].

В то же время соотношение между параметрами κ_a , κ_m , K_e и K_m можно было варьировать в широких пределах, так как различные их комбинации соответствуют различным типам и размерам кровеносных сосудов. Так, выбор $\kappa_a \gg \kappa_m$ имитирует ситуацию в малых артериолах, где активная регуляция способна полностью сжать сосуд до исчезновения его просвета. Выбор малых κ_a и κ_m , таких, что действие давления p способно сильно растянуть сосуд, соответствует ситуации в венозных сосудах.

В рамках данной работы мы ограничиваемся неким средним набором параметров, оставляя



их вариацию для последующей работы по исследованию сосудистых реакций в составе сетей различной конфигурации:

$$\tau_r = 1.0, \tau_e = 2.0, \tau_m = 2.0, K_e = 0.3 \dots 10.0, \\ K_m = 1.0, \sigma_r = 1.0, \kappa_e = 0 \dots 15.0, \kappa_a = 15.0.$$

1.4. Модель участка сосуда

С целью моделирования процессов в относительно протяженном отрезке кровеносного сосуда нами анализировалась динамика одномерного массива (цепочки), содержащего 100 сегментов, каждый из которых описывался уравнениями (3)–(10), причем выходной поток каждого предыдущего сегмента становился входным потоком для последующего, а текущее межсегментное гидродинамическое сопротивление вычислялось как среднее по двум соседним сегментам.

При расчете скорости пульсовой волны входной импульс давления подавался на первый сегмент цепочки и имел форму полуволны синусоиды заданного периода и амплитуды. Сама скорость пульсовой волны рассчитывалась делением числа межсегментных интервалов на промежуток времени, разделяющий моменты максимума переменной r в первом и последнем сегменте цепочки.

2. Результаты

Разработанная модель тестировалась с целью лучшего понимания того, как наличие путей активной регуляции проявляет себя в сравнении со случаем «просто эластичной трубки».

Классическим методом анализа радиотехнических систем является построение их импульсной и переходной характеристик. В то время как воздействие на модель сосуда коротким и высокоамплитудным импульсом давления мало соответствует физиологическим условиям, получение реакции на резкий перепад входного давления представляется информативным и имеет аналог в методах физиологического эксперимента. Другой вид оценки реакции сосуда – медленный подъем входного давления (так называемое «ramping») – дает информацию о стационарном состоянии модели после затухания переходного процесса. Результаты обоих этих тестов описаны ниже.

Другой тестовый вычислительный эксперимент заключался в изучении характера распространения импульса в цепочке из 100 элементов, каждый из которых описывался уравнениями (3) – (12), а именно в построении зависимости скорости его распространения от параметров импульса давления на входе цепочки.

2.1. Реакция одиночного сегмента на изменение давления

На рис. 3 приведены графики изменения давления p (слева) и радиуса сегмента r в ответ на мгновенный скачок входного давления p_a в момент времени $t = 10.0$ (переходная характеристика). Цифры 1, 2, 3, 6 и 10, обозначающие кривые на обеих панелях, соответствуют величине скачка давления от начального нулевого уровня. Пунктиром даны графики для случая отключенной активной регуляции ($m = 0$ в уравнениях (9) и (10)), а сплошными линиями – для набора параметров, указанного выше при $K_e = 0.55, \kappa_e = 15.0$. Как можно видеть, графики изменения давления p в сегменте совпадают в обоих случаях, причем процесс его установления гораздо быстрее, чем подстройки радиуса сосуда.

Отметим, что в силу структуры модели (сегмент однороден, а давление приписывается его центру) достигаемое стационарное значение p всегда равно среднему от давлений на входе p_a и выходе p_v .

Графики же изменения радиуса сосуда r существенно различаются в указанных случаях. При выключенной активной регуляции радиус стабилизируется примерно одновременно с давлением, и его величина монотонно растет с ростом p (пунктирные линии). Включение активной регуляции существенно меняет реакцию модели. Можно видеть, что даже при небольшом скачке входного давления (кривые 1, 2), величина r после короткого всплеска стабилизируется на значении меньше единицы, причем для кривой 1 можно выделить минимум и максимум, процесс установления носит характер единичного затухания. Увеличению скачка входного давления (кривые 3, 6, 10) соответствует рост пикового значения r и немонотонное уменьшение достигаемого стационарного уровня.

В целом на рис. 3 демонстрируется выраженный нелинейный характер отклика радиуса сегмента при включенной его активной регуляции, в то время как по изменению давления это поведение диагностировать практически невозможно.

На рис. 4. показано, что происходит при медленном повышении уровня давления p_a при ($p_v = 0$), отложенного по горизонтальным осям обеих панелей, левая из которых (а) показывает изменения стационарного значения радиуса r , а правая (б) – соответствующего ему среднего потока сегмента $j_a = (j_{in} + j_{out}) / 2$. Кривые пронумерованы следующим образом: 1 – отсутствие активной регуляции ($m = 0$); 2 – $K_m = 10.0$; 3 – $K_m = 0.5$; 4 – $K_m = 0.3$.

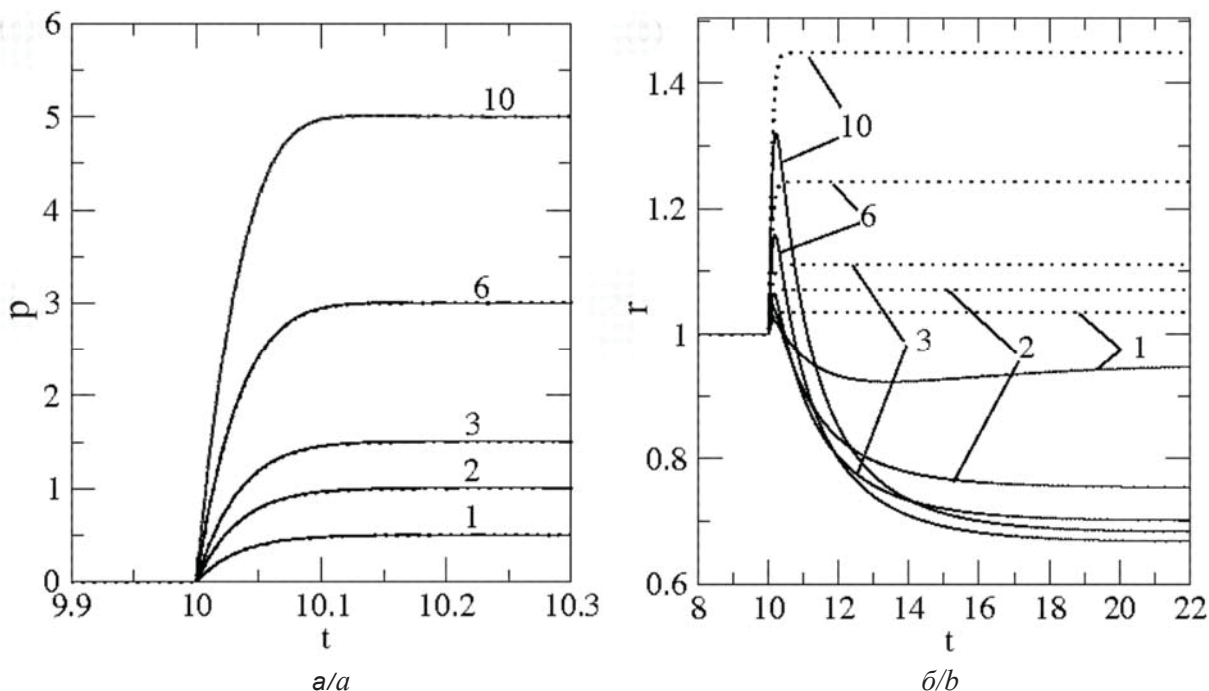


Рис. 3. Переходная характеристика модели. Изменение давления (а) и изменение радиуса (б) в ответ на скачок входного давления. Цифры 1, 2, 3, 6 и 10 на панелях (а) и (б) соответствуют величине скачка давления от начального нулевого уровня. На панели (б) пунктиром обозначено изменение радиуса без активной регуляции, сплошными линиями – в условиях активной регуляции

Fig. 3. Transient characteristics of the model. The change in the pressure (a) and the change in the radius (b) in response to a jump in the input pressure. Figures 1, 2, 3, 6 and 10 on the panels (a) and (b) correspond to the magnitude of the pressure jump from the initial zero level. On the panel (b) the dotted line indicates the change in the radius without active regulation, solid lines – in the correct regulation

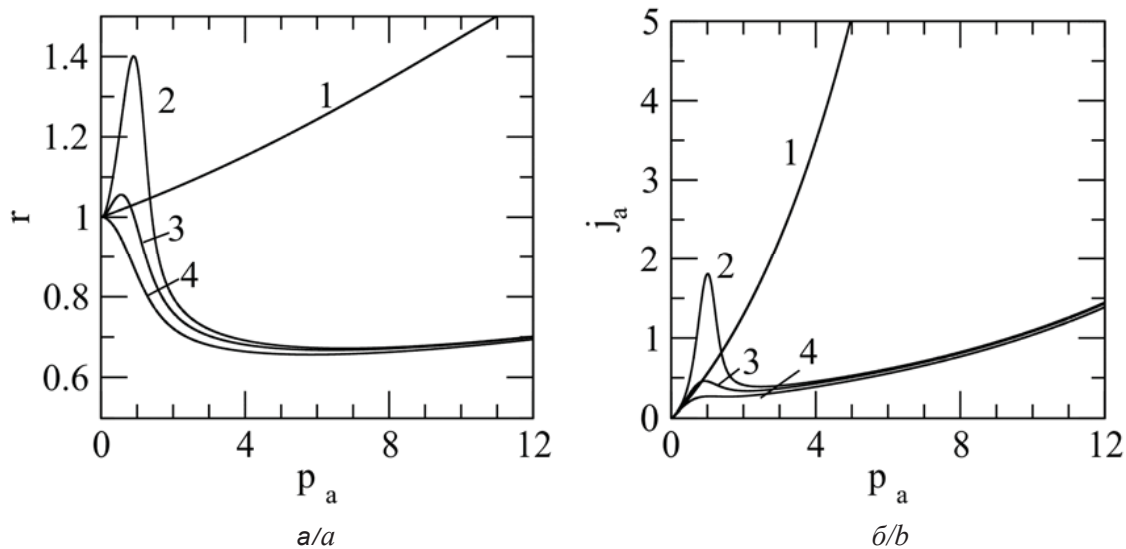


Рис. 4. Авторегуляция в действии. Изменение стационарных значений радиуса (а) и потока (б) в сегменте с ростом давления. Кривая 1 соответствует значениям радиуса и потока в отсутствие активной регуляции, кривые 2, 3, 4 – в условиях активной регуляции, при значениях параметра $K_m = 10.0, 0.5, 0.3$ соответственно

Fig. 4. Autoregulation in action. The change in the stationary values of the radius (a) and flow (b) in the segment with increasing pressure. Curve 1 corresponds to the values of the radius and flow in the absence of active regulation, curves 2, 3, 4 – under active regulation, with the values of the parameter $K_m = 10.0, 0.5, 0.3$, respectively



Величина K_m , по сути, задает чувствительность изменения активности клеток гладкой мускулатуры к росту давления p , причем большее значение соответствует меньшей чувствительности. Как можно видеть из рисунка, при выключенной регуляции и радиус, и поток монотонно растут с ростом p_a (кривая 1). При $K_m = 10.0$ росту p_a на начальном участке отвечает значительный (до $r \approx 1.4$) рост радиуса и вместе с ним – потока, однако уже при $p_a \approx 1$ рост сменяется спадом и последующей стабилизацией радиуса на величине около 0.7. Поток при этом продолжает расти в силу роста давления, но значительно слабее, чем в случае без активной регуляции. Уменьшение K_m делает такое поведение еще более выраженным, при $K_m = 0.3$ начального пика значений радиуса и потока не наблюдается вовсе.

В целом описанная выше реакция модельной системы на рост входного давления хорошо соответствует описанным в литературе типичным реакциям резистивных сосудов [6]. В частности, уменьшение радиуса сосуда по сравнению с его начальным значением в ответ на рост давления является классическим проявлением действия миогенного механизма, особенно сильно выраженного, например, в почке или сосудах сетчатки глаза [25, 26] и служит целью стабилизации интенсивности кровоснабжения органа при различных состояниях организма.

2.2. Скорость пульсовой волны в зависимости от вклада активной регуляции

Результаты тестирования модели одиночного сегмента дают основание для исследования закономерностей поведения модели участка сосуда. Как было указано выше, в нашем случае такая модель была составлена из 100 соединенных в цепочку моделей сегмента.

Задачей вычислительного эксперимента было выявить характер влияния механизмов активной регуляции тонуса на скорость распространения пульсовой волны – скачка радиуса сосуда в ответ на импульс давления. Детальное понимание такой связи важно, в частности, для ряда прикладных задач по разработке методов неинвазивного мониторинга давления [14–17].

На рис. 5 приведены результаты расчета скорости распространения импульса при различных значениях параметра κ_e : для кривых 1–5 $\kappa_e = 0, 1, 5, 10, 15$ соответственно. По вертикальной оси отложена скорость пульсовой волны v , а

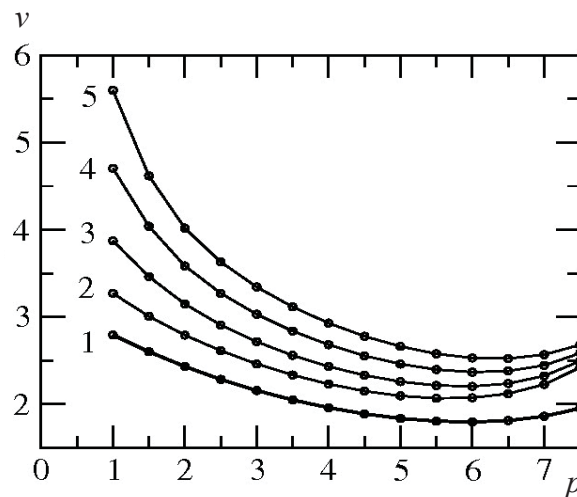


Рис. 5. Зависимость скорости пульсовой волны от амплитуды входного импульса давления в участке модельного сосуда из 100 сегментов. Для кривых 1–5 значение параметра $\kappa_e = 0, 1, 5, 10, 15$ соответственно

Fig. 5. Dependence of the pulse wave velocity on the amplitude of the input pressure pulse in the section of the model vessel of 100 segments. For curves 1–5, the value of the parameter $\kappa_e = 0, 1, 5, 10, 15$, respectively

по горизонтальной – значение импульса входного давления p_a , который имел форму полуволны синусоиды с длительностью $\Delta t = 220.0$.

Как можно видеть, с увеличением κ_e скорость v в целом увеличивается, что не удивительно, так как при этом растет общая упругость сосуда, а в соответствии с формулой Моенса – Кортвега [22] скорость пульсовой волны пропорциональна модулю Юнга E материала стенки сосуда:

$$v = \sqrt{\frac{Eh}{\rho d}}, \quad (13)$$

где h – толщина стенки сосуда, ρ – плотность вещества сосуда, d – диаметр сосуда.

Менее очевидным на рис. 5 является наличие минимума скорости на значениях $p \approx 6$, который присутствует на всех графиках, и тем более выражен, чем меньше вклад активной регуляции. Этот результат может быть объяснен, если в той же формуле (13) учесть, что увеличение давления в сосуде p сопровождается увеличением его диаметра, а также тот факт, что в предположении постоянства длины сосуда (он закреплен на концах) сохранение объема материала стенки сосуда требует $hd = \text{const}$, а значит $v \sim \sqrt{E(d)/d^2}$. В итоге при росте давления в сосуде скорость пульсовой волны может уменьшаться за счет увеличения его диаметра, достигая минимума при некотором p , а далее вновь расти за счет пре-



обладания нелинейного увеличения упругости материала стенки. Наша модель демонстрирует данную зависимость автоматически, на основе закономерностей, учтенных при ее записи.

Анализ графиков рис. 5 с точки зрения решения обратной задачи – мониторинга давления по скорости пульсовой волны или времени пробега импульса (РТТ, от «pulse transit time») – выявляет потенциальную проблему, которая вызвана наличием обсуждаемого выше экстремума на кривых. Очевидно, это соответствует области неоднозначности оценки давления для измеренного значения или, как минимум, области «нулевой чувствительности», когда одному измеренному с конечной точностью значению v соответствует диапазон значений p .

Вторая проблема заключается в том, что текущий вклад активной регуляции в нашей модели, представленной параметром κ_a , в реальных условиях, постоянно меняется в зависимости от многих факторов, таких как изменения в эмоциональном состоянии или температурная регуляция.

Заключение

В данной работе нами предложена и протестирована математическая модель процесса авторегуляции кровотока в сегменте кровеносного сосуда, которая на качественном уровне воспроизводит наиболее характерные проявления работы механизмов активной регуляции степени упругости сосудистой стенки. В частности, в вычислительном эксперименте продемонстрировано уменьшение диаметра сосуда в ответ на рост приложенного давления, что, в свою очередь, способствует стабилизации потока. Моделирование процесса распространения пульсовой волны было реализовано в системе, состоящей из 100 последовательно соединенных моделей сегментов. При этом была выявлена нелинейная зависимость ее скорости v от величины импульса давления, поданного на первый (входной) сегмент модели. Показано, что данный результат не противоречит формуле Моенса – Кортвега для скорости пульсовой волны, если учесть одновременное изменение нескольких входящих в нее величин.

В целом, по мнению авторов, полученные результаты свидетельствуют о перспективности данной модели в качестве базового элемента при построении вычислительных моделей разветвленных сосудистых сетей с активной авторегуляцией кровотока.

Благодарности

Работа выполнена в рамках исследований по НИР Госзадания Минобрнауки РФ в области научной деятельности (проект № 3.1586.2017/4.6).

Список литературы

1. *Nasimi A.* Hemodynamics // *The Cardiovascular System – Physiology, Diagnostics and Clinical Implications* / ed. D. C. Gaze. Rijeka : InTech, 2012. P. 95–111.
2. *Морман Д., Хеллер Л.* Физиология сердечно-сосудистой системы. СПб. : Питер, 2000. 287 с.
3. *Keener J., Sneyd J.* *Mathematical Physiology*. N.Y. : Springer-Verlag, 1998. 767 p.
4. *Лишук В. А.* Математическая теория кровообращения. М. : Медицина, 1991. 256 с.
5. *Thiriet M., Parker K. H., Formaggia L., Perktold K., Quarteroni A., Fernandez M. A., Gerbeau J.-F., Antiga L., Peiro J., Steinman D. A., Doorly D., Sherwin S., Robertson A. M., Sequeira A., Owens R. G., Perktold K., Prosi M., Zunino P., Maday Y., Veneziani A., Arimon A., Balossino R., D'Angelo C., Dubini G., Giordana S., Migliavacca F., Pennati G., Vergara C., Vidrascu M.* Cardiovascular mathematics, modeling and simulation of the circulatory system. Milano, Italia : Springer-Verlag, 2009. 522 p.
6. *Берн П. М., Леви М. Н.* Физиология сердечно-сосудистой системы // *Фундаментальная и клиническая физиология* / под ред. А. Г. Камкина, А. А. Каменского. М. : Академия, 2004. С. 513–703.
7. *Абакумов М. В., Гаврилюк К. В., Есикова Н. Б., Кошелев В. Б., Лушкин А. В., Мухин С. И., Соснин Н. В., Тишкин В. Ф., Фаворский А. П.* Математическая модель гемодинамики сердечно-сосудистой системы // *Дифференциальные уравнения*. 1997. Т. 33, № 7. С. 892–898.
8. *Gustafsson F., Nölstein-Rathlou N.-H.* Conducted vasomotor responses in arterioles : characteristics, mechanisms and physiological significance // *Acta Physiol. Scand.* 1999. Vol. 167. P. 11–21. DOI: 10.1046/j.1365-201x.1999.00603.x
9. *Neganova A., Stiukhina E. S., Postnov D. E.* Mathematical model of depolarization mechanism of conducted vasoreactivity // *Proc. SPIE*. 2015. Vol. 9448, № 94481J. P. 1–10. DOI: 10.1046/j.1365-201x.1999.00603.x
10. *Peng H., Matchkov V., Ivarsen A., Aalkjaer C., Nilsson H.* Hypothesis for the initiation of vasomotion // *Circ Res.* 2001. Vol. 88. P. 810–815.
11. *Kapela A., Nagaraja S., Tsoukias N. M.* A mathematical model of vasoreactivity in rat mesenteric arterioles. II. Conducted vasoreactivity // *Amer. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2010. Vol. 298, № 1. P. H52–H65. DOI: 10.1152/ajpheart.00546.2009
12. *Neganova A.* Dynamical characteristics of microvascular networks with a myogenic response gradient // *Journal for Modeling in Ophthalmology*. 2017. Vol. 1, № 4. P. 43–61.



13. Postnov D. D., Marsh D. J., Postnov D. E., Braunslein T. H., Holstein-Rathlou N.-H., Martens E. A., Sosnovtseva O. Modeling of Kidney Hemodynamics : Probability-Based Topology of an Arterial Network // PLoS Comput. Biol. 2016. Vol. 12, № 7, e1004922. P. 1–28. DOI: 10.1371/journal.pcbi.1004922
14. Gesche H., Grosskurth D., Kuchler G., Patzak A. Continuous blood pressure measurement by using the pulse transit time : comparison to a cuff-based method // Eur. J. Appl. Physiol. 2012. Vol. 112. P. 309–315. DOI: 10.1007/s00421-011-1983-3
15. Hirata K., Kawakami M., O'Rourke M. Pulse wave analysis and pulse wave velocity. A review of blood pressure interpretation 100 years after Korotkov // Circ. J. 2006. Vol. 70, № 10. P. 1231–1239.
16. Nelson M. R., Stepanek J., Cevette M., Covalciuc M., Hurst R. T., Tajik A.J. Noninvasive measurement of central vascular pressures with arterial tonometry : clinical revival of the pulse pressure waveform? // Mayo. Clin. Proc. 2010. Vol. 85, № 5. P. 460–472. DOI: 10.4065/mcp.2009.0336
17. Wang R., Jia W., Mao Z. H., Sclabassi R. J., Sun M. Cuff-free blood pressure estimation using pulse transit time and heart rate // Intern. Conf. Signal Process Proc. 2014. P. 115–118. DOI: 10.1109/ICOSP.2014.7014980
18. Hennig A., Patzak A. Continuous blood pressure measurement using pulse transit time // Somnologie. 2013. Vol. 17, № 2. P. 104–110.
19. Churchland P. S., Koch C., Sejnowski T. J. What is computational neuroscience? // Computational neuroscience. Cambridge : MIT Press, 1993. P. 46–55.
20. Izhikevich E. M. Dynamical systems in neuroscience : the geometry of excitability and bursting. Cambridge : MIT Press, 2007. 505 p.
21. Miller J., Bower J. M., Beeman D., Crook S. M., Davison A. P., Plesser H. E., Blackwell K., Calabrese R. L., Destexhe A., Bhalla U. S., Hasselmo M. E., Linster C., Cleland T. A., Olshausen B. A., Montague P. R. 20 years of Computational neuroscience. N.Y. : Springer-Verlag, 2013. 283 p. DOI: 10.1007/978-1-4614-1424-7
22. Капо К., Педли Т., Шротер Р., Суд В. Механика кровообращения. М. : Мир, 1981. 624 с.
23. Diep H. K., Vigmond E. J., Segal S. S., Welsh D. G. Defining electrical communication in skeletal muscle resistance arteries: a computational approach // J. Physiol. 2005. Vol. 568, № 1. P. 267–281. DOI: 10.1113/jphysiol.2005.090233
24. Liu C., Xin S., Liu C., Gu J., Yu M. Non-invasive measurement of arterial pressure-dependent compliance // 2007 Canadian Conference on Electrical and Computer Engineering. Vancouver, 2007. P. 590–593. DOI: 10.1109/CCECE.2007.152
25. Jeppesen P. Sanye-Hajari J. Increased blood pressure induces a diameter response of retinal arterioles that increases with decreasing arteriolar diameter // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2007. Vol. 48, № 1. P. 328–331. DOI: 10.1167/iovs.06-0360
26. Yang J., Clark J. W. Jr., Bryan R. M., Robertson C. S. The myogenic response in isolated rat cerebrovascular arteries: vessel model // Med. Eng. Phys. 2003. Vol. 25, № 8. P. 711–717.

Образец для цитирования:

Стюхина Е. С., Автомонов Ю. Н., Постнов Д. Э. Математическая модель авторегуляции сосудистого тонуса // Изв. Сарат. ун-та. Нов. сер. Сер. Физика. 2018. Т. 18, вып. 3. С. 201–214. DOI: 10.18500/1817-3020-2018-18-3-202-214

Mathematical Model of Vascular Tone Autoregulation

E. S. Stiukhina, Yu. N. Avtomonov, D. E. Postnov

Elena S. Stiukhina, ORCID 0000-0003-1021-358X, Saratov State University, 83, Astrakhanskaya Str., Saratov, 410012, Russia, ells03@yandex.ru

Yuri N. Avtomonov, ORCID 0000-0003-1901-8465, Saratov State University, 83, Astrakhanskaya Str., Saratov, 410012, Russia, avtomonovun@gmail.com

Dmitry E. Postnov, ORCID 0000-0002-6575-0975, Saratov State University, 83, Astrakhanskaya Str., Saratov, 410012, Russia, postnov@info.sgu.ru

Background and Objectives: The conventional approach to study the blood circulation in the cardiovascular system of humans and animals is based on representation of the vascular system as a hierarchical structure of branching elastic tubes.

While considerable progress has been achieved in the framework of this paradigm, the other fails when one needs to analyze the dynamical patterns in networks of small arterial vessels. It mainly caused by the dominant contribution of cellular regulatory pathways that adjust a vascular tone in response to systemic signals and local metabolic demands. Since its complexity, these cellular mechanisms are typically studied (and modeled) separately from the blood flow modeling studies. We believe that the progress in the field essentially depends on the availability of simple enough, but still problem-relevant mathematical models that would provide the better understanding of the behavior of the vascular system as a complex network of nonlinear elements. **Results:** In this paper, we propose a minimized mathematical model of the process of autoregulation of the blood flow in the blood vessel segment. Being considerably simplified our model still takes into account both the typical nonlinearities and the basic mechanisms of active regulation of a vascular tone. We verify our model in order to check whether the observed behavior is consistent with the known basic properties of real vessels. We show that the model successfully reproduces the effect of changes in the vessel radius



and the corresponding stabilization of the flow with considerable (up to several times) pressure changes at the entrance to the segment. The oscillatory response of the radius of the segment on the pressure jump at the inlet has been revealed. This behavior possibly can underlie the complex types of reaction in small and medium microcirculatory networks. Next, we have studied the propagation of the pulse wave in the 100-segment model of the blood vessel. The nonlinear dependence of its pulse wave velocity on the pressure pulse amplitude applied to the first (input) segment of the model has been revealed. **Conclusion:** We suggest that the simultaneous control of both the speed of the pulse wave and its pressure derivative is promising from the point of solving the practically important inverse problem being the pressure recovery from the measured pulse wave velocity.

Key words: mathematical modeling, vascular tone, blood flow autoregulation, microcirculatory networks, myogenic response.

Acknowledgements: This work was supported by the Russian Ministry of Education and Science, state assignment no. 3.1586.2017/4.6.

References

- Nasimi A. Hemodynamics. In: *The Cardiovascular System – Physiology, Diagnostics and Clinical Implications*. Ed. D. C. Gaze. Rijeka, InTech, 2012, pp. 95–111.
- Morman D., Heller L. *Cardiovascular physiology*. Lange, 2013. 287 p.
- Keener J., Sneyd J. *Mathematical physiology*. New York, Springer-Verlag, 1998. 767 p.
- Lishchuk V. A. *Matematicheskaya teoriya krovoobrashcheniya* [Mathematical theory of blood flow]. Moscow, Medicina Publ., 1991. 256 p. (in Russian).
- Thiriet M., Parker K. H., Formaggia L., Perktold K., Quarteroni A., Fernandez M. A., Gerbeau J.-F., Antiga L., Peiro J., Steinman D. A., Doorly D., Sherwin S., Robertson A. M., Sequeira A., Owens R. G., Perktold K., Prosi M., Zunino P., Maday Y., Veneziani A., Arimon A., Balossino R., D'Angelo C., Dubini G., Giordana S., Migliavacca F., Pennati G., Vergara C., Vidrascu M. *Cardiovascular mathematics. modeling and simulation of the circulatory system*. Milano, Italia, Springer-Verlag, 2009. 522 p.
- Berne R. M., Levy M. N. Physiologiya serdechno-sosudistoi sistemy. In: *Fundamentalnaya i klinicheskaya fiziologiya* [Fundamental and clinical physiology]. Ed. Andrey G. Kamkin, Andrey A. Kamensky. Moscow, Akademiya Publ., 2004, pp. 513–703 (in Russian).
- Abakumov M. V., Gavriljuk K. V., Esikova N. B., Koshelev V. B., Lukshin A. B., Mukhin S. I., Sosnin N. V., Tishkin V. F., Favorsky A. P. Matematicheskaya model gemodinamiki serdechno-sosudistoi sistemy [Mathematical model of hemodynamics cardiovascular system]. *Differentsialnye Uravneniya*, 1997, vol. 33, no. 7, pp. 892–898 (in Russian).
- Gustafsson F., Nolin-Rathlou N.-H. Conducted vasomotor responses in arterioles: characteristics, mechanisms and physiological significance. *Acta Physiol. Scand.*, 1999, vol. 167, pp. 11–21. DOI: 10.1046/j.1365-201x.1999.00603.x
- Neganova A., Stiukhina E. S., Postnov D. E. Mathematical model of depolarization mechanism of conducted vasoreactivity. *Proc. SPIE*, 2015, vol. 9448, № 94481J. DOI: 10.1046/j.1365-201x.1999.00603.x
- Peng H., Matchkov V., Ivarsen A., Aalkjaer C., Nilsson H. Hypothesis for the initiation of vasomotion. *Circ. Res.*, 2001, vol. 88, pp. 810–815.
- Kapela A., Nagaraja S., Tsoukias N. M. A mathematical model of vasoreactivity in rat mesenteric arterioles. II. Conducted vasoreactivity. *Amer. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.*, 2010, vol. 298, no. 1, pp. H52–H65. DOI: 10.1152/ajpheart.00546.2009
- Neganova A. Dynamical characteristics of microvascular networks with a myogenic response gradient. *Journal for Modeling in Ophthalmology*, 2017, vol. 1, no. 4, pp. 43–61.
- Postnov D. D., Marsh D. J., Postnov D. E., Braunstein T. H., Holstein-Rathlou N.-H., Martens E. A., Sosnovtseva O. Modeling of kidney hemodynamics: probability-based topology of an arterial network. *PLoS Comput. Biol.*, 2016, vol. 12, no. 7, e1004922, pp. 1–28. DOI: 10.1371/journal.pcbi.1004922
- Gesche H., Grosskurth D., Kuchler G., Patzak A. Continuous blood pressure measurement by using the pulse transit time: comparison to a cuff-based method. *Eur. J. Appl. Physiol.*, 2012, vol. 112, pp. 309–315. DOI: 10.1007/s00421-011-1983-3
- Hirata K., Kawakami M., O'Rourke M. Pulse wave analysis and pulse wave velocity. A review of blood pressure interpretation 100 years after Korotkov. *Circ. J.*, 2006, vol. 70, no. 10, pp. 1231–1239.
- Nelson M. R., Stepanek J., Cevette M., Covalciuc M., Hurst R. T., Tajik A. J. Noninvasive measurement of central vascular pressures with arterial tonometry: Clinical Revival of the Pulse Pressure Waveform? *Mayo Clin. Proc.*, 2010, vol. 85, no. 5, pp. 460–472. DOI: 10.4065/mcp.2009.0336
- Wang R., Jia W., Mao Z. H., Scabassi R. J., Sun M. Cuff-free blood pressure estimation using pulse transit time and heart rate. *Intern. Conf. Signal Process Proc.*, 2014, pp. 115–118. DOI: 10.1109/ICOSP.2014.7014980
- Hennig A., Patzak A. Continuous blood pressure measurement using pulse transit time. *Somnologie*, 2013, vol. 17, no. 2, pp. 104–110.
- Churchland P. S., Koch C., Sejnowski T. J. What is computational neuroscience? In: *Computational neuroscience*. Cambridge, MIT Press, 1993, pp. 46–55.
- Izikevich E. M. *Dynamical systems in neuroscience: the geometry of excitability and bursting*. Cambridge, MIT Press, 2007. 505 p.
- Miller J., Bower J. M., Beeman D., Crook S. M., Davison A. P., Plesser H. E., Blackwell K., Calabrese R. L.,



- Destexhe A., Bhalla U. S., Hasselmo M. E., Linster C., Cleland T. A., Olshausen B. A., Montague P. R. *20 years of Computational neuroscience*. New York, Springer-Verlag, 2013. 283 p. DOI: 10.1007/978-1-4614-1424-7
22. Caro C. G., Pedley T. J., Schroter R. C., Seed W. A. *The mechanics of the circulations*. Cambridge, Cambridge University Press, 2012. 550 p.
23. Diep H. K., Vigmond E. J., Segal S. S., Welsh D. G. Defining electrical communication in skeletal muscle resistance arteries: a computational approach. *J. Physiol.*, 2005, vol. 568, no. 1, pp. 267–281. DOI: 10.1113/jphysiol.2005.090233
24. Liu C., Xin S., Liu C., Gu J., Yu M. Non-invasive measurement of arterial pressure-dependent compliance. In: *2007 Canadian Conference on Electrical and Computer Engineering*. Vancouver, 2007, pp. 590–593. DOI: 10.1109/CCECE.2007.152
25. Jeppesen P. Sanye-Hajari J. Increased blood pressure induces a diameter response of retinal arterioles that increases with decreasing arteriolar diameter. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, 2007, vol. 48, no. 1, pp. 328–331. DOI: 10.1167/iovs.06-0360
26. Yang J., Clark J. W. Jr., Bryan R. M., Robertson C. S. The myogenic response in isolated rat cerebrovascular arteries: vessel model. *Med. Eng. Phys.*, 2003, vol. 25, no. 8, pp. 711–717.

Cite this article as:

Stiukhina E. S., Avtomonov Yu. N., Postnov D. E. Mathematical Model of Vascular Tone Autoregulation. *Izv. Saratov Univ. (N. S.), Ser. Physics*, 2018, vol. 18, iss. 3, pp. 202–214 (in Russian). DOI: 10.18500/1817-3020-2018-18-3-202-214
