

МАТЕМАТИЧЕСКАЯ МОДЕЛЬ СТЕНКИ РЕЗИСТИВНОГО МОЗГОВОГО СОСУДА КРЫСЫ

© 2021 г. Н.Х. Шадрин

Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН, 199034, Санкт-Петербург, наб. Макарова, 6

E-mail: nksh@yandex.ru

Поступила в редакцию 01.09.2020 г.

После доработки 01.09.2020 г.

Принята к публикации 10.09.2020 г.

Представлена математическая модель механических свойств стенки мелкой мозговой артерии крысы. Предполагается, что активная составляющая напряжения имеет окружное направление и является функцией концентрации активатора сокращений гладкомышечных клеток и окружного и радиального растяжений, продольные растяжения не рассматриваются. Расчеты показали существенное снижение как окружного напряжения, так и окружного растяжения в сосудистой стенке после активации, распределение этих величин в трансмуральном направлении становится более однородным. Активная составляющая оказывает преобладающее влияние на формирование общего напряжения. Окружная компонента напряжения в несколько раз превышает радиальную и продольную. Модуль отношения радиальной компоненты напряжения к окружной в результате активации увеличивается, прослеживается тенденция к уменьшению его величины с ростом окружного растяжения. Численный анализ выявил высокую чувствительность и радиуса, и напряжения даже к небольшому изменению значений параметров, входящих в функциональную зависимость напряжения от концентрации активатора сокращений гладких мышц.

Ключевые слова: резистивный сосуд, напряжение в сосудистой стенке, сокращение гладких мышц, концентрация свободных ионов кальция.

DOI: 10.31857/S0006302921010178

Гладкомышечные клетки в сосудистой стенке играют важную роль в регуляции кровотока и оказывают существенное влияние на механические свойства как крупных, так и мелких (резистивных) артериальных сосудов [1]. К настоящему времени имеется достаточно много математических моделей, описывающих механические свойства крупных артерий на основе экспериментальных данных (см., например, работы [2–4], также обзоры [5–7]). В неактивированном состоянии материал стенки считается гиперупругим, напряжение в активированном сосуде представляется суммой активной и пассивной составляющих. Пассивная часть напряжений описывается с помощью функции плотности энергии деформаций, активная – функцией растяжений и концентрации кальция, основного активатора сокращений гладкомышечных клеток. Зависимость активных напряжений от растяжений исследовалась в экспериментах на сегментах крупных артериальных сосудов [2, 4, 8]. Существующие модели с разной степенью подробности описывают внутреннюю структуру сосудистой стенки. При двухслойном описании отдельно рассматриваются напряжения в адвентиции и

среднем слое (меди) [4], при трехслойном – в рассмотрении вводится также внутренний слой (интима) [9, 10]. Часть исследований учитывает ориентацию волокон эластина, коллагена и гладкомышечных клеток [3, 7, 11]. Однако зависимость активных напряжений от концентрации кальция в приведенных публикациях не рассматривалась. Этот параметр присутствовал в качестве постоянного множителя, чаще всего активные напряжения рассматривались при максимальной активации гладких мышц. Другой подход к моделированию активных напряжений при рассмотрении толстостенных сосудов состоит в использовании многомасштабного моделирования [11–14]. Модели этой группы включают кинетические уравнения, описывающие четыре состояния головок миозина в сократительной единице гладкомышечной клетки. В более простом случае переход от микромасштабного уровня к макромасштабному осуществляется введением доли присоединенных мостиков в качестве одного из множителей функции энергии деформаций [11]. При более сложном описании кроме молекулярного и тканевого уровней вводится промежуточный, клеточный уровень, опи-

сывающий процесс прикрепления миозиновых головок к актиновым нитям [15]. Все упомянутые исследования используют экспериментальный материал, полученный на сегментах крупных сосудов.

Цель представленной работы состояла в описании механических свойств малого артериального сосуда. Именно в таких сосудах происходит наибольшее падение артериального давления [16]. В этих сосудах, называемых резистивными, наблюдается миогенный эффект Остроумова-Бейлисса [17], характеризующийся наличием падающего участка на статической кривой «радиус—давление». Из-за трудностей в проведении необходимых измерений число экспериментальных исследований механических свойств мелких артерий весьма ограничено. Этим объясняется использование тонкостенной постановки задач при рассмотрении регуляции в мелких артериях [18, 19], тогда как геометрические параметры резистивных сосудов требуют рассмотрения, учитывающего конечную толщину стенок. На основе имеющихся в литературе экспериментальных данных [20] ранее нами было представлено описание распределения напряжений в стенке дистальной ветви задней мозговой артерии крысы [21, 22]. Поскольку результаты измерений активной составляющей напряжения в церебральном сосуде крыс удалось обнаружить только в исследовании [23], где полученный материал представлен в виде зависимости активного напряжения от эффективного сосудистого радиуса, в работах [21, 22] активную составляющую напряжения полагали зависящей от нормированной радиальной координаты и концентрации кальция в гладкомышечных клетках. При таком предположении с использованием данных экспериментальной работы [20] была получена зависимость активной составляющей напряжения от концентрации свободных ионов кальция в цитоплазме гладкомышечных клеток (C_{Ca}). Авторы работы [20] в деактивированном сосуде регистрировали диаметр дистальных ветвей задней мозговой артерии крысы, а в активированном сосуде дополнительно измеряли концентрацию кальция в цитоплазме и мембранный потенциал гладкомышечных клеток при разных значениях внутрисосудистого давления (p) в диапазоне $0 \div 100$ мм рт. ст. Другую часть экспериментов проводили при фиксированном значении $p = 60$ мм рт. ст., но варьировали значение мембранного потенциала, регулирующего поступление кальция в клетку. Был сделан вывод, что повышение давления снижает мембранный потенциал, в результате чего открываются кальциевые каналы и кальций поступает из внекле-

точного пространства, что приводит к активации и сокращению гладкомышечных клеток.

Ниже предлагается физически более естественный по сравнению с работами [21, 22] подход, при котором активные напряжения определяются растяжениями и концентрацией активатора сокращений гладкомышечных клеток. В качестве активатора выступают свободные ионы кальция в цитоплазме гладкомышечных клеток. В рассматриваемой здесь задаче предполагается, что концентрация активатора сокращений определяется трансмуральным давлением (разностью давлений на внутренней и внешней стенке сосуда), а участие мембранного потенциала в явном виде не учитывается.

ПОСТАНОВКА ЗАДАЧИ

Рассмотрим сосуд, форма которого мало отличается от цилиндрической, стенка считается однослойной, материал стенки — несжимаемым. Вводим цилиндрическую систему координат: r, θ, z — радиальная, окружная и продольная (вдоль оси сосуда) координаты. Перемещения в стенке считаются осесимметричными и описываются тензором деформаций Грина:

$$\varepsilon_{ii} = \frac{1}{2}(\lambda_{ii}^2 - 1), \quad i = r, \theta, z, \quad \varepsilon_{ij} \equiv 0 \quad \text{при } i \neq j, \quad (1)$$

$$\lambda_{\theta\theta} \equiv \lambda_{\theta} = \frac{r}{r_0}, \quad \lambda_{rr} \equiv \lambda_r = \frac{dr}{dr_0}, \quad \lambda_{zz} \equiv \lambda_z = \frac{z}{z_0}, \quad (2)$$

где λ_{ii} — растяжения в соответствующем направлении, r_0 и z_0 — радиальная и продольная координаты в ненагруженном ненапряженном состоянии. Из-за отсутствия данных о геометрических параметрах малых артериальных сосудов в ненапряженном состоянии остаточные напряжения не учитываются, полагается, что ненапряженное состояние совпадает с ненагруженным, т.е. с состоянием при $p = 0$. По той же причине не рассматриваем продольные растяжения, т.е. $\lambda_{zz} \equiv 1$.

Полное напряжение в сосудистой стенке равно сумме пассивной и активной составляющих. Материал стенки при отсутствии активации полагается гиперупругим. Активное напряжение развивается в направлении ориентации миозиновых нитей в гладкомышечных клетках. В резистивных сосудах они ориентированы преимущественно в окружном направлении [24, 25], поэтому будем считать, что гладкомышечные сокращения дают вклад только в окружное напряжение, а активная составляющая напряжения в двух других направлениях пренебрежимо мала, т.е. компоненты напряжения имеют вид:

$$\sigma_{rr} \equiv \sigma_r = q + \sigma_r^{(p)}, \quad \sigma_{\theta\theta} \equiv \sigma_{\theta} = q + \sigma_{\theta}^{(p)} + \sigma_{\theta}^{(a)}, \quad \sigma_{zz} \equiv \sigma_z = q + \sigma_z^{(p)}. \quad (3)$$

Верхние индексы (p) и (a) обозначают пассивную и активную составляющую напряжения соответственно, q – множитель Лагранжа, имеющий смысл гидростатического давления. Компоненты пассивной составляющей напряжения Коши, как и в [22], определяются из функции энергии деформаций W :

ненты пассивной составляющей напряжения Коши, как и в [22], определяются из функции энергии деформаций W :

$$\sigma_r^{(p)} = \lambda_r^2 \frac{\partial W}{\partial \varepsilon_{rr}}, \sigma_\theta^{(p)} = \lambda_\theta^2 \frac{\partial W}{\partial \varepsilon_{\theta\theta}}, \sigma_z^{(p)} \equiv 0, \quad (4)$$

$$W = \frac{A}{2} \exp(Q), \quad Q = \exp(a_1 \varepsilon_{\theta\theta}^2 + a_2 \varepsilon_{rr}^2 + 2a_3 \varepsilon_{rr} \varepsilon_{\theta\theta}). \quad (5)$$

Поскольку $\lambda_{zz} \equiv 1$, соответствующая компонента деформации $\varepsilon_{zz} \equiv 0$, она не входит в число аргументов функции W .

$$\frac{\partial \sigma_r}{\partial r} + \frac{\sigma_r - \sigma_\theta}{r} = 0, \quad (9)$$

$$\lambda_r \lambda_\theta \lambda_z = 1. \quad (10)$$

Активная составляющая напряжения $\sigma_\theta^{(a)}$ представляется произведением двух функций. Одна из них зависит от растяжений, вторая – от концентрации свободных ионов кальция в цитоплазме гладкомышечных клеток:

Без ограничения общности можно считать, что внешнее давление на стенке сосуда равно нулю, а трансмуральное давление равно внутрисосудистому. Граничные условия на стенках сосуда запишутся как

$$\sigma_\theta^{(a)} = S_{sm} f(\lambda_r, \lambda_\theta) \Psi(C_{Ca}), \quad (6)$$

где S_{sm} – константа, равная доле площади поперечного сечения сосуда, приходящейся на гладкомышечный слой. Функциональная зависимость $f(\lambda_r, \lambda_\theta)$ записывается аналогично той, которая была найдена в экспериментах на сегментах коронарных артерий свиньи [4, 26]:

$$\sigma_r = -p, \quad r = r_i; \quad \sigma_r = 0, \quad r = r_i + h, \quad (11)$$

где r_i и h – текущие значения внутреннего радиуса и толщины стенки, p – внутрисосудистое давление.

$$f = g_1 \lambda_\theta \exp\left(-\left(\frac{\lambda_\theta}{g_2} + \frac{\lambda_r}{g_3} - g_4\right)^2\right), \quad (7)$$

где g_i – постоянные параметры.

МЕТОД РЕШЕНИЯ И ЧИСЛЕННЫЕ ЗНАЧЕНИЯ ПАРАМЕТРОВ

Вычисления проводили с использованием экспериментальных данных, полученных на ветвях задней мозговой артерии крысы авторами работы [20]. Других работ, содержащих измерения необходимых для построения модели параметров, нам не удалось обнаружить. При нулевом внутрисосудистом давлении внутренний радиус рассматриваемого сосуда $r_{0_i} = 35$ мкм, толщина стенки $h_0 = 16.5$ мкм. Значение r_{0_i} получено аппроксимацией зависимости радиуса пассивного сосуда от внутрисосудистого давления.

Если не учитывать влияние радиального растяжения на $\sigma_\theta^{(a)}$, то при замене λ_θ на относительный радиус соотношение (7) совпадает с функцией $f(r)$ в работах [21, 22], полученной в результате аппроксимации зависимости активной части среднего окружного напряжения от «эффективного» радиуса. Эта зависимость является результатом исследований, проводившихся на сегментах церебральной артерии крысы [23].

Из уравнений (2) и (10) следует равенство:

Вид функции $\Psi(C_{Ca})$ для рассматриваемого сосуда был получен в предыдущих работах [21, 22]:

$$r^2 = r_0^2 + C, \quad (12)$$

где C – скалярная величина, меняющая свое значение с изменением трансмурального давления, ее предстоит определить.

$$\Psi = 1 - \frac{g_5}{1 + \exp(g_6(C_{Ca} - g_7))}. \quad (8)$$

Коэффициенты g_i ($i=1, \dots, 7$) в уравнениях (7) и (8) – константы, которые предстоит определить.

Для определения значений параметров A и a_i ($i = 1, 2, 3$) в соотношении (5) решается уравнение (9) для пассивного сосуда при $\sigma_\theta^{(a)} \equiv 0$ (см. работу [22]). С учетом равенств (1)–(5) и граничного условия на внешней стенке сосуда имеем:

Для статической задачи уравнения равновесия и несжимаемости для материала стенки суть:

$$\sigma_{r_{\text{pas}}} = \frac{A}{2C} \left\{ (r_0 + h_0)^2 \exp(Q(r_0 + h_0)) - r_0^2 \exp(Q(r_0)) - \int_{r_0}^{r_0+h_0} \exp(Q(r_0)) dr_0^2 \right\}, \quad (13)$$

$$Q(y) = \frac{C^2}{4} \left(\frac{a_1}{y^4} + \frac{a_2}{(y^2 + C)^2} - \frac{2a_3}{y^2(y^2 + C)} \right). \quad (14)$$

Далее используется граничное условие на внутренней стенке. Минимизация суммы квадратов отклонений вычисленных $\sigma_{r_{\text{pas}}}$ на внутренней стенке сосуда ($r_0 = r_0$) от соответствующих экспериментальных значений дав-

ления в работе [20] приводит к следующему результату: $A = 44.5$ кПа, $a_1 = 0.1423$, $a_2 = 0.0142$, $a_3 = 0.045$.

Решение уравнения (9) для активного сосуда представляется как

$$\sigma_r = \sigma_{r_{\text{pas}}} + S_{\text{sm}} g_1 \left(1 - \frac{g_5}{1 + \exp(g_6(C_{\text{Ca}} - g_7))} \right) \int_{r_0+h_0}^{r_0} \frac{r_0}{r_0^2 + C} \lambda_0 \exp \left(- \left(\frac{\lambda_\theta}{g_2} + \frac{\lambda_r}{g_3} - g_4 \right)^2 \right) dr_0. \quad (15)$$

Значения неизвестных коэффициентов g_i ($i = 1, \dots, 7$) в этих соотношениях определяются с использованием того же граничного условия (11) на внутренней стенке и экспериментальных значений C и C_{Ca} для активного сосуда. В результате минимизации суммы квадратов разностей между σ_r на внутренней стенке и соответствующим значением p получены следующие значения: $g_1 = 752.7$ кПа, $g_2 = 1.49$, $g_3 = 6.65$, $g_4 = 2.49$, $g_5 = 1.02$, $g_6 = 0.036$ нМ⁻¹, $g_7 = 187.34$ нМ. Все вычисления проведены с помощью программы MatLab. Поиск неизвестных значений численных параметров осуществляли с использованием MatLab Global Optimization Toolbox.

После того как значения параметров в $\sigma_\theta^{(a)}$ были определены, из уравнения (2.4) и усло-

вия равенства радиального напряжения на внутренней стенке внутрисосудистому давлению вычисляли значения C для активного сосуда. Имея значения C , можно вычислить радиальную координату любой точки в стенке и распределение радиального напряжения σ_r в стенке активного сосуда. Из соотношений (3)–(5) с использованием равенств (1) и (2) определяется множитель Лагранжа:

$$q = \sigma_r - \frac{AC}{2} \left(\frac{a_3}{r_0^2 + C} - a_2 \frac{r_0^2}{(r_0^2 + C)^2} \right) \exp Q. \quad (16)$$

Окружная составляющая напряжения из соотношений (3) – (7) вычисляется по формуле:

$$\sigma_\theta = q + \frac{AC}{2} \left(a_1 \frac{r_0^2 + C}{r_0^4} - \frac{a_3}{r_0^2} \right) \exp Q + S_{\text{sm}} g_1 \lambda_0 \exp \left(- \left(\frac{\lambda_\theta}{g_2} + \frac{\lambda_r}{g_3} - g_4 \right)^2 \right) \Psi(C_{\text{Ca}}). \quad (17)$$

Значение S_{sm} полагали равным 0.694, исходя из данных гистологических исследований, приведенных в работе [27].

При исследовании чувствительности модели к изменениям значений коэффициентов b_i в функциональной зависимости $\Psi(C_{\text{Ca}})$ сначала из первого граничного условия (11) определяли значения C для измененных значений b_i . Поскольку в данной модели значение C_{Ca} жестко связано с трансмуральным давлением, в вычислениях при фиксированном p использовали и соответствующее

ему значение C_{Ca} , полученное в эксперименте [20]. Затем из уравнений (12) и (17) вычисляли r и σ_θ .

На приводимых ниже рисунках, демонстрирующих изменения вычисленных величин по толщине стенки, по оси абсцисс отложена нормированная радиальная координата $\xi = (r_0 - r_i) / h_0$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Расчеты показали, что активация гладких мышц приводит к существенному снижению как

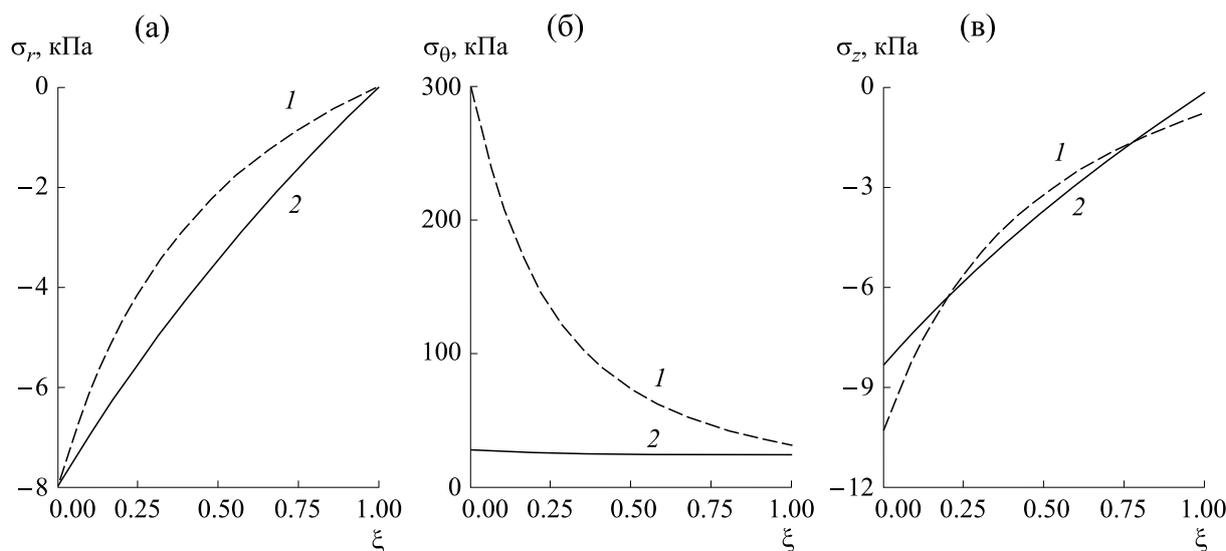


Рис. 1. Трансмуральное распределение радиального (а), окружного (б) и продольного (в) напряжений в неактивированном (1) и активированном (2) сосудах при $p = 8$ кПа.

окружного напряжения, так и его градиента в радиальном направлении (рис. 1б). Распределение радиального и продольного напряжений в результате активных сокращений становится более линейным (рис. 1а,в). В рассматриваемом случае продольное напряжение совпадает с множителем Лагранжа.

Из уравнений (15) и (16) следует, что активация влияет на σ_r и гидростатическое давление q , несмотря на то что, по предположению, активная составляющая входит только в окружное напряжение. Если рассмотреть отдельно часть напря-

жения, обусловленную сокращением гладкомышечных клеток, и остальную часть, развиваемую пассивным материалом стенки, то оказывается, что активная часть и радиального (рис. 2а), и окружного (рис. 2б) напряжений многократно превышает пассивную. Поскольку в рассматриваемом случае изменение концентрации кальция обусловлено изменением трансмурального давления, то повышение давления сопровождается увеличением C_{Ca} . С ростом концентрации кальция увеличивается и вклад активных напряжений (ср. линии 2(I) и 2(II) на рис. 2), пассивная же

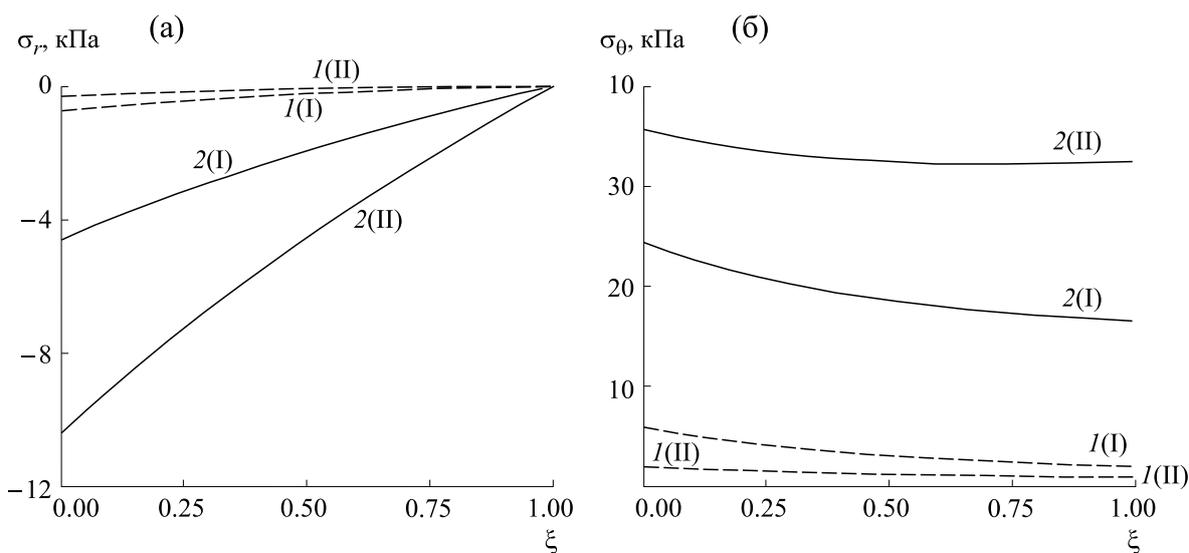


Рис. 2. Зависимости пассивной (1) и активной (2) части радиального (а) и окружного (б) напряжений от радиальной координаты. Расчеты при $p = 5.3$ кПа (I) и 10.7 кПа (II).

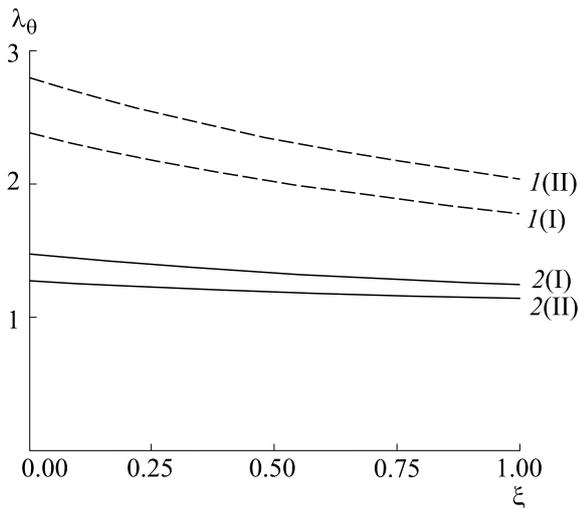


Рис. 3. Распределение окружного растяжения по толщине сосудистой стенки в пассивном (I) и активном (2) сосуде при $p = 5.3$ кПа (I) и 10.7 кПа (II).

часть напряжений (рис. 2, линии I(I) и I(II)) соответственно убывает.

Окружное растяжение в активированном сосуде также заметно меньше, чем в пассивном (рис. 3). В рассмотренном диапазоне давлений это различие растяжений увеличивается с ростом внутрисосудистого давления. Активация снижает степень неоднородности окружных растяжений в радиальном направлении, эта тенденция яснее прослеживается при большей степени активации (ср. линии I(II) и 2(II) на рис. 3).

В активированном сосуде модуль отношения радиального напряжения к окружному имеет

максимальное значение на внутренней стенке, монотонно снижаясь по мере приближения к внешней стенке, с ростом давления это отношение увеличивается (рис. 4а). Результаты расчетов показали, что в неактивированном и активированном сосудах этот параметр убывает с ростом окружных растяжений (рис. 4б), но в активированном сосуде отношение σ_r/σ_θ заметно выше.

В качестве критерия чувствительности модели к варьированию значений коэффициентов g_5 – g_7 , входящих в функцию $\Psi(C_{Ca})$, рассматривали соответствие зависимости статического радиуса от трансмурального давления поведению сосуда с реакцией Остроумова–Бейлисса. Расчеты с измененными значениями того или иного параметра g_i сравнивали с результатами вычислений радиуса и окружного напряжения для исходных значений параметров g_i , приведенных выше.

Чем меньше параметр g_5 , тем больше величина активных напряжений на начальном этапе развития миогенного тонуса. Численный анализ показал, что даже незначительное (на 3%) уменьшение этого параметра приводит к снижению радиуса на 15% при отсутствии нагрузки, т.е. при $p = 0$. Увеличение же g_5 даже на 3%, приводит к абсурдному результату: в активном сосуде в ненагруженном состоянии радиус больше, чем после нагружения, т.е. при $p > 0$.

Коэффициент g_6 характеризует степень сжатия/расширения диапазона значений концентрации кальция, при котором напряжение в стенке увеличивается с ростом концентрации активатора: повышение/снижение g_6 сопровождается

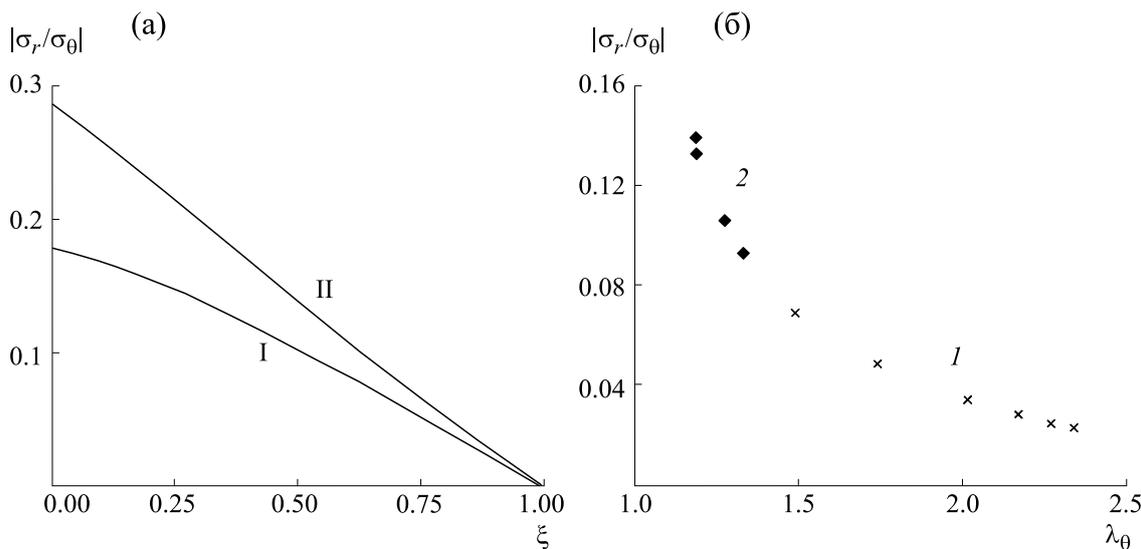


Рис. 4. Зависимости $|\sigma_r/\sigma_\theta|$ от радиальной координаты в активном сосуде (а) при $p = 5.3$ кПа (I) и 10.7 кПа (II) и от окружного растяжения в середине сосудистой стенки (б) в пассивном (I) и активном (2) сосудах.

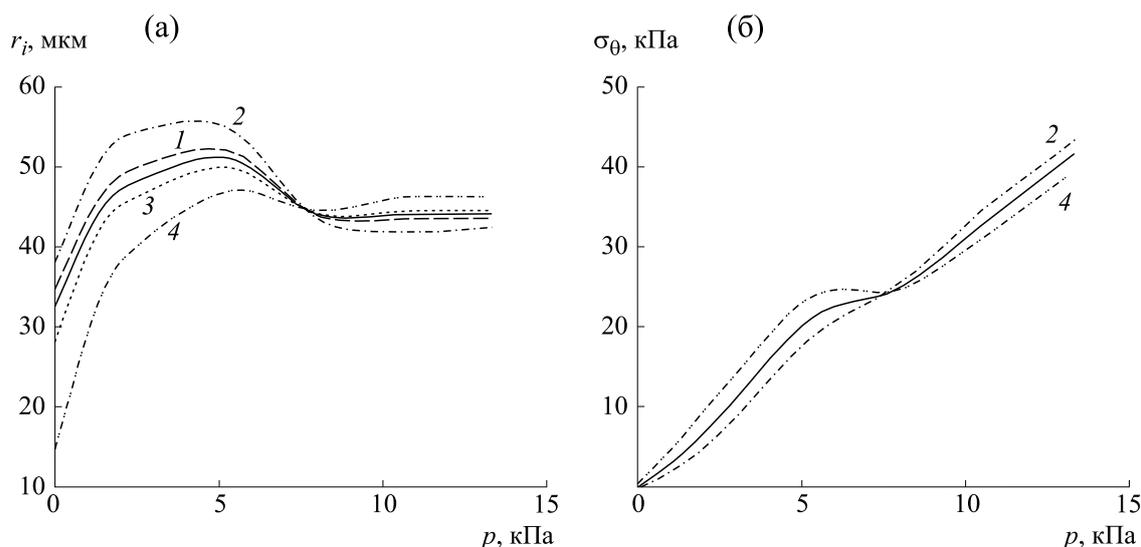


Рис. 5. Влияние изменений g_6 на зависимость внутреннего радиуса (а) и окружного напряжения (б) в среднем слое сосудистой стенки от давления при расчетном значении g_6 (сплошная линия), $g_6 + 5\%$ (1), $g_6 + 20\%$ (2), $g_6 - 5\%$ (3), $g_6 - 20\%$ (4).

сужением/расширением диапазона. С ростом g_6 радиус сосуда до момента проявления миогенной реакции увеличивается быстрее, а в результате ее развития становится меньше, чем при исходном значении g_6 (см. рис. 5а). Окружное и радиальное напряжения незначительно меняются при небольших отклонениях g_6 , изменение на 20% приводит к большим различиям (рис. 5б). Наиболее отчетливо различие проявляется при малых давлениях, до развития миогенной реакции, но при $p > 5$ кПа в области давлений, где миогенная реакция «работает», относительное отклонение напряжения от исходного не превышает 5.5%. Изменение параметра g_6 больше чем на 20% приводит к результатам, не соответствующим экспериментам.

Варьирование коэффициента g_7 сопровождается сдвигом диапазона значений концентрации кальция, при которых происходит рост $\sigma_\theta^{(a)}$. И радиус сосуда, и окружное напряжение достаточно чувствительны к изменениям этого параметра (см. рис. 6). При изменении g_7 лишь на 3% исчезает область давлений, где радиус практически не меняется (рис. 6а, линии 1 и 3). В рассмотренном диапазоне давлений 0 ÷ 13.3 кПа при росте g_7 радиус увеличивается в начале диапазона, а затем монотонно снижается (рис. 6а, линии 1 и 2), при уменьшении g_7 ниже расчетного значения область давлений, при которых сосуд сужается, сменяется диапазоном, соответствующим расширению сосуда (рис. 6а, линии 3 и 4).

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Представленная модель описывает активные напряжения в стенке мелкого церебрального сосуда в предположении, что удлинение вдоль сосуда отсутствует, а сокращение гладкомышечных клеток происходит в одном (окружном) направлении. Зависимость активной составляющей окружного напряжения от растяжений $f(\lambda_i)$ используется в виде, полученном из экспериментов на свинных коронарных сосудах [4, 26]. Значения входящих в нее коэффициентов установлены аппроксимацией опытных данных для рассматриваемого сосуда. В предыдущих наших работах [21, 22] удалось получить функциональную зависимость активного напряжения от C_{Ca} для малой артерии. Вид функции $\Psi(C_{Ca})$ оказался аналогичным зависимости активного напряжения от концентрации внешнего кальция, полученной в работах [11, 12] с привлечением кинетических уравнений для четырех состояний миофибрил. В этих работах один из коэффициентов кинетических уравнений задавали как функцию концентрации внешнего кальция, а зависимость активного напряжения от C_{Ca} получали в результате вычислений. В описываемой здесь модели коэффициенты, входящие в $\sigma_\theta^{(a)}$, определяли аппроксимацией опытных данных для малой артерии. Соответствие представленной модели экспериментальным данным показано на рис. 6а. Расчетная зависимость радиуса активного сосуда от давления (рис. 6а, сплошная линия) проходит через экспериментальные точки.

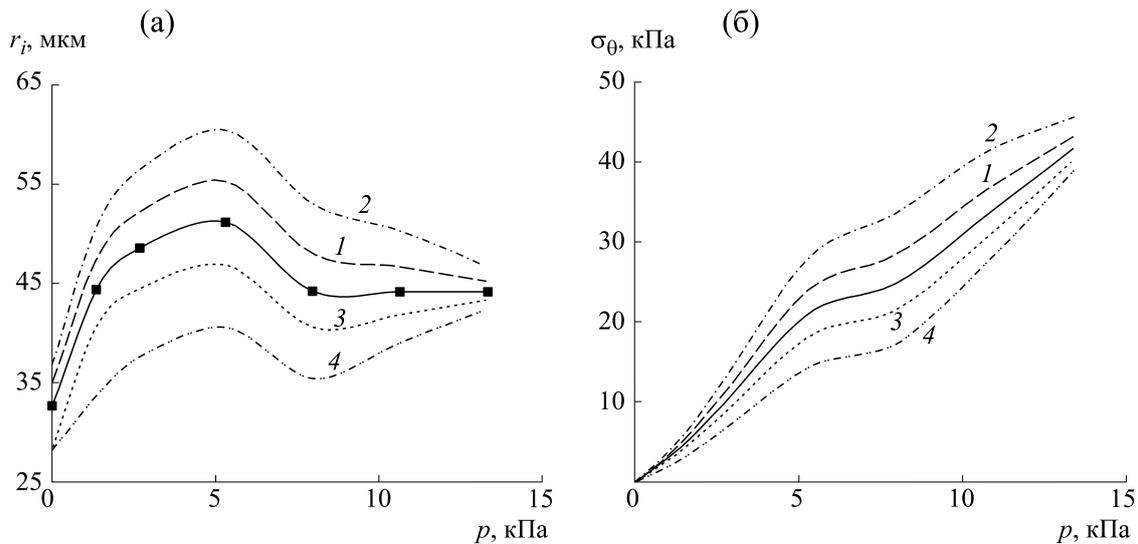


Рис. 6. Зависимости внутреннего радиуса (а) и окружного напряжения в среднем слое стенки (б) от давления при расчетном значении g_7 (сплошная линия), $g_7 + 3\%$ (1), $g_7 + 7\%$ (2), $g_7 - 3\%$ (3), $g_7 - 7\%$ (4). Значками обозначены экспериментальные точки.

Расчеты показали, что в результате активации существенно снижается окружное напряжение, его распределение в трансмуральном направлении становится более однородным, что согласуется с выводами, полученными для крупных артерий [4, 7, 15, 28]. Такой же результат был получен ранее для малой артерии, когда активную составляющую напряжения представляли функцией относительного радиуса и C_{Ca} [21, 22]. Относительно знака градиента окружного напряжения в радиальном направлении выводы разных авторов не совпадают. Рис. 1б и 2б демонстрируют снижение окружного напряжения в активном сосуде по мере удаления от внутренней стенки. Аналогичный результат был получен на основе многомасштабной модели, учитывающей и продольные деформации [15]. Рассмотрение трехмерной модели, включающей описание свойств волокон эластина, коллагена и гладкомышечных клеток [3], показало, что знак радиального градиента окружного напряжения зависит от величины окружного растяжения: при $\lambda_\theta = 1.24$ зависимость $\sigma_\theta(r_0)$ возрастающая, при $\lambda_\theta = 1.6$ — убывающая. Вычисления проводили для коронарных артерий свиньи. Для тех же сосудов при трехмерном рассмотрении двухслойной модели сосудистой стенки получен положительный градиент окружного напряжения в радиальном направлении [4]. Заметим, что в работах [3, 4] авторы рассматривали максимально сокращенный сосуд, в нашем случае степень активации была заведомо ниже. Для малой артерии представление f в уравнении (6) как функции относительного радиуса привело к выводу о возрастании σ_θ по мере удаления от

внутренней стенки [21, 22]. В описанной здесь работе f является функцией растяжений λ_θ и λ_r . Если учесть, что в рассмотренном диапазоне давлений λ_θ и f изменяются однонаправленно, λ_θ убывает в радиальном направлении (см. рис. 3) и влияние λ_θ на $f(\lambda_\theta, \lambda_r)$ является преобладающим, то различное поведение $\sigma_\theta(\xi)$ в описанной модели и в работах [21, 22] вполне объяснимо.

Величина общего напряжения в стенке активного сосуда определяется главным образом его активной составляющей. С ростом концентрации параметра активации увеличивается вклад активной части напряжений в общее напряжение по сравнению с вкладом пассивной (рис. 2), они могут различаться на порядок (ср. линии 1(II) и 2(II) на рис. 2б). По результатам расчетов для коронарных артерий [3] при $\lambda_\theta = 1.24$ активные напряжения играют преобладающую роль в формировании общего напряжения, но их вклад несколько меньше, что можно объяснить тем, что в крупных сосудах миогенная реакция Остроумова—Бейлиса менее значима (см. работу [29]). По результатам той же работы [3] при большем значении окружного растяжения ($\lambda_\theta = 1.6$) доминирует пассивная составляющая окружного напряжения, она становится больше активной. Как показано на рис. 2, модуль радиального напряжения в стенке активного сосуда существенно меньше окружного, что отмечалось и для коронарных сосудов [3, 4, 15]. Продольная составляющая напряжения, как следует из уравнений (3) и (4), в нашем случае равна множителю Лагранжа и мало отличается от

радиальной, тем не менее, выполняется неравенство $|\sigma_r| < |\sigma_z| < \sigma_\theta$.

В результате активации окружное растяжение в стенке уменьшается почти в два раза и становится более однородным (рис. 3). Как в неактивированном сосуде, так и после активации величина окружного растяжения снижается по мере удаления от внутренней стенки. Такой же вывод был получен для коронарных сосудов человека с помощью трехслойной анизотропной модели [10]. Учет остаточных напряжений дал противоположный результат [4]: окружное растяжение $\lambda_\theta = r/r_0$ увеличивается с приближением к внешней стенке. Это различие, по-видимому, связано со способом определения радиуса сосуда в ненагруженном состоянии r_0 . Внутренний и внешний радиусы ненагруженного сосуда измеряются после его продольного разрезания. После «раскрывания» сосуда внутренний радиус может оказаться больше внешнего.

При фиксированной концентрации кальция в сосудистой стенке модуль отношения радиального напряжения к окружному снижается по мере приближения к внешней стенке (рис. 4а), где он равен нулю. Таким образом, в наибольшей степени влияние радиального напряжения испытывает внутренняя поверхность стенки. Обнаружено увеличение параметра $|\sigma_r/\sigma_\theta|$ с уменьшением окружного растяжения (рис. 4б), или с ростом радиального, поскольку при отсутствии продольного растяжения из уравнения (10) следует $\lambda_r = \lambda_\theta^{-1}$. Увеличение параметра активации приводит к уменьшению λ_θ и усилению действия радиального напряжения на внутреннюю стенку сосуда. Рост модуля отношения радиального напряжения к окружному в результате активации ранее отмечался при рассмотрении двухслойной модели для коронарной артерии [4]. Из этого следует, что с ростом степени активации увеличивается риск повреждения внутренней поверхности сосуда.

Анализ чувствительности модели к колебаниям значений коэффициентов в функции $\Psi(C_{Ca})$ относительно значений, соответствующих описанным в [20] экспериментам, проводили с точки зрения соответствия статической зависимости радиус-давление реакции Остроумова—Бейлисса, т.е. наличия «падающего» участка кривой $r(p)$. Расчеты показали, что наибольшей чувствительностью обладает коэффициент g_5 , определяющий величину активного напряжения при очень малых нагрузках. Снижение/повышение g_5 приводит к увеличению/снижению окружной состав-

ляющей активного напряжения в отсутствие нагрузки. Поскольку при формулировании модели полагалось, что остаточные напряжения отсутствуют, изменения g_5 приводят к результатам, не имеющим физического смысла. Варьирование коэффициента g_6 , регулирующего диапазон значений C_{Ca} , в котором активное напряжение растет с увеличением концентрации кальция, допустимо не более чем на 20%. При изменении g_6 на $\pm 20\%$ изменение активной составляющей радиального и окружного напряжений относительно своего значения при вычисленном g_6 составляет несколько десятков процентов для $p \leq 5.5$ кПа, однако при больших p отклонение не превышает 5.4%.

Даже при незначительном ($\pm 3\%$) изменении параметра g_7 исчезает горизонтальный участок зависимости $r(p)$ (рис. 6а). Увеличение g_7 приводит к снижению радиуса в диапазоне давлений $5 \div 13$ кПа после первоначального повышения при $p < 5$ кПа. Отсутствие измерений при $p > 13$ кПа не позволяет проследить изменение радиуса при более высоких давлениях. Эксперименты на подобных сосудах показали [30], что диапазон давлений, в котором диаметр сосуда практически не меняется при продолжающемся увеличении концентрации кальция, может составлять $11 \div 19$ кПа. При изменении g_7 на $\pm 7\%$ отклонение окружного напряжения от своего значения при g_7 , соответствующем экспериментальным данным, может достигать до 35% (рис. 6б). Можно сделать вывод, что и радиус, и окружное напряжение подвержены существенным изменениям даже при малых (на несколько процентов) колебаниях значений коэффициентов g_5 и g_7 в функции $\Psi(C_{Ca})$. Для g_6 допустимы отклонения до 20%.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Получено описание механических свойств стенки резистивной мозговой артерии крысы в предположении, что сокращения гладкомышечных клеток происходят только в окружном направлении и растяжение вдоль сосуда отсутствует. Модель представляет собой развитие предшествующих работ [21, 22] и рассматривает активное напряжение в сосудистой стенке как функцию растяжений и концентрации активатора сокращений гладкомышечных клеток.

Результаты вычисления компонентов напряжения показали преобладающую роль активной составляющей напряжения по сравнению с пассивной. Активация гладкомышечных клеток приводит к более однородному трансмуральному

распределению окружного напряжения и деформаций в сосудистой стенке. Модуль отношения радиального напряжения к окружному существенно выше в активном сосуде по сравнению с пассивным. С ростом окружного растяжения этот параметр уменьшается как в пассивном, так и активном сосудах. Показано, что даже небольшие изменения параметров функции, описывающей зависимость активной составляющей напряжения от концентрации кальция, существенным образом влияют на радиус и окружное напряжение. Для более адекватного описания напряжения в стенке резистивного сосуда необходимы новые экспериментальные данные для резистивных сосудов, касающиеся как остаточных напряжений, так и измерений при разных механических и химических воздействиях.

ФИНАНСИРОВАНИЕ РАБОТЫ

Работа выполнена при финансовой поддержке Программы фундаментальных научных исследований государственных академий на 2013–2020 гг. (ГП-14, раздел 64).

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ СТАНДАРТОВ

Настоящая работа не содержит описания исследований с использованием людей и животных в качестве объектов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. В. М. Хаютин и А. Н. Рогоза, в кн. *Физиология кровообращения. Регуляция кровообращения*, ((Наука, Л., 1986), сс. 37–67.
2. B. Zhou, A. Rachev, and T. Shazly, *J. Mech. Behav. Biomed. Mater.* **48**, 28 (2015). DOI: 10.1016/j.jmbbm.2015.04.004
3. H. Chen and G. S. Kassab, *Sci. Rep.* **7** (1), 9339 (2017). DOI: 10.1038/s41598-017-08748-7
4. Y. Lu, J. Wu, Y. Li, J. Gong, G. S. Ma, Y. Kassab, W. Huo, Y. Tan, Y. Huo, *Sci. Rep.* **7** (1), 13911 (2017). DOI: 10.1038/s41598-017-14276-1
5. G. A. Holzapfel and R. W. Ogden, *Proc. Roy. Soc. A* **466**, 1551 (2010). DOI: 10.1098/rspa.2010.0958
6. J. Kim and J. E. Wagensell, *Ann. Biomed. Eng.* **43** (7), 1477 (2015). DOI: 10.1007/s10439-014-1201-7
7. G. A. Holzapfel and R. W. Ogden, *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* **315**: H540 (2018). DOI: 10.1152/ajpheart.00117.2018
8. H. Chen, T. Luo, X. Zhao, et al., *Biomaterials* **34**, 7575 (2013). DOI: 10.1016/j.biomaterials.2013.06.035
9. G. A. Holzapfel and R. W. Ogden, *J. R. Soc. Interface* **7**, 787 (2010). DOI: 10.1098/rsif.2009.0357
10. R. Sanft, A. Power, and C. Nicholson, *Math. Biosci.* **315**, 108223 (2019). DOI: 10.1016/j.mbs.2019.108223
11. M. Böl, A. Schmitz, G. Nowak, and T. Siebert, *J. Mech. Behav. Biomed. Mater.* **13**, 215 (2012). DOI: 10.1016/j.jmbbm.2012.05.015.
12. S. Murtada, M. Kroon, and G. A. Holzapfel, *Biomech. Model. Mechanobiol.* **9**, 749 (2010). DOI: 10.1007/s10237-010-0211-0
13. S. C. Murtada, A. Arner, and G. A. Holzapfel, *J. Theor. Biol.* **297**, 176 (2012). DOI: 10.1016/j.jtbi.2011.11.012.
14. S. C. Murtada and G. A. Holzapfel, *J. Theor. Biol.* **358**, 1 (2014). DOI: 10.1016/j.jtbi.2014.04.028
15. S. C. Murtada, J. D. Humphrey, and G. A. Holzapfel, *Biophys. J.* **113**, 714 (2017). DOI: 10.1016/j.bpj.2017.06.017
16. К. Каро, Т. Педли, Р. Шротер и У. Сид, *Механика кровообращения*, под ред. С. А. Регирера и В. М. Хаютина (Мир, М., 1981).
17. Г. П. Конради, *Регуляция сосудистого тонуса* (Наука, Л., 1973).
18. B. E. Carlson, J. C. Arciero, and T. W. Secomb, *Amer. J. Phys. Heart Circ. Phys.* **295**, H1572 (2008). DOI: 10.1152/ajpheart.00262.2008.
19. E. VanBavel and B. G. Tuna, *PloS One* **9** (1), e86901 (2014). DOI: 10.1371/journal.pone.0086901
20. H. J. Knot and M. T. Nelson, *J. Physiol.* **508** (1), 199 (1998). DOI: 10.1111/j.1469-7793.1998.199br.x
21. Н. Х. Шадрина, *Биофизика* **63** (4), 795 (2018).
22. Н. Х. Шадрина, *Изв. РАН. Механика жидкости и газа*, № 2, 3 (2020) DOI: 10.31857/S0568528120020115.
23. E. D. Hogestätt, K.-E. Andersson, and L. Edvinsson, *Acta Physiol. Scand.* **117**, 49 (1983). DOI: 10.1111/j.1748-1716.1983.tb07178.x
24. G. Gabella, *J. Ultrastruct. Res.* **84** (1), 24 (1983). DOI: 10.1016/s0022-5320(83)90083-7
25. G. E. Sleek and B. R. Duling, *Circ. Res.* **59**, 620 (1986) DOI: 10.1161/01.res.59.6.620
26. Y. Huo, X. Zhao, Y. Cheng, et al., *J. Appl. Physiol.* **114**, 1451 (1985). DOI: 10.1152/jappphysiol.01237.2012 (2013)
27. G. L. Baumbach, J. G. Walmsley, and M. N. Hart, *Am. J. Pathol.* **133** (3), 464 (1988).
28. M. A. Zulliger, A. Rachev, and N. Stergiopoulos, *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* **287**, H1335 (2004) DOI: 10.1152/ajpheart.00094.2004
29. В. А. Левтов и С. А. Регирер, в кн. *Физиология кровообращения. Физиология сосудистой системы*, под ред. Б. И. Ткаченко (Наука, Л., 1984), сс. 94–140.
30. G. Osol, J. F. Brekke, K. McElroy-Yaggy, and N. I. Gokina, *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* **283**, H2260 (2002).

A Mathematical Model of the Wall of a Rat Cerebral Resistance Vessel

N.Kh. Shadrina

Pavlov Institute of Physiology, Russian Academy of Sciences, nab. Makarova 6, St. Petersburg, 199034 Russia

A mathematical model for the mechanical properties of the wall of a rat small cerebral artery is presented. It is assumed that the active component of the stress has a circumferential direction and is a function of the concentration of the activator of smooth muscle contractions and circumferential and radial stretch ratios; longitudinal stretch ratio is not considered. Calculations showed a significant decrease in both the circumferential stress and circumferential stretch ratio in the vascular wall after activation; the distribution of these values in the transmural direction becomes more uniform. The active component has a predominant effect on the formation of total stress. The circumferential stress component is several times higher than the radial and longitudinal ones. The modulus of the ratio of the radial to circumferential stress component increases as a result of activation, and a tendency to a decrease in its value with an increase in circumferential stretch is observed. Numerical analysis revealed a high sensitivity of both the radial and circumferential stress even to a small change in the values of the parameters included in the dependence of stress on the concentration of the activator of smooth muscle contractions.

Keywords: resistance vessel, vascular wall stress, smooth muscle cells contraction, concentration of free calcium ions