

МИНИМАЛЬНАЯ МОДЕЛЬ ЗАВИСИМОСТИ НАПРЯЖЕНИЙ В СТЕНКЕ ЦЕРЕБРАЛЬНОГО СОСУДА ОТ ПАРАМЕТРОВ ГЛАДКОМЫШЕЧНОЙ КЛЕТКИ

© 2023 г. Н.Х. Шадрина*, #

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

#E-mail: nkshsh@yandex.ru

Поступила в редакцию 27.04.2023 г.

После доработки 18.05.2023 г.

Принята к публикации 07.06.2023 г.

Описана минимальная математическая модель стенки малого артериального сосуда, построенная на основе опубликованных результатов экспериментов на церебральных сосудах крыс. Полагается, что активная составляющая напряжений имеет только окружную компоненту и зависит от окружного растяжения, концентрации кальция в цитоплазме и мембранного потенциала гладкомышечных клеток. Представленная модель стенки малой артерии качественно воспроизводит и результаты более сложных моделей других сосудов в условиях физиологической нормы. В отличие от аналогичной модели, учитывающей лишь один клеточный параметр, введение мембранного потенциала в число аргументов позволило выявить качественное изменение зависимости окружного напряжения от растяжения и радиальной координаты с изменением сосудистого тонуса. При фиксированных значениях мембранного потенциала и концентрации кальция в фазе развития сосудистого тонуса напряжение убывает по мере приближения к наружной стенке сосуда и увеличивается с ростом растяжения, а после того, как он сформируется, направленность изменений окружного напряжения меняется на противоположную.

Ключевые слова: миогенная регуляция, резистивный сосуд, напряжение сосудистой стенки, кальций, мембранный потенциал.

DOI: 10.31857/S000630292305023X, EDN: NARCNP

Сосудистая стенка состоит из трех основных слоев: внутреннего (интимы), среднего и наружного (адвентиции). Адвентиция состоит преимущественно из волокон коллагена и эластина. Их соотношение, ориентация волокон зависят от типа сосуда и его расположения. В интиму входят коллаген в небольшом количестве, эндотелиальные клетки, гликокаликс на границе между циркулирующей кровью и эндотелием. Наиболее важной особенностью среднего слоя является присутствие, помимо коллагена и эластина, гладкомышечных клеток, за счет которых развиваются активные напряжения. Их сокращение может вызываться нервными, гуморальными, а также механическими воздействиями. Гладкомышечные клетки вместе с эндотелиальным слоем и гликокаликсом являются основными регуляторами сосудистого тонуса [1], физический смысл которого можно определить как напряжение сосудистой стенки, обусловленное сократимостью гладкомышечных клеток. В статье рассматривается регуляция напряжения гладкомышечными клетками в стенке малого артериального сосуда,

относящегося к разряду резистивных, на которые приходится наибольшая часть сосудистого сопротивления. Повышение внутрисосудистого давления сопровождается деполяризацией мембраны гладкомышечных клеток и ростом концентрации ионов кальция в цитоплазме, что приводит к увеличению степени активации и сокращению гладкомышечных клеток, в результате чего просвет сосуда сужается (см. работу [2]). Этот эффект называют миогенной сосудистой реакцией. Сокращение гладкомышечных клеток — результат сложных процессов взаимодействия ионных каналов плазматической мембраны и эндоплазматического ретикула [2, 3].

В математических моделях последних трех десятилетий, уделяющих основное внимание строению артериальной стенки крупных артерий, часто полагалось, что активная часть напряжения пропорциональна параметру активации. Без уточнения названия этого параметра расчеты делались для крупных сосудов при двух предельных значениях этого параметра — нуле и единице [4–6]. Иногда дополнительно вводилось некоторое

промежуточное значение, соответствующее поведению сосуда в норме [7, 8]. Материал стенки в целом считался всегда гиперупругим, а зависимость напряжений от растяжений определялась экспериментально при двухосном растяжении сосудистых сегментов. Степень подробности описания строения стенки варьировалась, рассматривались однослойные [9], двухслойные [4] и трехслойные [5] модели, учитывалось распределение и ориентация гладкомышечных клеток и волокон коллагена и эластина [4, 10]. Для описания механических свойств стенки использовалась модель Хилла, материал стенки считался несжимаемым.

Общепризнано (см. работу [11]), что регулятором сократительной активности гладкомышечных клеток являются ионы кальция в цитоплазме. Впервые концентрация ионов кальция в качестве параметра, регулирующего диаметр сосуда, была введена С.А. Регирером и его учениками в 1975 г. [12]. В большинстве современных работ [10, 11, 13–15], рассматривающих концентрацию ионов кальция в качестве основного параметра, от которого зависят сокращения гладкомышечных клеток, используется модифицированная модель Hai & Murphy [16], описывающая динамику изменения доли свободных и присоединенных мостиков между актиновыми и миозиновыми нитями. В этих публикациях активная часть напряжений полагается пропорциональной коэффициентам фосфорилирования миозина из уравнений Hai & Murphy, зависящим от концентрации Ca^{2+} . Скорости дефосфорилирования обычно полагаются константами, лишь в работе [11] для них вводится зависимость от растяжений. Часто концентрация Ca^{2+} задавалась как функции времени [10, 13–15]. В работе [11] увеличение поступления концентрации Ca^{2+} извне при растяжениях стенки напрямую зависит от растяжений. Поэтому при расчетах оба эти параметра являются искомыми величинами. Растяжения стенки сосуда характеризовались удлинениями самой гладкомышечной клетки [10, 17] или сократительной единицы [14, 15], изменениями длины участков «перекрывания» нитей миозина и актина [13].

В меньшей части публикаций дополнительно привлекаются уравнения, связывающие концентрацию кальция в цитоплазме гладкомышечной клетки и саркоплазматическом ретикулуле, мембранный потенциал и ионные токи через мембрану [18–21]. При этом не рассматривается влияние внутриклеточных параметров на диаметр сосуда, макропараметр, определяемый в острых экспериментах на животных, прослеживаются лишь смещения миозиновых и актиновых нитей. В публикациях, оценивающих изменения радиуса, его считают пропорциональным длине гладкомышечной клетки [19]. Такие модели могут вклю-

чать до нескольких десятков уравнений, содержащих множество параметров, значения которых неизвестны [18, 19]. Значения параметров берутся либо из данных, полученных на другом экспериментальном материале, либо подбираются методами оптимизации и из соображений правдоподобности результатов. Громоздкость такого подхода практически сводит к нулю их использование для практических расчетов.

Ранее нами была предложена [22] достаточно простая модель стенки малого артериального сосуда для описания экспериментов [23] по раздуванию сегмента малого церебрального сосуда ступенчатым повышением внутрисосудистого давления. В модели активное напряжение полагалось зависящим от растяжений стенки и концентрации Ca^{2+} в цитоплазме гладкомышечных клеток. Была получена зависимость активной составляющей окружного напряжения от концентрации Ca^{2+} . Основным источником поступления кальция в клетку являются потенциал-зависимые кальциевые каналы, вероятность открытия которых регулируется мембранным потенциалом. В то же время ионные каналы способствуют установлению и регулированию мембранного потенциала (см. работы [2, 3]). Таким образом, оба эти параметра (концентрация кальция и потенциал) взаимозависимы и влияют на формирование сосудистого тонуса. Вследствие этого в данной работе в число аргументов активной составляющей напряжения вводится второй независимый клеточный параметр, мембранный потенциал гладкомышечной клетки (V_m).

ПОСТАНОВКА ЗАДАЧИ

Как и в работе [22], предполагается, что форма сосуда близка к цилиндрической, материал стенки однородный, гиперупругий. Деформации стенки осесимметричны, описываются тензором деформаций Грина и в цилиндрических координатах записываются как

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

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

где r, θ, z — радиальная, окружная и продольная координаты, λ_{ii} ($i = r, \theta, z$) — растяжения в соответствующем направлении, r_0 и z_0 — координаты точки в ненагруженном ненапряженном состоянии. Поскольку для малых артерий соответствующие данные отсутствуют, остаточные напряжения не рассматриваются, по той же причине продольные растяжения λ_{zz} полагаются равными единице.

Полное напряжение стенки представляется суммой пассивной и активной составляющих.

Активное напряжение развивается вследствие сокращения гладкомышечных клеток. Поскольку в малых артериях гладкомышечные клетки ориен-

тированы преимущественно в окружном направлении [24,25], считали, что активное напряжение имеет только окружную составляющую:

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

где σ_{rr} , $\sigma_{\theta\theta}$, σ_{zz} — радиальная, окружная и продольная составляющие напряжения соответственно, q — множитель Лагранжа. Верхние индексы (р) и (а) обозначают пассивную и активную составля-

ющие напряжения. Пассивные напряжения $\sigma^{(p)}$ находятся из функции энергии деформаций W_{pas} , представляемой экспонентой от квадратичной формы [26]

$$W_{\text{pas}} = \frac{A}{2} [\exp(Q) - 1], \quad Q = a_1 \varepsilon_{\theta\theta}^2 + a_2 \varepsilon_{rr}^2 + 2a_3 \varepsilon_{rr} \varepsilon_{\theta\theta}, \quad (4)$$

$$\sigma_r^{(p)} = \lambda_r^2 \frac{\partial W_{\text{pas}}}{\partial \varepsilon_{rr}}, \sigma_\theta^{(p)} = \lambda_\theta \frac{\partial W_{\text{pas}}}{\partial \varepsilon_{\theta\theta}}, \sigma_z^{(p)} \equiv 0. \quad (5)$$

Заметим, что $\varepsilon_{zz} \equiv 0$. Активная составляющая напряжения $\sigma_\theta^{(a)}$ полагается функцией растяжений, концентрации кальция в цитоплазме гладкомышечных клеток (C_m) и мембранного потенциала (V_m):

$$\sigma_\theta^{(a)} = S_{\text{sm}} g_1 f(\lambda_r, \lambda_\theta) \Psi(C_m) \Phi(V_m), \quad (6)$$

где S_{sm} — доля площади поперечного сечения сосудиистой стенки, приходящаяся на гладкомы-

шечный слой, $S_{\text{sm}} = 0.694$ (см. работу [22]). Функция $f(\lambda_r, \lambda_\theta)$, как и прежде [22], записывается в виде

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

Вместо уравнения (6) можно ввести единую функцию энергии деформаций

$$W = W_{\text{pas}} + W_{\text{act}},$$

$$W_{\text{act}} = \text{const} \cdot \Psi(C_m) \Phi(V_m) \left[\text{Erf} \left(\frac{\lambda_\theta}{g_2} + \frac{\lambda_r}{g_3} - g_4 \right) - 1 \right].$$

где $\text{const} = S_{\text{sm}} \frac{\sqrt{\pi}}{2} g_1 g_2$. Тогда $\sigma_\theta^{(a)} = \lambda_\theta^2 \frac{\partial W_{\text{act}}}{\partial \varepsilon_{\theta\theta}}$.

Вид зависимостей $\Psi(C_m)$ и $\Phi(V_m)$ задается исходя из экспериментальных кривых $C_m(p)$ и $V_m(p)$, приведенных в работе [23]:

$$\Psi(C_m) = 1 + g_5^{C_m/k} g_6; \quad \Phi(V_m) = g_7 + \text{asinh}(g_8 \cdot V_m + g_9). \quad (8)$$

Коэффициент $k = 300$ нМ; A, a_i ($i = 1, 2, 3$) в уравнении (4) и g_i ($i = 1, \dots, 9$) в уравнениях (6)–(8) — постоянные, подлежащие определению.

В соответствии с условиями экспериментов, описанных в работе [23], рассматривается статическая задача распределения напряжений в сосудиистой стенке при нагружении трансмуральным давлением. Уравнения равновесия и несжимаемости для стенки имеют следующий вид:

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

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

Не теряя общности, можно считать, что давление на внешней стенке равно нулю, а граничные условия сводятся к

$$\begin{aligned} \sigma_r &= -p, r = r_i, \\ \sigma_r &= 0, r = r_i + h, \end{aligned} \quad (11)$$

где p – внутрисосудистое давление, r_i и h – внутренний радиус и толщина стенки соответственно.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПАРАМЕТРОВ МОДЕЛИ И МЕТОД РЕШЕНИЯ

Вычисления проводили с использованием экспериментальных данных, полученных на сегментах задней мозговой артерии крыс [23], где в диапазоне давлений $10 \div 100$ мм рт. ст. одновременно регистрировались сосудистый радиус, концентрация кальция в цитоплазме и мембранный потенциал гладкомышечной клетки в стенке сосуда. Площадь поперечного сечения сосудистой стенки (S_w) определяли по микрофотографиям, приведенным в работе [23], $S_w = 3790$ мкм². Диаметр пассивного сосуда при отсутствии нагрузки вычисляли после аппроксимации статической зависимости «диаметр–давление» для пассивного сосуда из работы [23] рациональной и экспоненциальной функциями. Среднее двух полученных значений диаметра в точке $p = 0$ использовали в вычислениях. Таким способом получили значение наружного диаметра ненагруженного пассивного сосуда, равное 108 мкм. Зная S_w и внешний диаметр, можно вычислить толщину стенки в неактивированном состоянии при от-

сутствии нагрузки: $h_0 = 12.7$ мкм. В качестве характерных значений для линейных величин, C_m , V_m , давления и напряжений при приведении системы уравнений к безразмерному виду использовали соответственно $r^* = h^* = 98$ мкм, $C_m^* = 300$ нМ, $V_m = 100$ мВ, $p^* = \sigma^* = 100$ мм рт. ст. = 13.3322 кПа.

Из уравнений (2) и условия несжимаемости материала стенки (10) следует соотношение

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

где C – константа, которую предстоит определить. Уравнение (9) решается в конечных интегралах. Способ нахождения коэффициентов A и a_i ($i = 1, 2, 3$) из решения задачи для пассивного сосуда был описан подробно в работе [27]. После перепроверки измерений радиуса по экспериментальным кривым получили следующие значения: $A = 54.5$ кПа, $a_1 = 0.247$, $a_2 = 0.025$, $a_3 = 0.078$.

Для нахождения коэффициентов, входящих в функции f , Ψ и Φ , уравнение (9) решали для активного сосуда с использованием уже найденных коэффициентов A и a_i . Решение для радиальной компоненты напряжения имеет вид:

$$\begin{aligned} \sigma_r &= \sigma_r^{(p)} - S_{sm} g_l \Psi(C_m) \Phi(V_m) \int_{r_{0i}+h_0}^{r_0} \frac{r_0}{r_0^2 + C} \lambda_\theta \exp\left(-\left(\frac{\lambda_\theta}{g_2} + \frac{\lambda_r}{g_3} - g_4\right)^2\right) dr_0, \\ \sigma_r^{(p)} &= \frac{A}{2C} \left\{ (r_{0i} + h_0)^2 \exp(Q(r_{0i} + h_0)) - r_0^2 \exp(Q(r_0)) - 2 \int_{r_0}^{r_{0i}+h_0} r_0 \exp(Q(r_0)) dr_0 \right\}, \\ Q(y) &= \frac{C^2}{4} \left(\frac{a_1}{y^4} + \frac{a_2}{(y^2 + C)^2} - \frac{2a_3}{y^2(y^2 + C)} \right). \end{aligned}$$

Здесь r_{0i} и h_0 – внутренний радиус и толщина стенки при ненагруженном, ненапряженном состоянии сосуда.

Для окружного напряжения получили соотношение

$$\begin{aligned} \sigma_\theta &= q + \frac{AC}{2} \exp(Q(r_0)) \left(a_1 \frac{r_0^2 + C}{r_0^4} - a_3 \frac{1}{r_0^2} \right) + S_{sm} g_l \Psi(C_m) \Phi(V_m) \lambda_\theta \exp\left(-\left(\frac{\lambda_\theta}{g_2} + \frac{\lambda_r}{g_3} - g_4\right)^2\right), \\ q &= \sigma_r - \frac{AC}{2} \left(\frac{a_3}{r_0^2 + C} - \frac{a_2 r_0^2}{(r_0^2 + C)^2} \right) \exp(Q(r_0)). \end{aligned}$$

Коэффициенты g_i ($i = 1, \dots, 9$) определяли минимизацией суммы квадратов отклонений радиального напряжения на внутренней стенке активи-

рованного сосуда от давления с противоположным знаком при 9 значениях давления. Значения коэффициентов приведены в табл. 1. После на-

Таблица 1. Значения параметров, входящих в активную составляющую напряжения

Параметр	Значение	Единица измерения
g_1	79	кПа
g_2	3.9	б/р
g_3	22.85	б/р
g_4	2.33	б/р
g_5	2.72	б/р
g_6	8.28	б/р
g_7	1.69	б/р
g_8	11.62	мВ ⁻¹
g_9	5.58	б/р

Примечание. б/р – Безразмерная величина.

хождения всех неизвестных коэффициентов из граничного условия (11) вычисляли значения C для давлений из рассматриваемого диапазона давлений при соответствующих экспериментальных значениях C_m и V_m . Зная C , можно определить радиальную координату из соотношения (12) и механические напряжения в любой точке сосудистой стенки.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Вычисленные с использованием полученных коэффициентов значения радиуса достаточно хорошо воспроизводят экспериментальные измерения в рассмотренном диапазоне давлений (см.

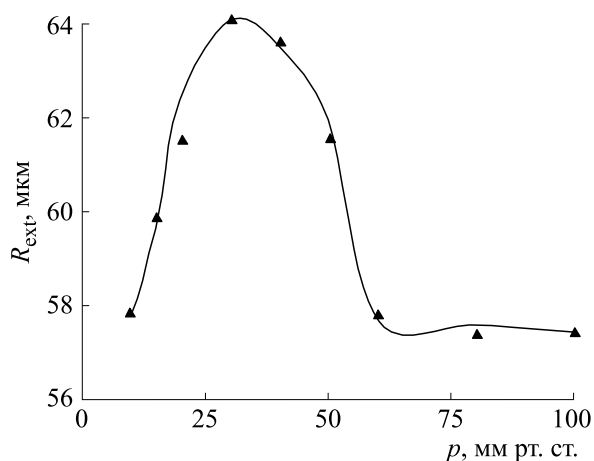


Рис. 1. Статическая зависимость внешнего радиуса сосуда от трансмурального давления: сплошная линия – вычисленные значения, маркеры экспериментальные точки [23].

рис. 1). Как следует из результатов экспериментов на сосудах [28], аналогичных рассмотренным в работе [23], диапазон давлений, в котором радиус практически не меняет свое значение с ростом давления, составляет 60÷140 мм рт. ст.

Окружное напряжение в активированном сосуде (рис. 2, кривая 2) значительно ниже по сравнению с пассивным (рис. 2, кривая 1), что отмечалось и во многих других публикациях (см. например, работы [5, 8, 22]). При изменении внутрисосудистого давления от 40 до 60 мм рт. ст. окружное напряжение в стенке практически не меняется (рис. 2, кривая 2). Однако этот эффект отсутствует (рис. 2, кривая 3), если не учитывать зависимость активного напряжения от мембранного потенциала [22]. Диапазон давлений, в котором поддерживается постоянный уровень окружного напряжения, соответствует падающему участку зависимости радиуса от давления (рис. 1), участку формирования сосудистого тонуса. После развития сосудистого тонуса ($p \geq 60$ мм рт. ст.) окружное напряжение практически линейно зависит от давления. Добавление второго клеточного параметра в число параметров $\sigma_\theta^{(a)}$ количественно сокращает разницу между напряжениями в активном и пассивном сосуде, этот результат соответствует вычислениям для крупных сосудов [4].

Как показали расчеты, при фиксированных значениях C_m и V_m окружное напряжение в радиальном направлении изменяется монотонно, но направление его изменения зависит от величины трансмурального давления (рис. 3а). В фазе развития сосудистого тонуса напряжение убывает по мере приближения к наружной стенке сосуда, а после того, как он сформируется, наименьшее

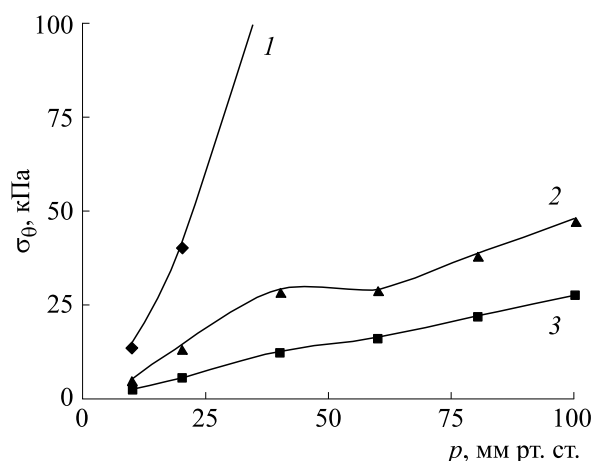


Рис. 2. Зависимости окружного напряжения от давления, вычисленные для пассивного (кривая 1) и активированного сосудов с учетом (кривая 2) и без учета (кривая 3) мембранного потенциала. Маркеры соответствуют точкам, для которых проводили расчеты.

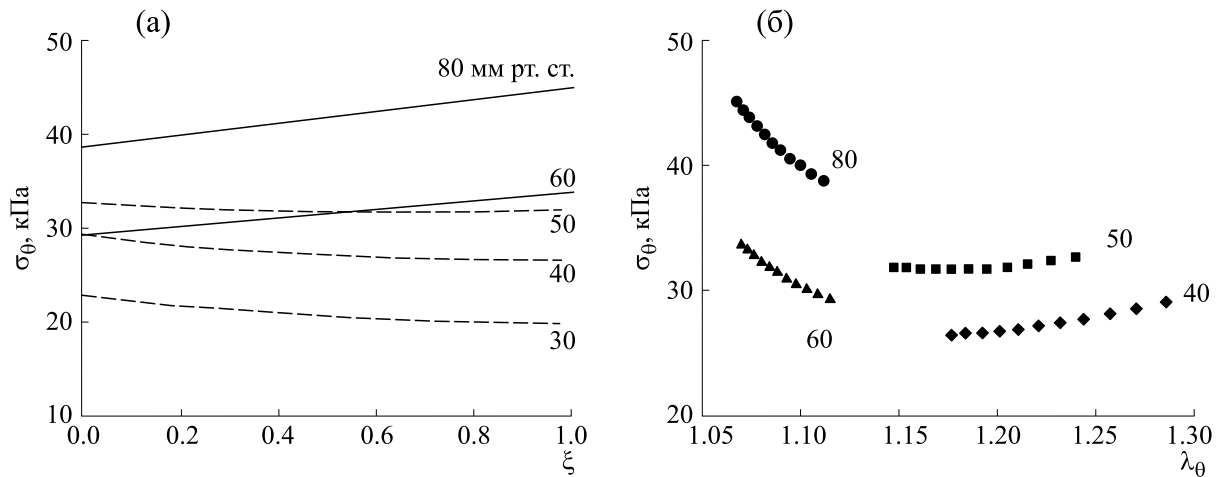


Рис. 3. Изменения окружного напряжения в радиальном направлении (а) и при изменении окружного растяжения (б). По оси абсцисс — нормированное расстояние от внутренней стенки, цифры справа от линий — значение давления в мм рт. ст.

окружное напряжение испытывает внутренняя стенка. Зависимость окружного напряжения от растяжений также меняет свое поведение при разном состоянии сосудистого тонуса (рис. 3б). В фазе развития сосудистого тонуса σ_θ по мере растяжения растет, при сформированном тонусе — снижается. Если в первой фазе различие напряжений при минимальном и максимальном растяжении относительно невелико, то во второй оно увеличивается (рис. 3б).

Такое различие в поведении окружного напряжения в зависимости от тонуса сосуда не удается описать, вводя в активное напряжение только один клеточный параметр C_m (см. работу [22]). В этом случае во всем рассмотренном диапазоне давлений σ_θ — растущая функция от растяжения и убывающая — от радиальной координаты.

Результаты публикаций, рассматривающих только максимальную степень активации, свидетельствуют о росте окружного напряжения в радиальном направлении [4, 9], что соответствует нашим расчетам для сосуда при более высоких давлениях из рассмотренного диапазона, т.е. при большей степени активации. Влияние степени активации сократительного аппарата гладких мышц на изменения окружного напряжения в радиальном направлении отмечали и в работе [7]. Сравнивали результаты вычислений окружного напряжения при базальном тонусе аорты кролика и после увеличения степени активации вдвое. В первом случае зависимость напряжения от радиальной координаты была убывающей, а после увеличения степени активации стала растущей, что качественно совпадает с результатом, представленным на рис. 3а. Для свиной коронарной артерии с помощью трехмерной модели, учиты-

вающей распределение и ориентацию гладкомышечных клеток и волокон эластина и коллагена в каждом из двух слоев сосудистой стенки, были проведены расчеты для двух разных значений окружного растяжения максимально активированного сосуда [4]. Оказалось, что в зависимости от величины окружного растяжения зависимость $\sigma_\theta(\xi)$ ведет себя по-разному: при меньшем значении ($\lambda_\theta = 1.24$) она растущая, при большем ($\lambda_\theta = 1.8$) убывающая. На первый взгляд этот результат не согласуется с представленным на рис. 3. Однако в максимально активированном сосуде изменение напряжения обусловлено только растяжениями, с увеличением растяжения, возможно, сосуд начинает вести себя как пассивная трубка. В той же работе показано, что при $\lambda_\theta = 1.8$ пассивная часть окружного напряжения также уменьшается по мере удаления от внутренней стенки. Можно предположить, что при каком-то значении $1.24 < \lambda_\theta < 1.8$ в таких артериях происходит переход от «активного» поведения к «пассивному».

Используя соотношения (2) и (12), окружные растяжения сосудистой стенки при отсутствии продольных деформаций, можно записать в виде

$$\lambda_\theta = \frac{\sqrt{(r_0 + \xi h_0)^2 + C}}{r_0 + \xi h_0},$$

где ξ — нормированная по толщине стенки радиальная координата; на внутренней стенке $\xi = 0$, на внешней $\xi = 1$. Поскольку производная $\partial \lambda_\theta / \partial \xi < 0$, зависимость окружного растяжения от радиальной координаты всегда убывающая (рис. 4).

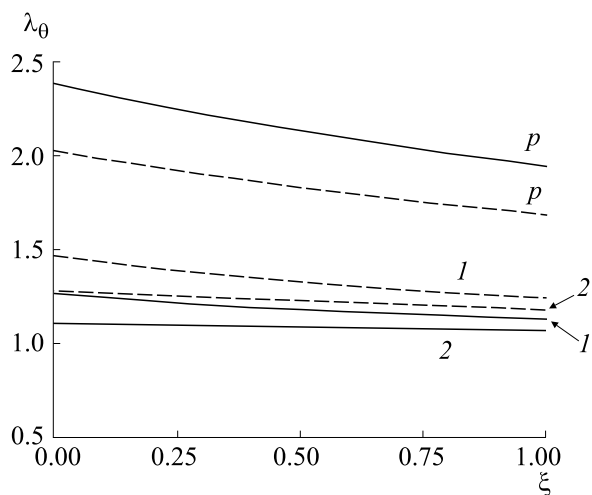


Рис. 4. Расчетные изменения окружного растяжения в радиальном направлении в пассивном (p) сосудах и активном при учете одного (кривые 1) и двух (кривые 2) клеточных параметров. Штриховые линии — вычисления для $p = 40$ мм рт. ст., сплошные — для $p = 100$ мм рт. ст.

В пассивном сосудах растяжения почти вдвое превышают растяжения стенки активного сосуда, большему давлению соответствуют и большие растяжения (рис. 4, верхняя и нижняя кривые p). В активированном сосудах распределение растяжений становится более однородным. Стенка активного сосуда при большей нагрузке ($p = 100$ мм рт.ст.) подвергается более слабому растяжению (рис. 4, сплошные и штриховые кривые 2) и однородность распределения становится более выраженной. При сравнении двух подходов к описанию активного напряжения оказывается, что учет мембранного потенциала способствует получению большей однородности растяжений вдоль сосуда (рис. 4, сравни кривые 1 и 2). При давлении 100 мм рт. ст. растяжение практически одинаково по сечению сосуда (рис. 4, сплошная линия 2). Уменьшение окружного растяжения по мере удаления от внутренней стенки и увеличение степени однородности распределения растяжения в радиальном направлении с ростом степени активации гладкомышечного слоя отмечали и при расчетах для коронарного сосуда с использованием трехслойной модели [29]. В описываемой модели, как и в работе [29], остаточные деформации в стенке и продольные растяжения не рассматривали. Учет последних дает слабое увеличение растяжений в радиальном направлении по мере удаления от внутренней стенки [5, 7]. Как уже указывалось [27], это можно объяснить различием локальных радиальных координат r_0 в стенке ненагруженного сосуда до и после продольного разреза сосуда, производимого для определения остаточных напряжений. Для малых

артерий сведения об остаточных напряжениях в литературе отсутствуют, поскольку их определение в сосудах диаметром порядка 100 мкм на сегодняшний день практически невозможно. Вследствие этого значение радиуса ненагруженного неактивированного сосуда в представленной модели было получено в результате аппроксимации экспериментальной статической зависимости $r(p)$ для пассивного сосуда (см. раздел «Определение параметров модели и метод решения»).

Как отмечалось, активные напряжения в модели полагаются зависящими от трех параметров. Коэффициенты функциональных соотношений подбирали минимизацией суммы квадратов отклонений радиального напряжения на внутренней стенке от модуля давления. Зависимость активного напряжения от растяжений в модели, учитывающей два клеточных параметра, представляли такой же, как и при рассмотрении только одного клеточного параметра, концентрации кальция [22], отличие сводилось лишь к значениям коэффициентов. Функциональное же соотношение, связывающее активное напряжение и C_m в одном и том же диапазоне значений концентрации кальция, после введения V_m имеет другой вид. Что касается экспериментальной базы, данные такой зависимости были получены лишь на гладкомышечных клетках толстой кишки морской свинки в диапазоне $C_m = 10^2 \div 15 \cdot 10^{-4}$ нМ [30]. В представленной модели $\Psi(C_m)$ качественно воспроизводит начальный участок экспериментальной зависимости из этой работы в диапазоне $C_m = 50 \div 250$ нМ, т.е. при значениях, соответствующих измерениям C_m на церебральных сосудах [23]. В модели [22] качественно воспроизводится зависимость $\Psi(C_m)$ на всем диапазоне из работы [30], тогда как в экспериментах на сегментах церебральных артерий диапазон изменений концентрации кальция был существенно меньше.

Предложенная модель позволяет рассчитать напряженное состояние стенки и сосудистый диаметр в физиологическом диапазоне изменений давления при известных значениях внутриклеточных параметров в норме. Сопоставление расчетов по модели с результатами экспериментов на аналогичных сосудах [31] показало, что при тех же значениях давления, концентрации кальция и мембранного потенциала вычисленные значения радиуса находятся в диапазоне измеренных в эксперименте.

Для описания поведения сосудистой стенки после введения блокаторов мембранных каналов требуется введение в модель дополнительных соотношений, связывающих изменения C_m и V_m с проводимостью основных каналов, регулирующих поступление кальция.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основе экспериментальных данных для малого церебрального сосуда получена простая математическая модель поведения стенки малого резистивного сосуда в статике, включающая макро и микро параметры. Поскольку в малых артериях гладкомышечные клетки ориентированы в окружном направлении, рассматривается только окружная составляющая активного напряжения. Получена функциональная зависимость активного напряжения от растяжений, концентрации кальция в цитоплазме гладкомышечных клеток и мембранного потенциала. Результаты вычислений показывают существенное снижение окружного напряжения в стенке в результате активации гладкомышечных клеток, увеличение степени однородности распределения окружных растяжений. В отличие от предыдущей, где напряжение является функцией только одного клеточного параметра, концентрации кальция, представленная модель выявила изменение характера зависимости окружного напряжения от растяжений и радиальной координаты с изменением степени активации гладкомышечных клеток. В процессе формирования сосудистого тонуса напряжение растет (убывает) с ростом растяжения (радиальной координаты), при сформированном тонусе эта зависимость убывающая (растущая). Модель качественно воспроизводит результаты практически всех доступных теоретических работ, описывающих поведение сосудистой стенки в условиях физиологической нормы. Дальнейшее развитие модели состоит во введении минимального числа параметров, характеризующих состояние мембранных каналов, через которые кальций поступает в гладкомышечную клетку.

ФИНАНСИРОВАНИЕ РАБОТЫ

Работа выполнена в рамках Государственной программы 47 ГП «Научно-технологическое развитие Российской Федерации» (2019-2030), тема 64.1 «Раскрытие механизмов взаимодействия молекулярно-клеточных и системных регуляций функций внутренних органов» (№ 0134-2019-0001).

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ СТАНДАРТОВ

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. И.В. Гончар, С.А. Балашов, И.А. Валиев и др., Труды МФТИ, **9** (1), 101 (2017).
2. N. R. Tykocki, E. M. Boerman, and W. F. Jackson, Compr. Physiol., **7** (2), 485 (2018). DOI:10.1002/cphy.c160011
3. W. F. Jackson, Front. Physiol., **12**, 770450 (2021). DOI: 10.3389/fphys.2021.770450
4. H. Chen and G. S. Kassab, Sci. Rep., **7** (1), 9339 (2017). DOI: 10.1038/s41598-017-08748-7
5. Y. Lu, J. Wu, Y. Li, et al., Sci. Rep., **7** (1), 13911 (2017). DOI: 10.1038/s41598-017-14276-1
6. K. Takamizawa, Cardiovasc. Eng. Tech., **10** (4), 604 (2019). DOI: 10.1007/s13239-019-00434-1
7. A. Rachev and K. Hayashi, Ann. Biomed. Eng. **27**, 459 (1999). DOI: 10.1114/1.19
8. M. A. Zulliger, A. Rachev, and N. Stergiopulos, Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol., **287**, H1335 (2004). DOI: 10.1152/ajpheart.00094.2004
9. B. Zhou, A. Rachev, N. Shazly, J. Mech. Behav. Biomed. Mater., **48**, 28 (2015). DOI: 10.1016/j.jmbbm.2015.04.004
10. M. Böl, A. Schmitz, G. Nowak, and T. Siebert, J. Mech. Behav. Biomed. Mater., **13**, 215 (2012). DOI: 10.1016/j.jtbi.2011.11.012
11. K. Uhlmann and D. Balzani, Biomech. Model. Mechanobiol., **22**, 1049 (2023). DOI: 10.1007/s10237-023-01700-x
12. С. А. Регирер, И. М. Руткевич и П. И. Усик, Механика полимеров, № 4, 585 (1975).
13. S. Murtada, A. Arner, and G. A. Holzapfel, J. Theor. Biol., **297**, 176 (2012). DOI: 10.1016/j.jtbi.2011.11.012
14. S. Murtada and G. A. Holzapfel, J. Theor. Biol., **358** (7), 1 (2014). DOI: 10.1016/j.jtbi.2014.04.028
15. Á. Navarrete, P. Varela, M. López, et al., Front. Bioeng. Biotechnol., **10**, 924019 (2022). DOI: 10.3389/fbioe.2022.924019
16. C. Hai, and R. A. Murphy, Am. J. Physiol., **255**, 86 (1988).
17. J. Stålhand and G. A. Holzapfel, J. Theor. Biol., **397**, 13 (2016). DOI: 10.1016/j.jtbi.2016.02.028
18. J. Yang, J. W. Clark, R. M. Bryan, and C. A. Robertson, Med. Engineer. & Physics, **25**, 691 (2003). DOI: 10.1016/s1350-4533(03)00100-0
19. J. Yang, J. W. Clark, R. M. Bryan, and C. A. Robertson, Med. Engineer. & Physics, **25**, 711 (2003). DOI: 10.1016/s1350-4533(03)00101-2
20. M. Koenigsberger, R. Sauser, D. Seppey, et al., Bophys. J., **95** (6), 2728 (2008). DOI: 10.1529/biophysj.108.131136
21. A. Coccarelli, D. H. Edwards, A. Aggarwal, et al., J. Roy. Soc. Interface, **15**, 20170732 (2018). DOI: 10.1098/rsif.2017.0732
22. Н. Х. Шадрина, Биофизика, **66** (1), 157 (2021).
23. H. J. Knot and M. T. Nelson, J. Physiol., **508** (1), 199 (1998). DOI: 10.1111/j.1469-7793.1998.199br.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. Fung, *Biomechanics* (Springer-Verlag, N.-Y., 1981).
27. Н. Х. Шадрина, *Изв. РАН. Мех. жидк. и газа*, № 2, 3 (2020). DOI: 10.31857/S0568528120020115
28. G. Osol, J. F. Brekke, K. McElroy-Yaggy, and N. I. Gokina, *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.*, **283**, H2260 (2002). DOI: 10.1152/ajpheart.00634.2002
29. R. Sanft, A. Power, and C. Nicholson, *Math. Biosci.*, **315**, 108223 (2019). DOI: 10.1016/j.mbs.2019.108223
30. A. Arner, *Eur. J. Physiol.*, **395**, 277 (1982). DOI: 10.1007/BF00580790.
31. H. J. Knot, N. B. Standen, and M. T. Nelson, *J. Physiol.*, **508** (1), 211 (1998). DOI: 10.1111/j.1469-7793.1998.211br.x

Minimal Model for the Dependence of Stresses in the Wall of a Cerebral Vessel on the Parameters of a Smooth Muscle Cell

N.Kh. Shadrina*

**Pavlov Institute of Physiology, Russian Academy of Sciences, nab. Makarova 6, Saint-Petersburg, 199034 Russia*

A minimal mathematical model of the wall of a small arterial vessel is described. This model is created based on the published results of experiments performed on rat cerebral vessels. It is assumed that the active stress has only a circumferential component and depends on the circumferential stretch, calcium concentration in the cytoplasm, and the membrane potential of smooth muscle cells. The presented model for a small artery can qualitatively reproduce the results of more sophisticated models for other vessels under normal physiological conditions. Unlike a similar model, that accounts for only one cellular parameter, the addition of membrane potential as one of the main parameters was crucial to reveal a qualitative change in the dependency of circumferential stress on stretch and the radial coordinate with an alteration in vascular tone. At fixed values of membrane potential and calcium concentration in the phase of a development of vascular tone, stress decreases as it approaches the outer wall of the vessel and increases as stretch increases, and after it is formed, the direction of changes in the circumferential stress reverses.

Keywords: myogenic regulation, resistance vessel, vascular wall tension, calcium, membrane potential