

УДК 531.21:532.1:577.35

ИССЛЕДОВАНИЕ ВЛИЯНИЯ ГЛАДКОМЫШЕЧНЫХ СОКРАЩЕНИЙ НА СВОЙСТВА СТЕНКИ МАЛОГО АРТЕРИАЛЬНОГО СОСУДА

© 2020 г. Н. Х. Шадрина^{а,*}

^а Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН, Санкт-Петербург, Россия

* E-mail: nkhsh@yandex.ru

Поступила в редакцию 29.09.2019 г.

После доработки 25.10.2019 г.

Принята к публикации 29.10.2019 г.

Рассмотрена плоская задача о влиянии сокращений гладкомышечных клеток в стенке резистивного сосуда под действием трансмурального давления на радиус и распределение напряжений в сосудистой стенке. Считается, что в неактивированном состоянии стенка сосуда обладает гиперупругостью, а сокращения гладкомышечных клеток в результате активации дают вклад только в окружное напряжение. На основе модели и литературных экспериментальных данных получена функциональная зависимость активного напряжения от концентрации активатора гладкомышечных сокращений. Расчеты показывают, что общее напряжение в стенке определяется главным образом активной составляющей. Сокращения гладкомышечных клеток при увеличении давления приводят к уменьшению напряжений, при этом меняется характер распределения окружных напряжений. Окружные растяжения также снижаются при активации, их распределение становится более однородным. Как в пассивном, так и в активном сосудах модуль отношения радиального напряжения к окружному уменьшается с ростом растяжений, причем в активном это отношение в несколько раз больше, чем в пассивном.

Ключевые слова: мелкие артерии, трансмуральное давление, активация гладкомышечных клеток, напряжения в сосудистой стенке

DOI: 10.31857/S0568528120020115

На мелкие артериальные сосуды приходится основная доля падения давления в сосудистом русле, поэтому их еще называют резистивными. Они характеризуются тем, что гладкомышечные клетки, расположенные в среднем слое, занимают большую часть площади поперечного сечения сосудистой стенки. Эти клетки обладают способностью сокращаться под действием нервных, гуморальных и механических факторов. К последним относится и трансмуральное давление, т.е. разность давлений на внутренней и внешней стенке сосуда. Повышение трансмурального давления вызывает деполяризацию мембраны гладкомышечных клеток, что увеличивает поступление в клетку активатора гладкомышечных клеток (свободных ионов кальция) за счет открытия потенциал-зависимых кальциевых каналов, в результате чего клетки сокращаются, и сужается просвет сосуда [1–3].

Имеется достаточно большое число моделей, описывающих свойства крупных артериальных сосудов (см., например, обзоры [4, 5]). Обычно полагается, что функция, описывающая активное напряжение в стенке, зависит от двух параметров, характеризующих растяжение стенки и степень активации гладкомышечных клеток. В тонкостенных моделях число параметров активации может быть больше, включая химические факторы [6–9]. Толстостенные модели для артерий диаметром порядка 1 мм и больше используют обширный экспериментальный материал, полученный на сегментах коронарных, почечных артерий и ветвей аорты. Модели имеют разный уровень сложности: рассматриваются двухмерные и трехмерные задачи, варьируется число слоев в сосудистой стенке, степень детализации структуры отдельных слоев, вплоть до ориентационного расположения гладкомышечных клеток и волокон коллагена и эластина [10–15]. Однако в этих моделях не рассматривается функциональная зависимость напряжений в сосудистой стенке от параметра активации, приводятся результаты расчетов лишь для двух-трех фиксированных значений этого параметра, соответствующих полному расслаблению гладких мышц, максимальной констрикции и значению, трактуемому как базальное, т.е. соответствующее напряжению стенки, остающемуся после устранения нервных и гуморальных влияний.

Известно, что крупные и мелкие артериальные сосуды имеют свои структурные и функциональные особенности. В мелких артериях гладкомышечные клетки не только занимают большую часть площади поперечного сечения, но имеют также преимущественную ориентацию в окружном направлении [16], тогда как в крупных они расположены наклонно, по спирали [17]. Как свидетельствуют морфологические данные [18], в резистивном сосуде отношение толщины стенки к внутреннему радиусу превышает 0.1, что требует рассмотрения свойств сосудистой стенки в рамках толстостенной модели. На данный момент такие модели отсутствуют, прежде всего, из-за трудностей получения экспериментального материала, невозможности проведения необходимых измерений для сосудов диаметром около 100 мкм. Удалось обнаружить единственную работу, выполненную на пассивных и активных сегментах мелких артерий [3], в которой не только было получено видеоизображение сосуда при варьировании внутрисосудистого давления в физиологическом диапазоне, но одновременно регистрировались внешний радиус сосуда, клеточный мембранный потенциал и концентрация кальция в гладкомышечных клетках.

Цель работы состояла в разработке описания механических свойств стенки активного резистивного сосуда на основе результатов работы [3] и получении функциональной зависимости напряжения от концентрации активатора гладкомышечных клеток. Поскольку между сосудами разной органной принадлежности и разного калибра существуют количественные различия в реакции на те или иные воздействия, дополнительно привлекались экспериментальные данные лишь тех работ, где объекты исследования были аналогичны использованному в [3].

1. ПОСТАНОВКА ЗАДАЧИ

Рассматривается однослойная статическая задача для сосуда, форма которого мало отличается от цилиндрической. Давление на внутренней стенке сосуда задается равным p , давление на внешней стенке равно нулю. Перемещения полагаются осесимметричными, в продольном (осевом) направлении они отсутствуют. Используется цилиндрическая система координат: r , θ , x – радиальная, окружная и продольная координаты. Деформации ε_{ij} описываются тензором деформаций Грина

$$\varepsilon_{ii} = \frac{1}{2}(\lambda_{ii}^2 - 1), \quad i = r, \theta, x \quad (1.1)$$

здесь λ_{ii} – растяжения в соответствующем направлении. При данной постановке задачи $\lambda_{xx} \equiv \lambda_x = 1$, $\varepsilon_{xx} = 0$. Радиальное и окружное растяжения записываются в виде:

$$\lambda_{rr} \equiv \lambda_r = \frac{dr}{dr_0}, \quad \lambda_{\theta\theta} \equiv \lambda_\theta = \frac{r}{r_0} \quad (1.2)$$

Здесь r_0 – радиальная координата в ненагруженном ненапряженном состоянии. Общее напряжение в стенке представляется суммой пассивного напряжения, возникающего в стенке сосуда в результате нагружения давлением при полном расслаблении гладких мышц, и активного напряжения, обусловленного их сокращением. Поскольку в мелких артериальных сосудах гладкомышечные клетки ориентированы, главным образом, в окружном направлении [16], полагается, что активные напряжения в двух других пренебрежимо малы. Таким образом, общее напряжение записывается как

$$\sigma_{rr} \equiv \sigma_r = q + \sigma_r^{(p)}, \quad \sigma_{\theta\theta} \equiv \sigma_\theta = q + \sigma_\theta^{(p)} + N, \quad \sigma_{xx} = q + \sigma_x^{(p)} \quad (1.3)$$

Здесь q – гидростатическое давление, подлежащее определению. Верхним индексом (p) обозначены пассивные напряжения, N – активное напряжение. Материал стенки при отсутствии активации полагается гиперупругим, напряжения Коши выражаются [19] через функцию энергии деформаций W :

$$\sigma_{ij}^{(p)} = \frac{1}{2} \lambda_i \lambda_j \left(\frac{\partial W}{\partial \varepsilon_{ij}} + \frac{\partial W}{\partial \varepsilon_{ji}} \right) \quad (1.4)$$

Из-за отсутствия необходимых экспериментальных данных для резистивных сосудов остаточные напряжения не учитываются, удлинения радиуса вычисляются относительно его значения r_0 в неактивированном состоянии при $p = 0$. Функция энергии деформаций представляется экспоненциальной зависимостью [20]

$$W = \frac{A}{2} \exp Q, \quad Q = a_1 \varepsilon_{\theta\theta}^2 + a_2 \varepsilon_{rr}^2 + 2a_3 \varepsilon_{rr} \varepsilon_{\theta\theta} \quad (1.5)$$

Из (1.1), (1.4), (1.5) следует

$$\sigma_r^{(p)} = \lambda_r^2 \frac{\partial W}{\partial \varepsilon_{rr}} = \frac{A}{2} \lambda_r^2 [a_2 (\lambda_r^2 - 1) + a_3 (\lambda_\theta^2 - 1)] \exp Q \quad (1.6)$$

$$\sigma_\theta^{(p)} = \lambda_\theta^2 \frac{\partial W}{\partial \varepsilon_{\theta\theta}} = \frac{A}{2} \lambda_\theta^2 [a_1 (\lambda_\theta^2 - 1) + a_3 (\lambda_r^2 - 1)] \exp Q, \quad \sigma_x^{(p)} \equiv 0 \quad (1.7)$$

Активное напряжение в общем виде записывается следующим образом:

$$N = S_{sm} f \Psi(C_m) \quad (1.8)$$

Здесь S_{sm} – доля площади поперечного сечения, занимаемая гладкими мышцами, множитель f определяется деформированным состоянием стенки, аргументом функции Ψ является концентрация свободных ионов кальция в цитоплазме гладкомышечных клеток (C_m).

Уравнение равновесия и условие несжимаемости для сосудистой стенки:

$$\frac{\partial \sigma_r}{\partial r} + \frac{\sigma_r - \sigma_\theta}{r} = 0, \quad \lambda_r \lambda_\theta = 1 \quad (1.9)$$

Граничные условия:

$$\sigma_r = -p, \quad r = r_i; \quad \sigma_r = 0, \quad r = r_i + h, \quad (1.10)$$

где r_i и h – внутренний радиус и толщина сосудистой стенки, соответствующие текущему значению давления.

2. ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ СООТНОШЕНИЯ, ЗНАЧЕНИЯ ПАРАМЕТРОВ И МЕТОД РЕШЕНИЯ

Значения внутреннего радиуса (r_i) и толщины стенки (h_0) рассматриваемого сосуда при $p = 0$, вычислены на основе экспериментальных данных работы [3]. Они равны соответственно 35 и 16.5 мкм. Из условия несжимаемости следует равенство

$$r^2 = r_0^2 + C \quad (2.1)$$

Здесь C – подлежащая определению скалярная величина, не зависящая от координат и меняющая свое значение с изменением трансмурального давления. Для определения значений параметров, входящих в функцию энергии деформаций, ищется решение задачи для сосуда без активации. Решение уравнения равновесия для пассивного сосуда после подстановки в него соотношений (1.2), (1.6), (1.7), (2.1) с учетом второго из условий (1.10) имеет вид:

$$\sigma_{r_{pas}} = -\frac{AC}{2} \int_{r_0}^{r_0+h_0} \exp Q \left[\frac{a_1}{r_0^3} + a_2 \frac{r_0^3}{(r_0^2 + C)^3} - a_3 \frac{2r_0^2 + C}{r_0(r_0^2 + C)^2} \right] dr_0, \quad r_0 \leq r \leq r_0 + h_0 \quad (2.2)$$

Из граничного условия на внутренней стенке следует:

$$p = \frac{AC}{2} \int_{r_0}^{r_0+h_0} \exp Q \left[\frac{a_1}{r_0^3} + a_2 \frac{r_0^3}{(r_0^2 + C)^3} - a_3 \frac{2r_0^2 + C}{r_0(r_0^2 + C)^2} \right] dr_0 \quad (2.3)$$

Параметры A , a_i ($i = 1, 2, 3$) определяются минимизацией суммы квадратов отклонений (RSS) правой части равенства (2.3) от значений p , задававшихся в экспериментах, методом последовательного квадратичного программирования. Значения C при вычислениях берутся из данных той же экспериментальной работы [3]. Для выполнения условия гиперупругости материала стенки на искомые параметры налагаются ограничения: $A > 0$, $a_1 \sim a_3 > 0$, $a_3^2 - a_1 a_2 > 0$ (см. [14]). В результате вычислений получены следующие значения: $A = 3.7476$ кПа, $a_1 = 0.14$, $a_2 = 0.0009$, $a_3 = 0.0687$, $RSS = 3.43 \times 10^{-5}$ кПа².

Далее рассматривается сосуд с активной стенкой. В выражении для активного напряжения (1.8) обе функции подлежат определению. На сегодняшний день в литературе отсутствуют экспериментальные данные о зависимости активного напряжения от деформаций в мелких артери-

ях. Удалось обнаружить единственную работу [21], авторы которой исследовали зависимость активной части окружного напряжения от “эффективного” радиуса сосуда. На основе данных этой экспериментальной работы была получена [22] зависимость активного напряжения от нормированного радиуса:

$$f(r) = m_1 r \exp\left(-\frac{(1 - m_2 r)^2}{m_3^2}\right) \quad (2.4)$$

$m_1 = 1.63$ кПа/мкм, $m_2 = 0.0073$ мкм⁻¹, $m_3 = 0.4868$.

Физически более естественно считать f функцией параметра, характеризующего окружное растяжение (см., например, [5, 7, 11, 15]). Поскольку в [21] отсутствуют данные о радиусе сегментов в ненагруженном состоянии, пересчитать на основе эксперимента зависимость (2.4) как функцию этого аргумента невозможно. Вследствие этого далее будем исходить непосредственно из (2.4), выбирая в качестве аргумента функции f нормированный радиус.

Функция $\Psi(C_m)$ не зависит от координат и при решении уравнения равновесия является константой, связанной с задаваемым трансмуральным давлением. Решение уравнения равновесия представляется как

$$\sigma_r = \sigma_{r_{pas}} + S_{sm} \frac{\sqrt{\pi} m_1 m_3}{2 m_2} \Psi(C_m) \left[\operatorname{erf}\left(\frac{m_2 \sqrt{r_0^2 + C}}{m_3} - \frac{1}{m_3}\right) - \operatorname{erf}\left(\frac{m_2 \sqrt{(r_0 + h_0)^2 + C}}{m_3} - \frac{1}{m_3}\right) \right] \quad (2.5)$$

Здесь $\sigma_{r_{pas}}$ определяется соотношением (2.2).

Используя (2.5) и граничное условие на внутренней стенке, вычисляются значения Ψ при заданных значениях r и соответствующих значениях C , полученных в экспериментах на активированных сосудистых сегментах [3]. Сопоставление вычисленных значений Ψ и измеренной концентрации кальция в гладкомышечных клетках дает зависимость $\Psi(C_m)$, которая аппроксимируется функцией

$$\Psi = d_1 + \frac{d_2}{1 + \exp(-d_3 C_m + d_4)} \quad (2.6)$$

Здесь $d_1 = -0.131$, $d_2 = 5.041$, $d_3 = 0.0338$ нМ⁻¹, $d_4 = 6.321$. Параметры d_i ($i = 1, \dots, 4$) определялись методом Левенберга–Марквардта. Теперь, когда все функции, входящие в уравнение равновесия для стенки, определены, из (2.5) и граничного условия на внутренней стенке сосуда определяются значения C , а затем радиус и распределение радиального напряжения σ_r при любом заданном трансмуральном давлении. Гидростатическое давление определяется, согласно (1.3), (1.6) и с учетом (2.1), соотношением

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

Окружное напряжение вычисляется по формуле

$$\begin{aligned} \sigma_\theta = q + \frac{AC}{2} \left(a_1 \frac{r_0^2 + C}{r_0^4} - \frac{a_3}{r_0^2} \right) \exp Q + S_{sm} m_1 \sqrt{r_0^2 + C} \\ \times \left(d_1 + \frac{d_2}{1 + \exp(-d_3 C_m + d_4)} \right) \exp \left(-\frac{(1 - m_2 r)^2}{m_3^2} \right) \end{aligned}$$

На приведенных рисунках, показывающих распределение значений вычисленных параметров в радиальном направлении, по горизонтальной оси отложена нормированная радиальная координата

$$\xi = \frac{r_0 - r_{0i}}{h_0}, \quad r_{0i} \leq r_0 \leq r_{0i} + h_0$$

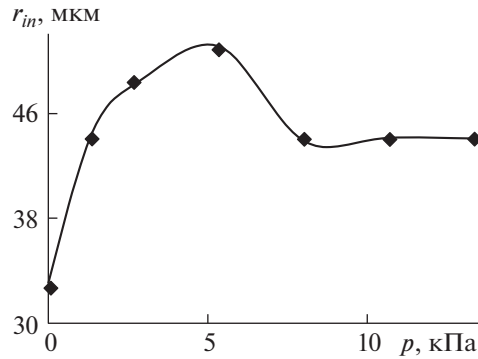


Рис. 1. Статическая зависимость внутреннего радиуса сосуда от трансмурального давления. Вычисленные значения соединены сплошной линией, точки соответствуют экспериментальным данным [3].

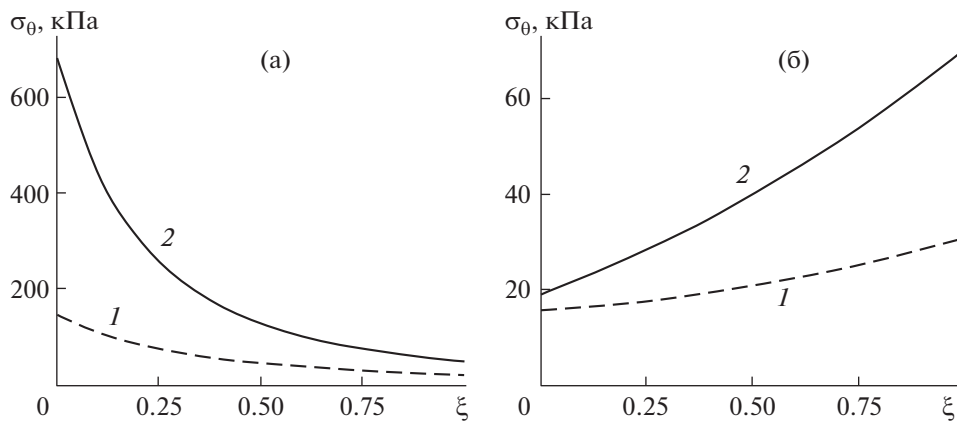


Рис. 2. Распределение окружного напряжения в пассивном (а) и активном (б) сосудах при $p = 40$ (1) и 100 (2) мм рт. ст.

3. РЕЗУЛЬТАТЫ

Соответствие результатов вычислений на основе предложенной модели данным экспериментов проверялось сопоставлением статической зависимости радиуса активного сосуда от трансмурального давления. Как следует из рис. 1, эти результаты не только качественно, но и количественно воспроизводят изменения радиуса: среднее отношение модуля разности вычисленных и экспериментальных значений к экспериментальным в соответствующих точках составляет 0.6%.

В результате активации гладкомышечных клеток изменяется характер трансмурального распределения окружного напряжения в стенке сосуда: в активном сосуде максимальное значение σ_θ достигается на внешней стенке (рис. 2б), тогда как в пассивном — на внутренней (рис. 2а). Кроме того, активация приводит к существенному уменьшению окружного напряжения: при том же нагружении внутрисосудистым давлением снижение происходит почти на порядок. Абсолютная величина радиального напряжения и в том, и другом случае убывает по мере удаления от внутренней стенки к внешней согласно граничным условиям. Растяжение в окружном направлении и до, и после активации гладкомышечных клеток максимально на внутренней стенке, но в активном сосуде оно заметно меньше (рис. 3). Кроме того, активация снижает неоднородность распределения растяжений в радиальном направлении. При большем значении трансмурального давления концентрация кальция выше, т.е. выше степень активации, и зависимость $\lambda_\theta(\xi)$ становится более пологой (рис. 3, линии I, II и 2, II).

Как в радиальном (рис. 4а), так и окружном (рис. 4б) направлении, активная составляющая напряжения многократно превышает пассивную, так что общее напряжение определяется, главным образом, активной составляющей. Под пассивной составляющей радиального и окружного напряжений здесь подразумеваются соответственно $\sigma_r^{(p)}$ и $\sigma_\theta^{(p)}$ с добавлением пассивной части

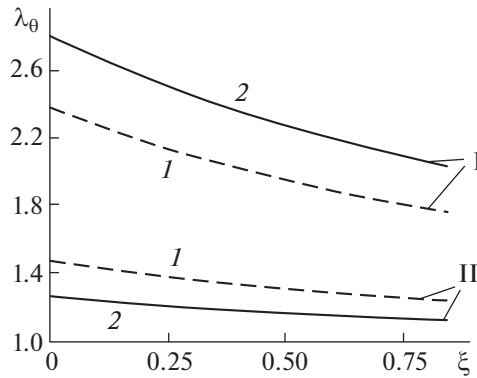


Рис. 3. Зависимость окружного растяжения от радиальной координаты в пассивном (I) и активном (II) сосудах при $p = 40$ (1) и 100 (2) мм рт. ст.

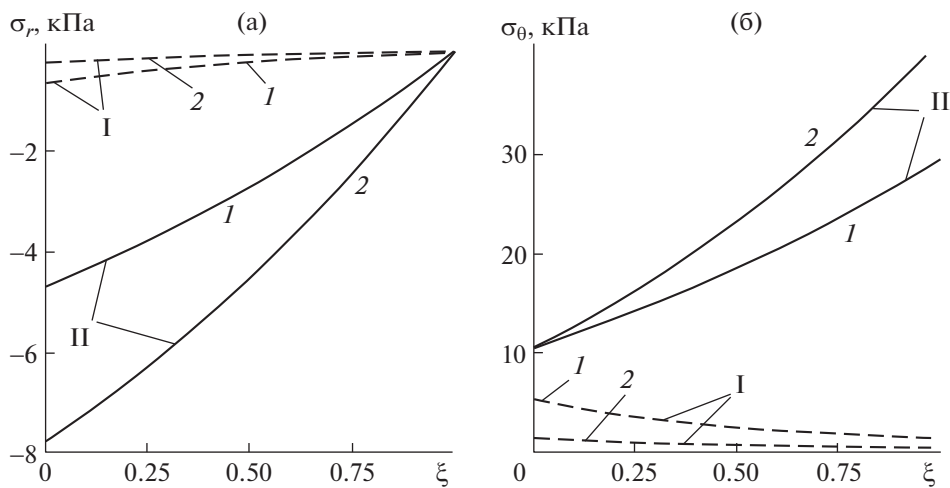


Рис. 4. Распределение пассивной (I) и активной (II) составляющей напряжений в сосудистой стенке: (а) радиальное, (б) окружное напряжения при $p = 40$ (1) и 60 (2) мм рт.ст.

гидростатического давления q . Активная составляющая – разность общего напряжения и его пассивной составляющей. С увеличением концентрации кальция в гладкомышечных клетках вклад активной составляющей также растет (ср. линии 1 и 2 рис. 4). Заметим, что диапазон экспериментально полученных в [3] значений C_m предшествует выходу графика функции $\Psi(C_m)$ на плато и находится в области ее роста.

В активном сосуде, в отличие от пассивного, зависимость как радиального, так и окружного напряжений от растяжения не однозначна: при одном и том же растяжении, но разной степени активации напряжение имеет разные значения. Однако оказалось, что отношение модуля радиального напряжения к окружному снижается с ростом λ_θ и в пассивном, и активном сосуде (рис. 5а), причем после активации оно увеличивается более, чем в два раза. С учетом того, что в активном сосуде модуль отношения радиального напряжения к окружному на внутренней стенке достигает максимума (рис. 5б), в результате активации возрастает роль радиальной компоненты в воздействии на внутреннюю сосудистую стенку.

4. ОБСУЖДЕНИЕ

На основе достаточно простой модели толстостенного сосуда получена функциональная зависимость активной части напряжений от концентрации активатора гладкомышечных сокращений, рассмотрено влияние трансмурального давления на механические свойства стенки активного резистивного сосуда. Зависимость $\Psi(C_m)$ активного напряжения от концентрации кальция

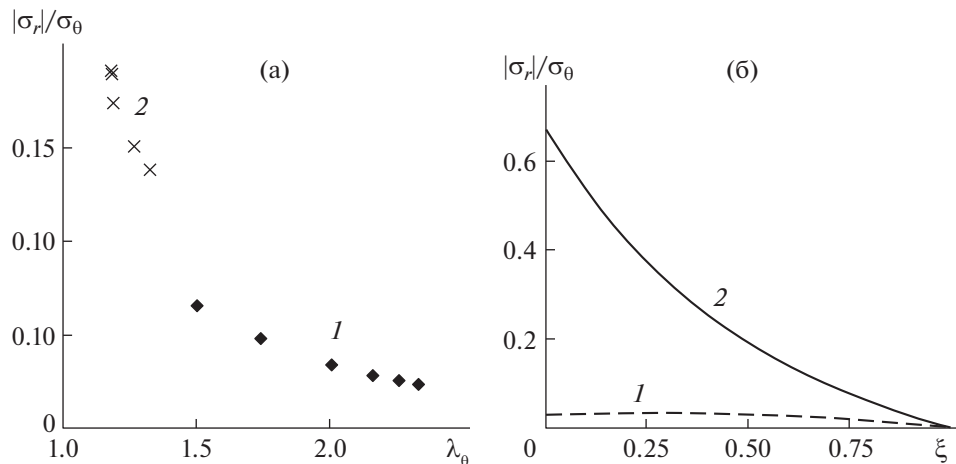


Рис. 5. Зависимость модуля отношения радиального напряжения к окружному в пассивном (рис. 5, 1) и активном (рис. 5, 2) сосудах от окружного растяжения срединного слоя (рис. 5а) и радиальной координаты (рис. 5б).

(2.6) по форме совпадает с аналогичной зависимостью, полученной авторами работы [23], использовавшими кинетическую модель гладкомышечных сокращений. Модель [23] включала уравнения, описывающие мостиковые взаимодействия миозиновых и актиновых нитей, при этом один из коэффициентов полагался определенным образом зависящим от концентрации кальция, неизвестные параметры определялись из данных экспериментов [24] на полосках *taenia coli* морской свинки. Полученная нами на основе представленной модели зависимость $\Psi(C_m)$ отличается от аналогичной в работе [23] диапазоном значений C_m , при которых происходит развитие активных сокращений, что связано, прежде всего, с различием объектов, использовавшихся в экспериментальных исследованиях. Можно предположить, что характер этой зависимости универсален для гладких мышц, различия могут касаться лишь выбора функционального представления зависимости и значений коэффициентов. В то же время следует отметить, что полученное соотношение (2.6) для Ψ определяется и представлением функции f . Аргументом входящей в активное напряжение (1.8) функции f в нашем случае является радиус, а не растяжение в направлении сокращений, как, например, в [11, 13, 14, 25]. Последнее, как указывалось, обусловлено имеющимся экспериментальным материалом для рассматриваемых сосудов.

При рассмотренном здесь подходе, когда остаточные напряжения не учитываются, окружные растяжения уменьшаются по мере удаления от внутренней стенки как в пассивном, так и активном сосуде (рис. 3). Расчеты при учете остаточных напряжений показали [14], что окружные растяжения возрастают по мере приближения к внешней стенке. Это различие можно объяснить тем, что в стенке ненагруженного сосуда радиальные координаты изменяются после снятия остаточных напряжений и внутренний радиус может оказаться больше внешнего. Уменьшение неоднородности растяжений по мере роста степени активации гладкомышечных клеток (рис. 3), способствующее сохранению формы сосуда при изменениях давления, отмечается и в статье [25], где для описания стенки коронарной артерии использована трехслойная модель.

Активация гладкомышечных клеток снижает модуль радиального напряжения и окружное напряжение, что было неоднократно показано на моделях крупных сосудов (см., например, [11, 13, 26]). В результате активации меняется градиент распределения окружного напряжения: напряжение возрастает по мере удаления от внутренней стенки (рис. 2). Эти результаты совпадают с выводами более сложных моделей для крупных сосудов: модели, учитывающей механические свойства компонент стенки [26], двухслойной модели коронарной артерии [14], рассматривающей деформации в трех направлениях: радиальном, окружном и продольном. Расчеты в работе [11], где дополнительно учитывались механические и геометрические, включая ориентационные, параметры гладкомышечных клеток, волокон эластина и коллагена, показали, что окружное напряжение увеличивается с ростом радиальной координаты при умеренном значении $\lambda_\theta = 1.24$ и снижается при $\lambda_\theta = 1.6$.

В активированном сосуде полное напряжение определяется, главным образом, активными напряжениями (рис. 4). В работах [11, 14] вычисления при $\lambda_\theta = 1.24$ также показали преобладающую роль активной составляющей окружного и радиального напряжений, однако вычисления для крупной коронарной артерии при $\lambda_\theta = 1.6$ свидетельствовали об обратном. Заметим, что в

рассматриваемом здесь резистивном сосуде значения окружного растяжения после активации не превышали 1.5. Кроме того, вычисления для крупных сосудов выполнялись в предположении их максимальной активации. В представляемой же здесь работе рассматривается поведение сосуда в физиологическом диапазоне давлений без участия дополнительных активаторов гладких мышц. При заданных условиях значения параметра C_m , как уже указывалось, находятся на восходящем участке зависимости $\Psi(C_m)$, уровень активации ниже порога насыщения.

При рассмотрении крупных сосудов вычисления проводились при фиксированном уровне стимуляции гладкомышечных клеток, что соответствует фиксированному значению концентрации кальция. Вследствие этого отмечалось увеличение окружного напряжения с ростом соответствующих растяжений [13, 14] и деформаций [11]. Однако расчеты на основе представленной модели, учитывающей зависимость напряжений и от растяжений, и от концентрации кальция, показали, что эта зависимость не однозначна.

Ранее авторами работы [14] на основе двухслойной модели стенки коронарной артерии было установлено, что модуль отношения радиального напряжения к окружному в гладкомышечном слое существенно возрастает в результате активации. Этот же результат получен и в представленной работе, более того, было установлено, что модуль отношения радиального напряжения к окружному уменьшается по мере увеличения окружного растяжения (рис. 5а) как в пассивном, так и активном сосуде, причем в активном сосуде он более чем в два раза выше, чем в пассивном. Поскольку на внутренней стенке сосуда это отношение максимально (рис. 5б), активация усиливает воздействие радиальных напряжений на внутреннюю стенку, вследствие чего внутренняя поверхность сосуда становится более подверженной негативным воздействиям.

Подавляющее большинство моделей механических свойств крупных артерий учитывают продольное растяжение, а также наличие остаточных напряжений в сосудистой стенке. Последние описываются на основе измерений геометрических параметров сосудистого сегмента после его продольного рассечения. В представленной работе, как уже указывалось, остаточные напряжения не учитываются вследствие отсутствия необходимых опытных данных, по этой же причине не рассматривались и продольные растяжения. Как показали расчеты, введение радиальной компоненты тензора деформаций ϵ_{rr} в функцию энергии деформаций W не изменило основных качественных выводов, полученных в предыдущей нашей работе [22].

Следует подчеркнуть, что предложенная модель рассматривает изменения концентрации кальция, связанные лишь с изменением трансмурального давления в сосуде.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Впервые получено описание механических свойств стенки малого резистивного сосуда на основе толстостенной модели, установлена функциональная зависимость окружного активного напряжения в стенке такого сосуда от концентрации свободных ионов кальция в цитоплазме гладкомышечных клеток. Расчеты показали, что активация гладких мышц снижает окружное и радиальное напряжения в сосудистой стенке, качественно меняет распределение окружного напряжения в радиальном направлении, приводит к более однородному распределению окружных растяжений. Модуль отношения радиального напряжения к окружному имеет максимальное значение на внутренней стенке, снижается с ростом окружного растяжения и значительно увеличивается в результате активации. Полученные выводы находятся в соответствии с основными выводами более сложных моделей для крупных сосудов в диапазоне растяжений, характерных для мелких артерий. Главное отличие состоит в исследовании зависимости напряжений в сосудистой стенке от концентрации активатора.

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Davis M.J.* Perspective: physiological role(s) of the vascular myogenic response // *Microcirculation*. 2012. V. 19. P. 99–114.
<https://doi.org/10.1111/j.1549-8719.2011.00131.x>
2. *Carlson B.E., Beard D.A.* Mechanical control of cation channels in the myogenic response // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2011. V. 301. № 2. P. H331–H343.
<https://doi.org/10.1152/ajpheart.00131.2011>
3. *Knot H.J., Nelson M.T.* Regulation of arterial diameter and wall $[Ca^{2+}]$ in cerebral arteries of rat by membrane potential and intravascular pressure // *J. Physiology*. 1998. V. 508. № 1. P. 199–209.

4. *Chen H., Kassab G.S.* Microstructure-based biomechanics of coronary arteries in health and disease // *J. Biomechanics*. 2016. V. 49. P. 2548–2559.
<https://doi.org/10.1016/j.jbiomech.2016.03.023>
5. *Holzapfel G.A., Ogden R.W.* Constitutive modelling of arteries. Review // *Proc. R. Soc. A*. 2010. V. 466. P. 1551–1597.
<https://doi.org/10.1098/rspa.2010.0058>
6. *Carlson B.E., Arciero J.C., Secomb T.W.* Theoretical model of blood flow autoregulation: roles of myogenic, shear-dependent, and metabolic responses // *Amer. J. Phys. Heart Circ. Phys.* 2008. V. 295. P. H1572–H1579.
<https://doi.org/10.1152/ajpheart.00262.2008>
7. *Humphrey J.D., Na S.* Elastodynamics and arterial wall stress // *Ann. Biomed. Eng.* 2002. V. 30. P. 509–523.
<https://doi.org/10.1114/1.1467676>
8. *Kleinstreuer N., David T., Plank M.J., Endre Z.* Dynamic myogenic autoregulation in the rat kidney: a whole-organ model // *American J. Phys. Renal Physiol.* 2008. V. 294. F1453–F1464).
<https://doi.org/10.1152/ajprenal.00426.2007>
9. *VanBavel E., Tuna B.G.* Integrative Modeling of Small Artery Structure and Function Uncovers Critical Parameters for Diameter Regulation // *PLoS ONE*. 2014. V. 9. № 1. e86901.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0086901>
10. *Baek S., Gleason R.L., Rajagopal K.R., Humphrey J.D.* Theory of small on large: potential utility in computations of fluid–solid interactions in arteries // *Comput. Meth. Appl. Mech. Eng.* 2007. V. 196. P. 3070–3078.
<https://doi.org/10.1016/j.cma.2006.06.018>
11. *Chen H., Kassab G.S.* Microstructure-based constitutive model of coronary artery with active smooth muscle contraction // *Scientific Reports*. 2017. V. 7. № 1. P. 9339.
<https://doi.org/10.1038/s41598-017-08748-7>
12. *Huo Y., Cheng Y., Zhao X., Lu X., Kassab G.S.* Biaxial vasoactivity of porcine coronary artery // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2012. V. 302. № 10. P. H2058–H2053.
<https://doi.org/10.1152/ajpheart.00758.2011>
13. *Huo Y., Zhao X., Cheng Y., Lu X., Kassab G.S.* Two-layer model of coronary artery vasoactivity // *J. Appl. Physiol.* 2013. V. 114. № 10. P. 1451–1459.
<https://doi.org/10.1152/jappphysiol.01237.2012>
14. *Lu Y., Wu H., Li J., Gong Y., Ma J., Kassab G.S., Huo Y., Tan W., Huo Y.* Passive and active triaxial wall mechanics in two-layer model of porcine coronary artery // *Scientific Reports*. 2017. V. 7. № 1. P. 13911.
<https://doi.org/10.1038/s41598-017-14276-1>
15. *Zhou B., Rachev A., Shazly T.* The biaxial active mechanical properties of the porcine primary renal artery // *J. Mech. Behav. Biomed. Mater.* 2015. V. 48. P. 28–37.
<https://doi.org/10.1016/j.jmbbm.2015.04.004>
16. *Caro C.G., Pedley T.J., Schroter R.C., Seed W.A.* The mechanics of the circulation. Oxford University Press, 1978. 527 p. = Каро К., Педли Е., Шротер Р., Сид У. Механика кровообращения. М.: Мир, 1981. 624 с.
17. Физиология кровообращения: Физиология сосудистой системы. Л.: Наука, 1984. 652 с.
18. *Baumbach G.L., Walmsley J.G., Hart M.N.* Composition and mechanics of cerebral arterioles in hypertensive rats // *Am. J. Pathol.* 1988. V.133. № 3. P. 464–471.
19. *Green A.E., Adkins J.E.* Large elastic deformations and non-linear continuum mechanics. Oxford: Clarendon Press; London: Oxford Univ. Press, 1960. Xiii+348 p. = Грин А., Адкинс Дж. Большие упругие деформации и нелинейная механика сплошной среды. М.: Мир, 1965. 455 с.
20. *Fung Y.* Biomechanics. N.-Y.: Springer-Verlag, 1981. 433 p.
21. *Hogestätt E.D., Andersson K.-E., Edvinsson L.* Mechanical properties of rat cerebral arteries as studied by a sensitive device for recording of mechanical activity in isolated small blood vessels // *Acta Physiol. Scand.* 1983. V. 117. P. 49–61.
22. *Шадрин Н.Х.* Задача Ламе для кровеносного сосуда с активной стенкой // *Биофизика*. 2018. Т. 63. № 4. С. 795–802.
23. *Murtada S., Kroon M., Holzapfel G.A.* A calcium-driven mechanochemical model for prediction of force generation in smooth muscle // *Biomech Model Mechanobio*. 2010. V. 9. P. 749–762.
<https://doi.org/10.1007/s10237-010-0211-0>
24. *Arner A.* Mechanical characteristics of chemically skinned guinea-pig taenia coli // *Eur. J. Physiol.* 1982. V. 395. P. 277–284.
25. *Sanft R., Power A., Nicholson C.* Modeling the effects of muscle contraction on the mechanical response and circumferential stability of coronary arteries // *Mathematical Biosciences*. 2019. V. 315. P. 108223.
<https://doi.org/10.1016/j.mbs.2019.108223>
26. *Zulliger M.A., Rachev A., Stergiopoulos N.* A constitutive formulation of arterial mechanics including vascular smooth muscle tone // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2004. V. 287. P. H1335–H1343.
<https://doi.org/10.1152/ajpheart.00094.2004>