

## МАТЕМАТИЧЕСКОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ ЛОКАЛЬНОЙ РЕГУЛЯЦИИ КРОВОТОКА

## MATHEMATICAL MODELING OF LOCAL REGULATION OF BLOOD FLOW

**Аннотация.** Построена математическая модель локальной регуляции кровотока и транспорта кислорода вазоактивными продуктами метаболизма. Показано, что при переходе от легкой физической нагрузки к интенсивной и обратно время, затрачиваемое на переходные процессы, во втором случае больше в 2,6—3,4 раза, чем в первом. При увеличении скорости потребления кислорода тканями в 2 раза скорость кровотока возрастает в 2,2—2,8 раза, что соответствует экспериментальным данным (в 2—3 раза).

**Ключевые слова:** регуляция кровотока; транспорт кислорода; продукты метаболизма; математическое моделирование.

**Abstract.** The mathematical model of local regulation of a blood flow and oxygen transport is constructed by vasoactive products of a metabolism. It is shown that upon transition from easy physical activity to intensive and back, time spent for transients is more by 2.6–3.4 times in the second case, than in the first one. As the speed of oxygen consumption in tissues increases by 2 times the speed of a blood flow increases by 2.2–2.8 times which corresponds to experimental evidence (by 2–3 times).

**Key words:** blood flow regulation; oxygen transport; metabolism products; mathematical modeling.

**Сведения об авторе:** Копыльцов Александр Васильевич, доктор технических наук, профессор, заведующий кафедрой информатики.

**Место работы:** Российский государственный педагогический университет им. А.И.Герцена.

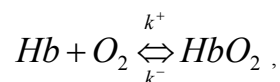
**Контактная информация:** 191186, г.Санкт-Петербург, наб. р. Мойки, д. 48, корпус 1, ауд. 224; тел. (812) 3128624. E-mail: kopyl2001@mail.ru

**About the authors:** Alexander Vasilievich Kopyltsov, Doctor of Engineering, Professor, Head of the Department of Computer Sciences.

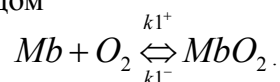
**Place of employment:** The Herzen State Pedagogical University of Russia.

Регуляции кровотока и транспорта кислорода в тканях посвящено большое количество работ [1—13]. Особый интерес представляет локальная регуляция кровотока и транспорта кислорода продуктами метаболизма. Важно выявить механизмы зависимости скорости потребления кислорода тканями от степени физической нагрузки на организм человека. Для решения этой задачи была построена математическая модель [2, 3]. На основе этой модели проведены расчеты времени перехода системы транспорта кислорода из одного стационарного состояния в другое, при различной физической нагрузке.

При моделировании транспорта кислорода из эритроцита в окружающие ткани предполагается, что эритроцит движется прямолинейно и равномерно и в эритроците осуществляется равновесная реакция гемоглобина с кислородом



а в ткани — миоглобина с кислородом



Транспорт кислорода осуществляется из эритроцита через слой (плазму, эндотелий и интерстициальное пространство) в ткань, где кислород поглощается. В ткани выделяются, в ходе биохимических реакций, продукты метаболизма, которые путем диффузии и с потоком крови выводятся из ткани. Транспорт кислорода описывается следующей системой дифференциальных уравнений.

В эритроците:

$$\frac{\partial P}{\partial t} + V \nabla P = D_{O_2E} \nabla^2 P + \frac{\rho(P, SS)}{\alpha_E}, \quad (1)$$

$$\frac{\partial SS}{\partial t} + V \nabla SS = D_{Hb} \nabla^2 SS - \frac{\rho(P, SS)}{C_{HbT}}, \quad (2)$$

где

$$C_{HbT} = C_{Hb} + C_{HbO_2}, \quad SS = \frac{C_{HbO_2}}{C_{HbT}},$$

$$\rho(P, SS) = k^+ C_{HbO_2} - k^- C_{Hb} C_{O_2} = k^+ C_{HbT} SS - k^- C_{HbT} (1 - SS) \alpha_E P.$$

В слое (между эритроцитом и тканью):

$$\frac{\partial P}{\partial t} + V \nabla P = D_{O_2C} \nabla^2 P. \quad (3)$$

В ткани:

$$\frac{\partial P}{\partial t} = D_{O_2M} \nabla^2 P + \frac{\sigma(P, S)}{\alpha_M} - \frac{W}{\alpha_M}, \quad (4)$$

$$\frac{\partial S}{\partial t} = D_{Mb} \nabla^2 S - \frac{\sigma(P, S)}{C_{MbT}}, \quad (5)$$

где

$$C_{MbT} = C_{Mb} + C_{MbO_2}, \quad S = \frac{C_{MbO_2}}{C_{MbT}},$$

$$\sigma(P, S) = k_1^+ C_{MbO_2} - k_1^- C_{Mb} C_{O_2} = k_1^+ C_{MbT} S - k_1^- C_{MbT} (1 - S) \alpha_M P.$$

При поглощении кислорода тканями выделяются продукты метаболизма, которые диффундируют в ткани и переносятся с током крови к венозной части сосудистого русла. Таким образом, образование и транспорт продуктов метаболизма в ткани, слое (интерстициальном пространстве и капиллярном эндотелии) и кровеносных сосудах описывается следующей системой дифференциальных уравнений.

В ткани:

$$\frac{\partial C}{\partial t} = D_{M_pM} \nabla^2 C + \beta W^n + \frac{\gamma \varepsilon}{P + \varepsilon}. \quad (6)$$

В слое (интерстициальном пространстве и эндотелии):

$$\frac{\partial C}{\partial t} = D_{M_pC} \nabla^2 C. \quad (7)$$

В капилляре:

$$\frac{\partial C}{\partial t} + V \nabla C = D_{M_pB} \nabla^2 C, \quad (8)$$

где  $P$  — парциальное давление кислорода,  $V$  — скорость кровотока,  $D_{O_2E}$ ,  $D_{O_2C}$ ,  $D_{O_2M}$  — коэффициенты диффузии кислорода в эритроците, слое (плазме, эндотелии, интерстициальном пространстве) и ткани,  $D_{Hb}$ ,  $D_{Mb}$  — коэффициенты диффузии гемоглобина и миоглобина,  $\alpha_E$ ,  $\alpha_M$  — коэффициенты растворимости кислорода в эритроцитах и ткани,  $C_{HbO_2}$  — концентрация оксигемоглобина,  $C_{Hb}$  — концентрация гемоглобина,  $C_{O_2}$  — концентрация кислорода,  $C_{MbO_2}$  — концентрация оксимиоглобина,  $C_{Mb}$  — концентрация миоглобина,  $W$  — скорость потребления кислорода тканью,  $k^-$ ,  $k^+$ ,  $k_1^-$ ,  $k_1^+$  — константы скоростей биохимических реакций,  $t$  — время,  $C$  — концентрация продуктов метаболизма,  $D_{M_pM}$ ,  $D_{M_pC}$ ,  $D_{M_pB}$  — коэффициенты диффузии продуктов метаболизма в ткани, слое

(интерстициальном пространстве и капиллярном эндотелии) и капилляре,  $\beta, \gamma, \varepsilon, n$  — коэффициенты.

Таким образом, уравнения (1)—(8) описывают транспорт кислорода и продуктов метаболизма в эритроците, плазме, капиллярном эндотелии, интерстициальном пространстве и ткани.

Математическая модель регуляции кровотока и транспорта кислорода в ткани учитывает строение сосудистой сети, включающей артериолы (A2, A3, A4), венулы (V2, V3, V4) и капилляры (C) между артериолами A4 и венулами V4. Кровь протекает последовательно через артериолы (A2, A3, A4), капилляры (C) и венулы (V2, V3, V4). Общее число артериол и венул в ветвлениях порядков 2, 3 и 4 обозначается через  $n_2, n_3$  и  $n_4$  соответственно. Число капилляров между артериолой A4 и венулой V4 обозначается  $n_5$ .

Кровоток в сосудистой системе осуществляется за счет разности давлений на концах сети и описывается законом Пуазейля в артериолах и венулах, а в капиллярах используется обобщенный закон Пуазейля, который учитывает перепады давления на эритроцитах и столбиках плазмы между ними. Градиент давления

$$\Delta P = \frac{Q}{G}, \quad (9)$$

где  $Q$  — объемный поток плазмы и эритроцитов,  $G$  — проводимость сосуда и

$$G = \left[ \frac{128\mu_B L}{\pi d^4} \right]^{-1} \text{ — для артериол и венул,}$$

$$G = \left[ \frac{128\mu_B L}{\pi d^4} + \frac{16\mu_P}{\pi d^3} \sum_j \Delta P P_j \right]^{-1} \text{ — для капилляров,}$$

где  $\mu_B$  и  $\mu_P$  — вязкость крови и плазмы крови,  $L$  и  $d$  — длины и диаметры сосудов,  $\Delta P P_j$  — безразмерный дополнительный перепад давления на  $j$ -том эритроците.

При поступлении эритроцитов в капиллярное русло кислород выделяется из эритроцитов, диффундирует в ткани и поглощается. В ходе биохимических реакций в тканях происходит выделение продуктов метаболизма, которые выносятся путем диффузии и с током крови в венозное русло. Одна часть продуктов метаболизма поступает с током крови в более крупные вены, а другая — диффундирует в артериолы. Поток продуктов метаболизма из венул в артериолы (из расчета на единицу длины сосуда) равен

$$F = K (C_v - C_a) \alpha, \quad (10)$$

где  $K$  — проницаемость ткани для продуктов метаболизма,  $C_v$  и  $C_a$  — концентрации продуктов метаболизма в венуле и артериоле, причем согласно [11]

$$\alpha = 2\pi \ln(\sigma), \quad \sigma = \frac{R_v}{2R_a} (cd - 1 - ((c^2 - 1)(d^2 - 1))^{0.5}), \quad c = 1 + \frac{\delta}{R_v}, \quad d = 1 + \frac{\delta + 2R_a}{R_v},$$

где  $\delta$  — расстояние между артериолой и венулой,  $R_a$  и  $R_v$  — радиусы артериолы и венулы.

Продукт метаболизма, после поступления из венулы в артериолу, воздействует на гладкие мышцы артериолы, и радиус артериолы  $R_a$  изменяется следующим образом

$$R_a = R_{\max} - (R_{\max} - R_{\min}) e^{-a C_a}, \quad (11)$$

где  $R_{\max}$  и  $R_{\min}$  — максимальный и минимальный радиусы артериолы,  $C_a$  — концентрация продукта метаболизма в артериоле,  $a$  — постоянная.

Изменение радиуса артериол приводит к изменению скорости кровотока в сосудах, скорости доставки кислорода в ткани, изменению парциального давления кислорода в ткани, скорости выделения продуктов метаболизма в ткани, изменению их концентрации

в венозном и артериальном руслах и, следовательно, радиуса артериол. Таким образом, получилась система уравнений (1)—(11). Полученная система дифференциальных уравнений (1)—(11) решалась при начальных условиях:

$$P = P_0, SS = SS_0, S = S_0, C = C_0,$$

где  $P_0, SS_0, S_0, C_0$  — известные функции от  $z$  и  $r$ .

В качестве граничных условий использовались условия симметричности и условия неразрывности потоков веществ на границах: эритроцит — плазма, плазма — эндотелий, эндотелий — интерстициальное пространство, интерстициальное пространство — ткань. На оси капилляра радиальная составляющая потока всех веществ отсутствует (из соображений симметрии).

Система уравнений решалась методом конечных разностей. При решении системы уравнений шаг сетки выбирался в зависимости от размеров капилляра, эритроцита и тканевого цилиндра (по  $r$  — от 0,01 до 0,1 мкм, по  $z$  — от 0,01 до 0,1 мкм, по  $t$  — от 0,001 до 0,1 сек). Таким образом, в итоге, решив систему уравнений, мы получаем распределение кислорода и продуктов метаболизма в кровеносном сосуде и окружающей ткани. При исследовании кровотока и транспорта кислорода в ткани наибольший интерес представляют стационарные состояния организма, поскольку большую часть жизни человек находится в стационарном состоянии (во время сна, на работе, при ходьбе и т.д.). Поэтому следующий раздел посвящен рассмотрению стационарных состояний кровотока и транспорта кислорода в тканях.

Согласно расчетам, проведенным для стационарных условий, радиусы артериол увеличиваются при увеличении потребления кислорода тканями, что соответствует экспериментальным данным [9]. Сравнение радиусов артериол при различных скоростях потребления кислорода тканями ( $W$ ) показывает, что диаметр артериол меньшего сечения достигает своей максимальной величины при меньшем значении  $W$ , чем диаметр артериол большего сечения. Например, артериолы 4-й генерации А4 достигают максимального радиуса при  $W \approx 18$  мл/100 г/мин, артериолы А3 — при  $W \approx 20$  мл/100 г/мин, а артериолы А2 — при  $W \approx 24$  мл/100 г/мин. Это объясняется тем, что вазоактивный продукт метаболизма поступает из ткани в венозное русло, затем частично диффундирует из венул в артериолы и, следовательно, его концентрация в артериолах увеличивается при увеличении  $W$ . Причем это увеличение несколько больше в малых артериолах, чем в широких артериолах, поскольку малые артериолы ближе расположены к источнику вазоактивных продуктов метаболизма.

При изменении  $W$  от минимального значения до максимального, под воздействием вазоактивных продуктов метаболизма на гладкие мышцы, оплетающие артериолы, сечение сосудов увеличивается, и объемная скорость кровотока  $Q$  возрастает. Кровоток увеличивается в 1,64 раза при увеличении  $W$  от 4 до 8 мл/100 г/мин и в 2,23 раза при увеличении  $W$  от 8 до 16 мл/100 г/мин. Согласно экспериментальным данным при аналогичных изменениях  $W$  величина  $Q$  увеличивается в 1,6—1,8 и 2,5—2,7 раза соответственно [10].

Таким образом, модель дает хорошую аппроксимацию стационарного состояния кровотока и транспорта веществ в ткани при различных значениях скорости потребления кислорода тканями. Поскольку человек обычно находится в одном из стационарных состояний (например, сон, ходьба, работа и т.д.) и в процессе жизнедеятельности переходит из одного стационарного состояния в другое, то важно оценить время, затрачиваемое на эти переходные процессы. Далее дана оценка временных интервалов при переходе из одного стационарного состояния в другое.

При переходе человека из одного стационарного состояния к другому (например, от состояния легкой физической нагрузки к интенсивной физической нагрузке или наоборот) все биохимические и прочие процессы переходят из одного стационарного состояния

в другое. Поскольку живой организм является не идеальной системой, то на эти переходные процессы требуется некоторое время. Причем из экспериментальных данных, полученных на людях и животных, известно, что чем это время меньше, тем организм более приспособлен физически к изменениям окружающей среды (например, спортсмены). Поэтому, важно оценить время, затрачиваемое на переходные процессы.

В ходе численных экспериментов на компьютере было рассчитано время  $T$ , необходимое для стабилизации процессов, при переходе от начальных условий (отсутствие кислорода и продуктов метаболизма в ткани) к стационарным условиям. Также рассчитывалось время перехода от легкой физической нагрузки ( $W = 10$  мл/100 г/мин) к интенсивной ( $W = 20$  мл/100 г/мин) и обратно.

Была получена аппроксимационная формула для  $T$  относительно  $\Delta P$  и  $W$ :

$$T = a \Delta P W - b W - c \Delta P + d, \quad (12)$$

где  $a=0,0016$ ,  $b=0,248$ ,  $c=0,037$ ,  $d=6,085$ .

Таким образом, мы имеем зависимость (12) для перехода от начальных условий (отсутствие кислорода и продуктов метаболизма в ткани) к стационарному кровотоку и транспорту продуктов метаболизма в ткани. Однако в живом организме имеются другие начальные условия, в частности, потребление кислорода в тканях отлично от нуля. Поэтому были проведены расчеты, которые позволили оценить время стабилизации процессов в системе микроциркуляции при переходе от легкой физической нагрузки (скорость потребления кислорода тканями  $W = 10$  мл/100 г/мин) к интенсивной ( $W = 20$  мл/100 г/мин) ( $T_1$  (мин)) и обратно ( $T_2$  (мин)) при различных значениях разности давлений  $\Delta P$  (mm Hg) на концах сосудистого дерева. Так, при  $\Delta P=75$  mm Hg имеем  $T_1=0,7$  мин,  $T_2=2,4$  мин,  $T_2/T_1=3,4$ . При  $\Delta P=90$  mm Hg имеем  $T_1=0,6$  мин,  $T_2=2,0$  мин,  $T_2/T_1=3,3$ . А при  $\Delta P=105$  mm Hg имеем  $T_1=0,6$  мин,  $T_2=1,7$  мин,  $T_2/T_1=2,8$ . Эти результаты показывают, что время стабилизации переходных процессов от начальных условий, соответствующих легкой физической нагрузке ( $W = 10$  мл/100 г/мин), к интенсивной физической нагрузке ( $W = 20$  мл/100 г/мин) составляет 0,6—0,7 мин при артерио-венозной разности давлений 75—105 mm Hg. При переходе от интенсивной физической нагрузки к легкой физической нагрузке требуется 1,7—2,4 мин. Расчетные результаты сравнивались с экспериментально наблюдаемыми временными ответами в микрососудистом ложе, которые составляют около 2—4 мин [9]. Сравнение времени перехода от легкой к интенсивной физической нагрузке и обратно показывает, что в последнем случае время перехода больше в 2,8—3,4 раза.

Таким образом, модель дает хорошую аппроксимацию времени стабилизации процессов в ткани в зависимости от скорости потребления кислорода тканью и разности давлений на концах сосудистого русла.

Построена математическая модель регуляции кровотока и транспорта кислорода вазоактивными продуктами метаболизма, учитывающая строение сосудистого русла (артерии, артериолы, капилляры, венулы, вены), диаметры и длины сосудов, вязкость крови, разность давлений на концах сосудистого русла, слой между эритроцитом и тканью (плазма, эндотелий, интерстициальное пространство), производство продуктов метаболизма в ткани, транспорт кислорода из эритроцитов в ткань и продуктов метаболизма из ткани в сосудистое русло, влияние вазоактивных продуктов метаболизма на мышцы артериол и, следовательно, на диаметры артериол, скорость кровотока и транспорт кислорода в ткани. На основе построенной модели рассмотрена задача о стационарных режимах кровотока и транспорта кислорода, позволяющая численно оценить скорость кровотока, диаметры артериол, перепады давлений в сосудах при различных значениях скорости потребления кислорода тканями, которая зависит от степени физической нагрузки на организм. Найдена аппроксимационная формула времени перехода системы транспорта кислорода из одного стационарного состояния в другое в зависимости от скорости потребления кислорода

тканями, разности давлений на концах сосудистого дерева, скорости кровотока. Выявлено значение скорости потребления кислорода тканями ( $W$ ). Показано, что при переходе от легкой физической нагрузки ( $W=10$  мл  $O_2/100$  г/мин) к интенсивной ( $W=20$  мл  $O_2/100$  г/мин) и обратно время, затрачиваемое на переходные процессы, во втором случае больше в 2,6—3,4 раза, чем в первом. При увеличении  $W$  в 2 раза скорость кровотока возрастает в 2,2—2,8 раза, что соответствует экспериментальным данным (в 2—3 раза).

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Кисляков Ю.Я., Копыльцов А.В. Математическая модель движения несимметричного эритроцита по капилляру // Биофизика. 1990. Т. 35. Вып. 3.
2. Копыльцов А.В. Транспорт кислорода в нормальных и экстремальных условиях: Автореф. дис. ... д-ра техн. наук. СПб., 1996.
3. Копыльцов А.В. Транспорт кислорода в нормальных и экстремальных условиях: Дис. ... д-ра техн. наук. СПб., 1996.
4. Копыльцов А.В. Математическая модель колебаний стенки артериолы // Известия РГПУ им. А.И.Герцена: Научный журнал: Естественные и точные науки. 2004. № 4(8).
5. Копыльцов А.В. Математическое моделирование транспорта кислорода в сердечно-сосудистой системе человека // Вестник СПбО РАЕН. 1999. № 3(4).
6. Копыльцов А.В., Кондрашков А.В. Математическое моделирование в естествознании. СПб., 2011.
7. Копыльцов А.В., Кондрашков А.В. Аналитические и экспертные системы. СПб., 2011.
8. Копыльцов А.В., Сенкевич Ю.И., Крыленков Л.В., Альжасем Х.И. Моделирование капиллярного кровотока с использованием алгоритма распределенных вычислений // Приложение к журналу «Мехатроника, автоматизация, управление»: Мехатроника и информационные технологии в медицине. 2008. № 3.
9. Fung Y.C. *Biodinamics (Circulation)*. N.Y.; Berlin; Heidelberg; Tokyo, 1984.
10. Groebe K. An easy-to-use model for oxygen supply to red muscle // *Biophys. J.* 1995.
11. Honig C.R., Gayeski T.E.J., Clark A., Clark P.A.A. Arteriovenous oxygen diffusion shunt is negligible in resting and working gracilis muscles // *Am. J. Physiol.* 1991. Vol. 261 (Heart Circ. Physiol. 30).
12. Kopyltsov A.V., Groebe K. Mathematical modeling of local regulation of blood flow by veno-arterial diffusion of vasoactive metabolites // *Oxygen transport to Tissue XVIII*. N.Y., 1997.
13. Kopyltsov A.V. Mathematical model of the motion of asymmetric erythrocytes along narrow capillaries // *Russian Journal of Numerical Analysis and Mathematical Modelling*. 2011. № 6.