



8. Ольшанский В.Ю., Нагар Ю.Н. Исследование закона движения границ раздела в задаче о терморасщеплении графита // Математические методы в технике и технологиях: Сб.тр. XIV Междунар. науч. конф. Воронеж, 2006. С. 91–93.

9. Самарский А.А., Моисеенко Б.Д. Экономичная схема сквозного счета для многомерной задачи Стефана // Журн. вычислительной математики и математической физики. 1965. Т. 5, № 5. С. 816–827.

10. Бахтин К.Г., Ольшанский В.Ю. Расчет движения границы раздела в задаче терморасширения графита при учете конвективных членов // Вестник СГТУ. 2006. № 3(15), вып. 2. С. 7–12.

11. Самарский А.А., Вабищевич П.Н. Аддитивные схемы для задач математической физики. М., 2001. 319 с.

12. Ольшанский В.Ю., Серебряков А.В., Михайлов В.Ю. Расчет движения границ раздела компонент в одной модели тепломассопереноса при термическом расщеплении графита // Математика. Механика: Сб. науч. тр. Саратов, 2005. Вып. 7. С. 24–28.

13. Ольшанский В.Ю., Нагар Ю.Н. Движение границы раздела при значительном отличии плотности агрегатных состояний в задаче о терморасщеплении графита // Проблемы прочности элементов конструкций под действием нагрузок и рабочих сред: Межвуз. науч. сб. Саратов, 2005. С. 72–76.

УДК 531/534: [57+61]

МОДЕЛИРОВАНИЕ МИКРОЦИРКУЛЯТОРНЫХ ПРОЦЕССОВ: НЕСТАЦИОНАРНОЕ ТЕЧЕНИЕ ЖИДКОСТИ В ТКАНИ

Н.С. Шабрыкина

Пермский государственный технический университет,
кафедра теоретической механики
E-mail: sns@theormech.pstu.ac.ru

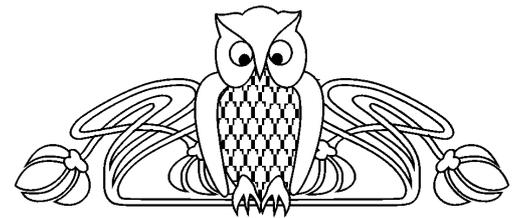
Микроциркуляторное русло является одним из ключевых звеньев сердечно-сосудистой системы человека. Любые патологические процессы, происходящие в организме человека, вызывают различные изменения кровотока и наоборот, расстройства микроциркуляции при многих заболеваниях возникают раньше и держатся дольше их клинических проявлений. Моделирование микроциркуляции позволяет лучше понять сложные взаимосвязанные процессы, обеспечивающие обмен веществ в организме, а также выявить причины возникновения патологий микроциркуляции и предложить пути их лечения.

Важность микроциркуляторного русла подчеркивает тот факт, что большая часть обмена питательных веществ и продуктов распада осуществляется на уровне мельчайших сосудов. Основные количественные данные в области механики микроциркуляторных процессов и обмена веществ были получены в течение последних 30 лет, благодаря существенным инновациям методов и технологий измерения параметров микроциркуляции и методик анализа полученных данных [1]. Но кроме эмпирических существуют и теоретические исследования, которые не только помогают интерпретировать экспериментальные данные, но и служат основанием для проведения дальнейших экспериментов.

К настоящему времени разработано большое количество моделей, описывающих течение крови в капиллярах, а также моделей ткани, без учета их взаимосвязи с сосудистой системой [2]. Однако суть обменных процессов в организме состоит в постоянном перераспределении веществ между кровеносным капилляром, окружающей тканью и лимфатическими капиллярами. Значит, для адекватного описания обменных процессов, необходимо строить комплексные модели, учитывающие взаимосвязь процессов, происходящих во всех частях микроциркуляторного русла.

Представленная здесь модель посвящена описанию процесса обмена веществ в организме человека и животных. Особенность данной модели состоит в том, что предлагается формулировка краевой задачи, описывающей следующие взаимосвязанные процессы: движение жидкости в кровеносном капилляре, одновременно с ее фильтрацией и реабсорбцией в межклеточное пространство; движение жидкости в межклеточном пространстве; абсорбция в лимфатический капилляр. При этом давление и скорость течения жидкости в капилляре и ткани, а также зависящие от них величины рассматриваются как функции времени и двух пространственных координат.

В моделях микроциркуляции обычно предполагается, что все капилляры в органе одинаковы по размеру, характеристикам течения жидкости и т.д. Поэтому можно рассматривать один представи-



Modelling of Microcirculation: Unsteady Interstitial Fluid Flow in Tissue

N.S. Shabrykina

Microcirculation is a key element of human metabolism. Every pathological condition of human organism causes different changes in blood flow. And vice versa, many of the microcirculatory disorders appear before and stay longer after then other disease symptoms. Modelling of microcirculation help us to understand complex interconnected metabolic processes, to find out causes of different diseases and to offer ways of their treatment.



тельный капилляр. Будем описывать прямой цилиндрический кровеносный капилляр (радиуса R_c и длиной L) и окружающую его тканевую мантию (рис. 1).

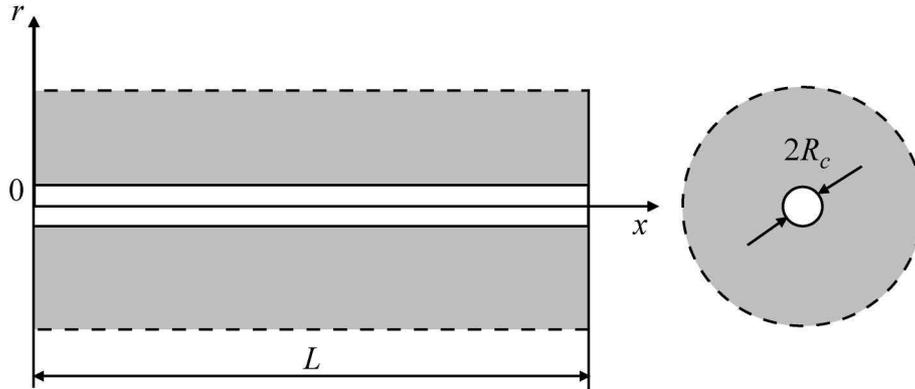


Рис. 1. Модель представительного капилляра в цилиндрической системе координат: R_c — радиус капилляра, L — длина капилляра, r — радиальная координата, x — аксиальная координата

Известно, что кровь является неньютоновской жидкостью. Сравнения с экспериментальными данными показывают, что при низких скоростях сдвига одной из лучших моделей неньютоновской жидкости является модель, предложенная авторами работы [3]. Уравнения, описывающие ее, имеют вид

$$\sigma = f(\gamma_i)\gamma - PI, \quad \frac{\partial V}{\partial t} + (V \cdot \nabla)V = \frac{1}{\rho} \nabla \cdot \sigma, \quad \nabla \cdot V = 0, \quad \gamma = \frac{1}{2} (\nabla V + \nabla V^T), \quad (1)$$

$$f(\gamma_i) = C_1 e^{C_2 H + C_4 \frac{a}{H^2}} (\gamma_i)^{-C_3 H}, \quad \gamma_i = \sqrt{2} \sqrt{I_1^2 - 2I_2} = \sqrt{2\gamma_{ij}\gamma_{ij}},$$

где σ — тензор напряжений, $P = P(t, r, x)$ — давление в капилляре, I — единичный тензор, γ — тензор скоростей деформации, $V = V(t, r, x)$ — вектор скорости, ρ — плотность жидкости, H — гематокрит крови, a — количество протеинов за исключением альбумина, C_i ($i = 1, \dots, 4$) — эмпирически найденные коэффициенты.

Рассматриваемая здесь биологическая ткань моделируется как пористый, упругий, изотропный матрикс или каркас, насыщенный интерстициальной жидкостью, содержащейся в порах матрикса. Далее приведены уравнения, описывающие деформацию упругого матрикса, и течение жидкости в его порах [4, 5]:

$$\bar{\sigma} = 2\mu\varepsilon + \lambda eI - \bar{P}I, \quad e = \nabla \cdot U, \quad \varepsilon = \frac{1}{2} (\nabla U + \nabla U^T), \quad \nabla \cdot \bar{\sigma} = 0, \quad (2)$$

$$\nabla \cdot \left(\phi u + (1 - \phi) \frac{\partial U}{\partial t} \right) = -J_v, \quad (3)$$

$$\phi \left(u - \frac{\partial U}{\partial t} \right) = -K \nabla \bar{P}, \quad (4)$$

где $\bar{\sigma}$ — тензор напряжений для ткани, λ и μ — константы Ляме для упругого каркаса, $\bar{P} = \bar{P}(t, r, x)$ — давление жидкости в порах, e — расширение твердой фазы, $U = U(t, r, x)$ — смещение твердой фазы, ε — тензор малых деформаций, ϕ — объемная доля жидкости в ткани (пористость), $u = u(t, r, x)$ — скорость интерстициальной жидкости, $J_v = J_v(t, r, x)$ — лимфатический дренаж жидкости, K — влажпроводимость ткани.

Важной особенностью микроциркуляторных процессов является наличие обмена жидкости и растворенных в ней веществ между кровеносным капилляром и окружающей его тканью. Транскапиллярный обмен описывается законом Старлинга [6], согласно которому скорость течения жидкости через капиллярную стенку пропорциональна разнице гидростатического и онкотического давления в



кровеносном капилляре и в ткани. Используя закон Старлинга, можно записать граничное условие на радиальную компоненту скорости на границе между кровеносным капилляром и тканевой областью:

$$v_r = L_p ((P - \bar{P}) - P_o), \quad (5)$$

где L_p — гидравлическая проницаемость капиллярной стенки, P_o — результирующее онкотическое давление — разница между онкотическим давлением в капилляре и ткани (в данной модели считается постоянным).

Представленные выше определяющие соотношения для течения крови в кровеносном капилляре (1), течения жидкости в ткани (3), (4) и деформации тканевого матрикса (2) совместно с условием транскапиллярного обмена (5) позволяют найти характеристики течения в капилляре и ткани. Но решить такую задачу без каких-либо упрощающих предположений затруднительно. Ранее были рассмотрены несколько упрощенных вариантов предложенной выше модели: модель одномерного нестационарного течения в ткани с учетом лимфатического дренажа и двумерная стационарная модель течения жидкости в ткани [5]. В данной статье будет рассмотрена модель нестационарного течения жидкости в ткани без учета лимфатического дренажа. Постановка задачи в этом случае имеет вид

$$\begin{cases} \frac{\partial \bar{P}}{\partial t} = d^2 \Delta \bar{P}, & r > R_c, \quad 0 < x < L, \\ \frac{\partial \bar{P}}{\partial x} \Big|_{x=0} = 0, & \frac{\partial \bar{P}}{\partial x} \Big|_{x=L} = 0, \\ \left(-\frac{\partial \bar{P}}{\partial r} + c\bar{P} \right) \Big|_{r=R_c} = cP_{bound}(x, t), \\ |\bar{P}| \Big|_{r \rightarrow \infty} < \infty, \end{cases} \quad (6)$$

где $d^2 = K(\lambda + 2\mu)$, $c = \frac{\phi L_p}{K}$.

Первые два граничных условия предполагают отсутствие течения жидкости в ткани в аксиальном направлении при $x = 0$ и $x = L$. Следующее условие представляет собой граничное условие (5), записанное в терминах давления с учетом закона Дарси (4).

Процессы, происходящие в кровеносном капилляре, являются периодическими, а значит и функцию $P_{bound}(x, t)$ следует искать в классе периодических функций. В этом случае с течением времени (при $t \rightarrow \infty$) решение задачи (6) становится периодическим — наблюдаются установившиеся колебания $\bar{P}_{steady}(r, x, t)$. Поскольку именно эти установившиеся колебания представляют интерес, решение ищется в виде $\bar{P}_{steady}(r, x, t) = \bar{P}_{av}(r, x) + \text{Re}(\tilde{P}(r, x)e^{-i\omega t})$, где $\bar{P}_{av}(r, x)$ — среднее значение давления, около которого происходят колебания, $\tilde{P}(r, x)$ — амплитуда колебаний, $\omega = \frac{2\pi}{T}$ — частота колебаний, T — период колебаний.

Давление на границе между капилляром и тканью $P_{bound}(x, t)$ изменяется со временем, поскольку кровь в кровеносный капилляр поступает периодически и давление на артериальном конце капилляра периодически меняется. При этом будем считать, что давление на венозном конце остается постоянным и в каждый момент времени распределение давления по капилляру линейное. Тогда описать изменение давления внутри кровеносного капилляра по времени и координате можно следующей функцией: $P_{bound}(x, t) = \frac{P_a - P_v}{L}(L - x) \frac{1 + \cos \omega t}{2} + P_v - P_o$, где P_a и P_v — давление внутри кровеносного капилляра на артериальном и венозном концах соответственно.

Решение представленной задачи было найдено методами математической физики [7] и имеет вид

$$\bar{P}_{av}(r, x) = \frac{P_a + 3P_v}{4} - P_o + \frac{2(P_a - P_v)}{\pi^2} \sum_{n=0}^{\infty} \frac{K_0\left(\frac{\pi(2n+1)r}{L}\right) \cos\left(\frac{\pi(2n+1)x}{L}\right)}{(2n+1)^2 \left(\frac{\pi(2n+1)}{cL} K_1\left(\frac{\pi(2n+1)R_c}{L}\right) + K_0\left(\frac{\pi(2n+1)R_c}{L}\right) \right)},$$

$$\tilde{P}(r, x) = \frac{c(P_a - P_v) H_0^{(1)}\left(\sqrt{\frac{i\omega}{d^2}} r\right)}{4\sqrt{\frac{i\omega}{d^2}} H_1^{(1)}\left(\sqrt{\frac{i\omega}{d^2}} R_c\right)} + \frac{2Lc(P_a - P_v)}{\pi^2} \sum_{n=1}^{\infty} \frac{H_0^{(1)}\left(m_n \frac{r}{L}\right) \cos\left(\frac{\pi(2n+1)x}{L}\right)}{(2n+1)^2 m_n H_1^{(1)}\left(m_n \frac{R_c}{L}\right)},$$

где $m_n = \sqrt{\frac{i\omega L^2}{d^2} - \pi^2(2n+1)^2}$.

Все результаты решения будем рассматривать для одного цикла установившихся колебаний. В момент начала цикла давление на артериальном конце капилляра равно давлению на венозном конце. Затем в капилляр поступает кровь, и давление на артериальном конце капилляра возрастает,



пока не достигнет максимального значения. После чего давление на артериальном конце капилляра постепенно падает до первоначального значения, затем цикл повторяется.

На рис. 2 изображено векторное поле скорости течения тканевой жидкости в различные моменты времени. При расчетах использовались значения параметров, приведенные в работах [4, 8, 9]. В начале цикла (рис. 2, а) практически во всей рассматриваемой области наблюдается течение жидкости от внешней границы области к кровеносному капилляру. Затем вблизи артериального конца капилляра на небольшом участке начинает появляться течение жидкости в направлении от капилляра к периферии и течение вдоль капилляра (рис. 2, б). Величина этого участка постепенно увеличивается, пока не достигнет половины длины капилляра (рис. 2, в). В это же время наблюдается наиболее интенсивное течение жидкости вдоль капилляра. Затем течение в радиальном направлении от капилляра к периферии начинает преобладать (рис. 2, г), пока не охватит почти всю рассматриваемую область (рис. 2, д). После этого процессы начинают происходить в обратной последовательности до достижения первоначального состояния.

Рис. 2 показывает, что в начале цикла практически на всей длине капилляра наблюдается реабсорбция жидкости из ткани в кровеносный капилляр, затем появляется участок фильтрации, длина которого увеличивается. В тот момент, когда давление в кровеносном капилляре максимально (рис. 2, д), практически на всей длине кровеносного капилляра наблюдается фильтрация жидкости из капилляра в ткань. Такой результат расширяет традиционные представления о транскапиллярном обмене, согласно которым на артериальном конце капилляра всегда идет фильтрация жидкости, а на венозном — реабсорбция [1, 6, 8].

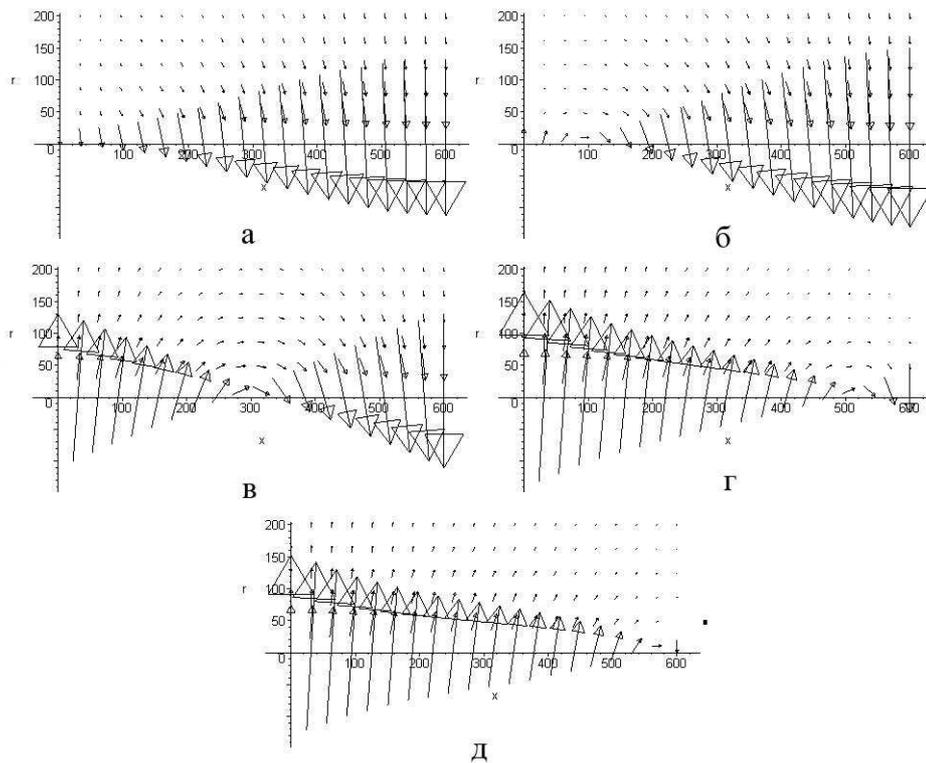


Рис. 2. Векторное поле скорости течения тканевой жидкости в различные моменты времени

Сравним результаты, полученные с помощью представляемой модели, с экспериментальными данными, полученными методом компьютерной капилляроскопии [10]. Данная методика позволяет произвести микровидеосъемку движения крови в единичном капилляре. Затем по данным съемки определяются различные характеристики микроциркуляции, в частности — объемная скорость транскапиллярного течения жидкости, т.е. количество жидкости, выходящей из капилляра за единицу времени.



В таблице сведены экспериментальные и расчетные данные для трех испытуемых [11].

	Артериальное давление, мм рт.ст.	Диаметр капилляра на артериальном/венозном конце, мкм	Объемная скорость фильтрации (эксперимент), мкм ³ /с	Объемная скорость фильтрации (модель), мкм ³ /с
Пациент К	111 / 73	15 / 18	36578	35188
Пациент Б	131 / 79	15 / 17	67323	46199; 62786
Пациент Н	161 / 99	14 / 18	8371	64453; 39496; 8424

Для первого (здорового) пациента модель показывает хорошее соответствие экспериментальным результатам (погрешность составляет 3,8%).

У второго пациента объемная скорость транскапиллярного течения значительно повышена по сравнению с нормой. При этом у пациента линейная скорость капиллярного кровотока вдвое выше нормы. Такое повышение скорости при практически нормальном артериальном давлении может быть достигнуто за счет уменьшения давления на венозном конце капилляра. Модель подтверждает такой вывод: в таблице приведены два значения объемной скорости (для нормального и пониженного вдвое венозного давления).

Для третьего пациента транскапиллярная объемная скорость значительно ниже нормы. При этом, на основе анализа характера капиллярного кровотока, автор работы [11] делает вывод, что у пациента либо повышено давление на венозном конце капилляра, либо проницаемость стенки капилляра значительно ниже нормы. В таблице приведены расчеты объемной скорости при условии изменения только артериального давления и при двух приведенных выше предположениях. Наиболее близок к экспериментальному значению результат при пониженной проницаемости стенки капилляра, а значит именно изменения эндотелия капилляра являются наиболее вероятной причиной патологии в этом случае.

В данной работе рассмотрена математическая модель нестационарных обменных процессов, происходящих в микроциркуляторном русле. Полученные данные о скорости течения тканевой жидкости позволяют расширить имеющиеся представления о функционировании системы микроциркуляции. Даваемые моделью результаты позволяют количественно оценивать интенсивность обменных процессов в норме и патологии, и делать выводы о наиболее вероятных причинах возникновения патологий микроциркуляции.

Библиографический список

1. Popel A., Pittman R. Mechanics and transport in the microcirculation // Biomechanics: principles and applications / Ed. by D.J. Schneck, J.F. Bronzino. L.; N.Y.; Washington: CRT Press, 2002.
2. Nyashin Y.I., Nyashin M.Y., Shabrykina N.S. Models of microcirculation and extravascular fluid exchange // Russian J. of Biomechanics. 2002. V. 6, № 2. P. 62–77.
3. Walburn F.J., Schneck D.J. A constitutive equation for whole human blood // Biorheology. 1976. V.13. P.201–210.
4. Swartz M.A., Kaipainen A., Netti P.A. Mechanics of interstitial-lymphatic fluid transport: theoretical foundation and experimental validation // J. of Biomechanics. 1999. V. 32. P. 1297–1307.
5. Шабрыкина Н.С. Математическое моделирование микроциркуляторных процессов // Рос. журн. биомеханики. 2005. Т. 9, № 3. С. 70–88.
6. Starling E.H. On the adsorbtion of fluid from interstitial spaces // J. Physiol. 1896. № 19. P. 312–326.
7. Шабрыкина Н.С. Математическое моделирование микроциркуляторных процессов: нестационарная модель // Рос. журн. биомеханики. 2006. Т. 10, № 4. С. 70–83.
8. Fung Y.C. Biomechanics: mechanical properties of living tissues. N.Y., Berlin: Springer-Verlag, 1993.
9. Netti P.A., Baxter L.T., Boucher Y., Skalak R., Jain R.K. Macro- and microscopic fluid transport in living tissues: application to solid tumors // AIChE J. 1997. V. 43. P. 818–834.
10. Gurfinkel Yu.I. Computer capillaroscopy as a channel of local visualization, noninvasive diagnostics, and screening of substances in circulating blood // Optical Technologies in Biophysics and Medicine- II, V.V. Tuchin — Editor. Proc. SPIE. 2000. V. 4241. P. 467–472.
11. Федорович А.А Капиллярная гемодинамика в эпонихии верхней конечности // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2006. Т. 5, № 1. С. 20–28.