

Ю.М. Давыдов, И.М. Давыдова

Российский государственный университет нефти и газа им. И.М. Губкина

**НЕЛИНЕЙНЫЕ НЕМОНОТОННЫЕ РЕОЛОГИЧЕСКИЕ
СВОЙСТВА КРОВИ****Abstract**

The great problem of hemodynamics – the viscosity of blood “in vivo” and “in vitro” – is discussed. The rheology of blood is examined. The viscosity of mixture of blood and heparinum is investigated. The new rheological effect is revealed. The nonlinear and nonmonotonous dependence between viscosity and concentration of heparinum is discovered.

Исследование течения крови в сосудах является актуальной и очень сложной задачей [1-11 и др.]. При численном исследовании проблем механики, в том числе при решении задач гидродинамики, традиционно рассматриваются три уровня моделей: физический, математический и вычислительный [12]. При изучении медицинских задач необходимо добавить в качестве первоначального ещё один уровень - уровень биологической модели [1,2]. Из понимания явления на этом уровне следует его физическая формулировка (физический уровень), затем - описание этой постановки системой дифференциальных уравнений, как правило, уравнений в частных производных смешанного типа (математический уровень), и формулировка континуальной математической модели на дискретном языке разностных схем (вычислительный уровень).

Авторами настоящей работы было впервые обнаружено, что до сих пор исследователи при математическом и физическом моделировании потоков крови не делали различия между свойствами крови *in vivo* (в живом организме) и *in vitro* (вне живого организма). Данное различие может быть весьма существенным. В первую очередь, это касается величин вязкости и предела текучести крови.

Существуют традиционные методы определения вязкости крови. Однако вязкость, определяемая в вискозиметрах, соответствует вязкости не собственно крови, текущей в кровеносных сосудах живого организма, а вязкости некоторой искусственно созданной дисперсной среды. Дело в том, что кровь, взятая для анализа, быстро свёртывается и её нельзя непосредственно ввести в вискозиметр. Первые нити фибрина в извлечённой из здорового организма крови появляются через 2 минуты, полное свёртывание крови заканчивается через 5 минут. Для сохранения крови в жидком состоянии в неё необходимо ввести антисвёртывающий препарат. И в дальнейшем исследователям придется определять вязкость не чистой крови (*in vivo*), а вязкость смеси крови с антисвёртывающим препаратом (вязкость *in vitro*).

Именно эта вязкость *in vitro* исследователями ошибочно принимается за реальную вязкость (*in vivo*), хотя величины этих вязкостей могут существенно отличаться. Более того, в зависимости от типа и концентрации антисвёртывающего препарата вязкость может меняться в широком диапазоне величин. Для клинической

практики в медицине это несоответствие не имеет практического значения, так как для врача достаточно знать относительное изменение вязкости крови, величина вязкости во врачебной практике может быть выражена в любых условных единицах. При математическом и физическом моделировании необходимо знать реальную величину вязкости для получения адекватных живому организму результатов.

С позиции гидромеханики многофазных сред кровь представляет собой полидисперсную гидровзвесь с мелко - и среднедисперсной несомой фазой. Концентрация несомой фазы (форменной части крови) значительна.

В численном эксперименте целесообразно использовать иерархическую систему моделей как по представлению текущей жидкости (крови), так и по постановке краевых условий на границах (внутренних поверхностях сосудов).

В качестве моделей, описывающих течения жидкости, можно использовать:

- 1) полную систему вихревых уравнений Эйлера;
- 2) уравнения Навье - Стокса;
- 3) турбулентные модели ($k-\epsilon$ - модель и др.);
- 4) уравнения движения двухфазных сред на основе взаимопроникающих континуумов (все фракции несомой твёрдой фазы моделируются одной эффективной компонентой);
- 5) уравнения движения N -фазных ($N > 2$) сред в монодисперсном приближении;
- 6) уравнения движения полидисперсной многокомпонентной гидровзвеси.

В дальнейшем все указанные модели могут быть обогащены учётом электрических сил и химических реакций.

При реализации численного эксперимента необходимо свойства крови определить как с качественной, так и с количественной точек зрения. Нужно знать, к какому типу жидкостей принадлежит кровь, чтобы выбрать адекватную реологическую модель. Далее нужно получить количественные коэффициенты реологических констант (например, вязкости).

Рядом отечественных и зарубежных авторов [13-15 и др.] приводятся различные данные по механическим свойствам крови. При этом движение крови в крупных и средних сосудах считается этими авторами ламинарным.

Авторами данной работы впервые было обнаружено, что до сих пор исследователи ошибочно понимают под скоростью крови *in vivo* результаты, полученные в результате ультразвуковой доплерографии. Дело в том, что в ультразвуковых исследованиях доплеровский эффект проявляется на достаточно крупных макронеоднородностях крови (эритроцитах и т.п.), поэтому данными методами меряется скорость несомой фазы (упомянутых форменных элементов крови). Скорости же несомой и несущих фаз могут значительно различаться. Скорость плазмы и скорость форменных элементов в условиях постоянной нестационарности течения не совпадают.

Физические измерения показывают, что вязкость цельной крови равна $4,67 \pm 0,32$ сП (сантипуаза), вязкость плазмы практически в три раза меньше: $1,63 \pm 0,02$ сП. Такое различие вполне понятно, так как плазма в основном состоит из воды (92-93%) с небольшой долей белков (5-6%) и малым количеством липидов, глюкозы и неорганических соединений. В цельной же крови значительную долю составляют твёрдые элементы:

- 1) эритроциты в форме двояковогнутого диска (85-90%) или квазишаровидной формы (10-15%) с диаметром 7-8 мкм (микрон);

- 2) лейкоциты, имеющие эллипсоидно-шарообразную форму, в том числе нейтрофилы (с диаметром 9-12 мкм), эозинофилы (с диаметром 9-14 мкм), базофилы (с диаметром 10 мкм), лимфоциты (с диаметрами 8 мкм и 12 мкм) и моноциты (с диаметром 20 мкм);
- 3) тромбоциты, имеющие форму:
- а) дисков диаметром 3-4 мкм (87-89%), дисков диаметром 4,5-5,0 мкм (3,5- 4,5%);
 - б) неправильную форму (характерный размер 2,0-5,0 мкм) с выростами.

В пристеночном слое преобладает плазма, клетки крови - единичные эритроциты - ориентированы параллельно продольному сечению сосуда. В ряде случаев происходит формирование из нескольких эритроцитов так называемых "монетных столбиков" (слипание эритроцитов) при движении в крупных сосудах. При определённых условиях из монетных столбиков могут образовываться пространственно-трёхмерные структуры. В этих случаях данные дисперсные макрообразования с соответствующими линейными размерами будут представлять дополнительные компоненты несомой среды.

С точки зрения механики многокомпонентных сред кровь является полидисперсной гидровзвесью со многими фракциями несомой фазы. Численное моделирование задач гемодинамики проводилось с помощью предложенного одним из авторов данной статьи и ставшего в прямом смысле энциклопедическим метода крупных частиц [16,17]. Заметим, что этим методом успешно исследованы течения пяти- и более компонентных сред в каналах сложной формы аппаратов химической технологии [12 и др.]. Поэтому учёт многокомпонентности по всем фракциям эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов и др. не представляет затруднений в методе крупных частиц.

Кровь относится к категории неньютоновских жидкостей. Известно многообразие классов неньютоновских жидкостей [18-24 и др.], кривые течения (зависимости напряжений сдвига τ от скоростей сдвига $d\gamma/dt$) ряда из них приведены на рис. 1. Псевдопластичной жидкости соответствует сплошная линия (штриховой линией показана асимптотика), дилатантной жидкости соответствует штрихпунктирная кривая (штриховой разреженной линией показана асимптотика), вязкопластической жидкости соответствует пунктир. На этом же рисунке для сравнения штрихдвухпунктиром показана прямая, соответствующая обычной ньютоновской жидкости. Заметим, что некоторые неньютоновские жидкости (например, тиксотропные среды) обладают гистерезисными свойствами: на рис. 2 приведены кривые течения $\tau = \tau(d\gamma/dt)$ для равновесного случая (сплошная линия) и для неравновесного течения (штрихпунктирная и штрихдвухпунктирная линии) при увеличении скорости сдвига $d\gamma/dt$ (штрихпунктирная линия) и при уменьшении скорости сдвига $d\gamma/dt$ (штрихдвухпунктирная линия).

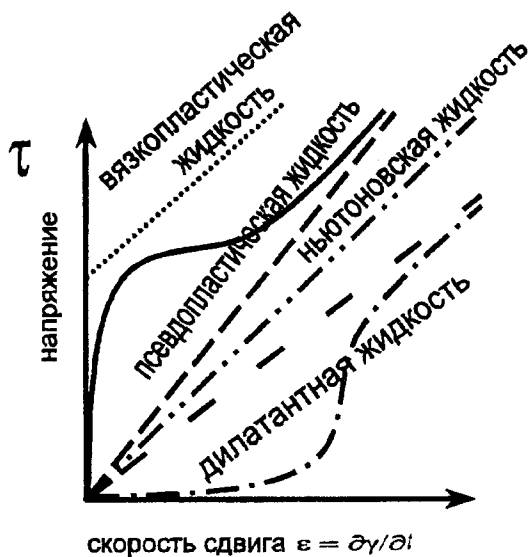


Рис. 1. Кривые течения для различных классов жидкостей

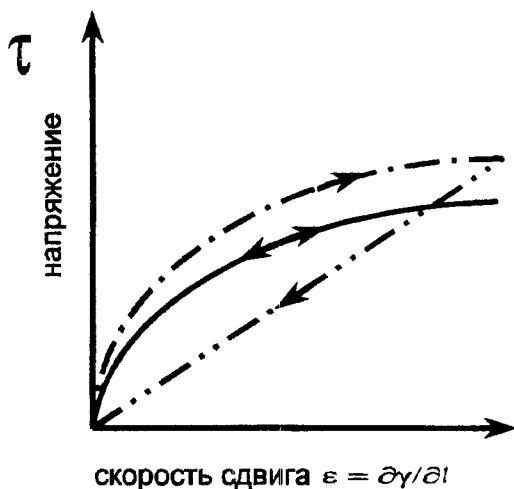


Рис. 2. Кривые течения для равновесного и неравновесного случаев

Экспериментальные исследования, проведённые авторами данной статьи, показали, что кровь является токситропной и вязко-упругой средой. Авторами были поставлены физические эксперименты, которые позволили наблюдать эффект Вейссенберга (подъём жидкости вдоль внутреннего вращающегося цилиндра) при ротационном движении. Наиболее ярко эффект Вейссенберга проявляется в начале опыта; в дальнейшем этот эффект ослабевает (в частности, из-за гемолиза крови) и перестаёт быть заметным. В результате гемолиза крови происходит разрушение эритроцитов и вывод гемоглобина за пределы эритроцитов; при этом меняются свойства крови: число эритроцитов уменьшается, меняется цвет плазмы (из обычно бледно-жёлтой плазма становится розовой). Авторами данной статьи также экспериментально обнаружена слабая гидроупругость крови: разбухание струи (утолщение струи, вытекающей из узкого отверстия широкого сосуда) и проявление эффектов упругого восстановления.

Физически кровь представляет собой полидисперсную среду со сложной реологией. Доля плазмы (жидкой части) крови составляет 53-57%, доля форменных элементов (плотной части) крови составляет 43-47%. Температура крови находится в диапазоне 37,1 - 37,3 °С. Удельный вес цельной крови находится в диапазоне 1,050 - 1,064 г/см³, удельный вес плазмы - 1,024 - 1,032 г/см³, удельный вес форменных элементов - 1,089 - 1,097 г/см³. У мужчин вязкость крови и гематокрит несколько выше, чем у женщин.

Химически кровь представляет собой коллоидный раствор [25]. Её можно трактовать как твёрдую эмульсию – дисперсную систему с твёрдыми частицами, плавающими в жидкой среде [25].

Остановимся на важном вопросе определения вязкости. Молекулярная вязкость определяется эффектами обмена импульсом и энергией на микроуровне [26,27 и др.]. В

реальных течениях, в том числе при кровотоке в крупных и средних сосудах, обмен обычно существенно более интенсивен и определяется турбулентным переносом.

В результате проведённых авторами физических экспериментов были определены нелинейные характеристики вязкости крови и плазмы в зависимости от концентрации введения в кровь гепарина. Некоторые результаты приведены ниже на рис. 3 - 6. Измерения проводились в ротационном визкозиметре *Low Shear 30* (см., например, описание [28]), в термостате при $t = 37$ °С. Визкозиметр позволял реализовать угловые скорости вращения от 10^2 до 10^{-2} 1/мин. Измерения вязкости крови проводились при двух скоростях сдвига: 28 и 128 1/с.

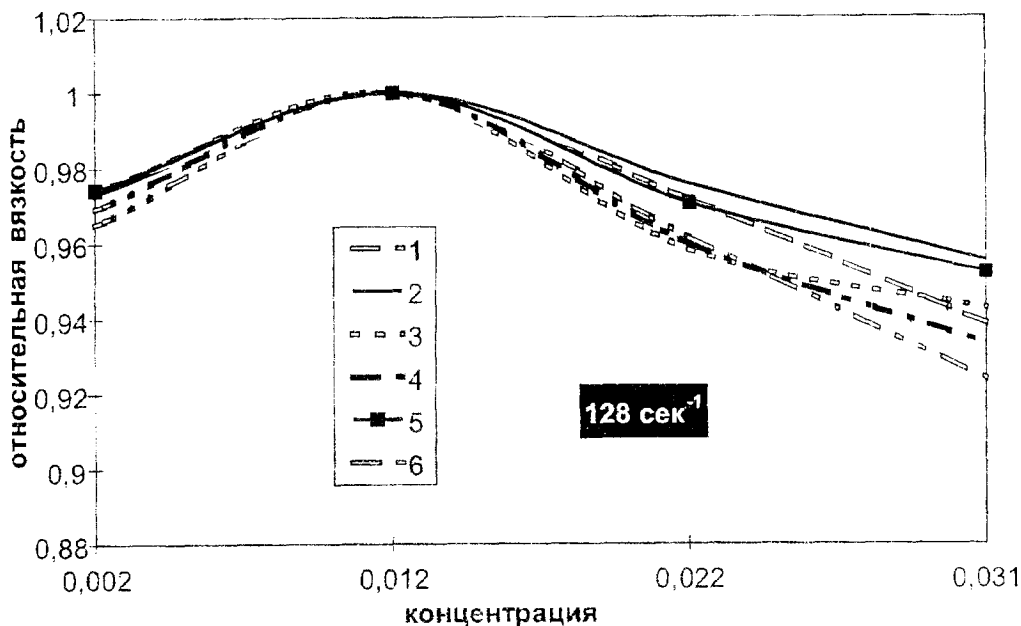


Рис. 3. Зависимость относительной вязкости крови от концентрации гепарина при большой угловой скорости (128 с⁻¹)

Обычно в качестве антисвёртывающего препарата при исследовании вязкости крови используют гепарин. Гепарин — это углевод, который является естественным антисвёртывающим препаратом; он вырабатывается организмом человека и в небольших дозах присутствует в кровеносных сосудах. Гепарин — это гетерополисахарид, синтезирующийся в тучных клетках и имеющий высокий отрицательный заряд. Он связывается со специфическим катионным участком антитромбина III и других протеаз, вызывая конформационное изменение их молекул. Антитромбин III и гепарин взаимодействуют с протеазами и порознь, при этом ингибирование менее эффективно, так как обратимо. Гепарин в небольших количествах находится на стенках сосудов, снижая активацию внутреннего пути и препятствуя агрегации тромбоцитов. В итоге гепарин проявляет антитромбиновое, антикоагуляционное и антиагрегационное действия в системе гемостаза. С химической точки зрения гепарин — это полимер, мономер которого содержит в своем составе остатки D-глюкуронат-2-сульфата и N-ацетилглюкозамин-6-сульфата (26 ед.). Гепарин

участвует в антисвёртывающей системе крови, усиливая ингибирующее действие антитромбина III, он также ингибирует ряд факторов свёртывания крови, активизирует ЛП-липазу (липолитическое действие гепарина).

Рис. 3 соответствует вязкости, определяемой в ротационном вискозиметре при большой угловой скорости (при скорости сдвига 128 1/с). Это соответствует условиям течения крови в крупных сосудах. Рис. 4 соответствует вязкости, определяемой в ротационном вискозиметре при умеренной угловой скорости (при скорости сдвига 28 1/с). Это соответствует условиям течения крови в мелких сосудах. В обоих случаях как для крупных сосудов (см. рис. 3), так и для мелких сосудов (см. рис. 4) мы наблюдаем чёткий максимум вязкости гидровзвеси «кровь - гепарин» при определённой концентрации гепарина. Отметим, что этот максимум отчётливо проявляется в крови всех шести доноров, сдавших свою кровь для исследования. Возраст доноров варьировался в широких пределах. У каждого донора бралось по 16 мл

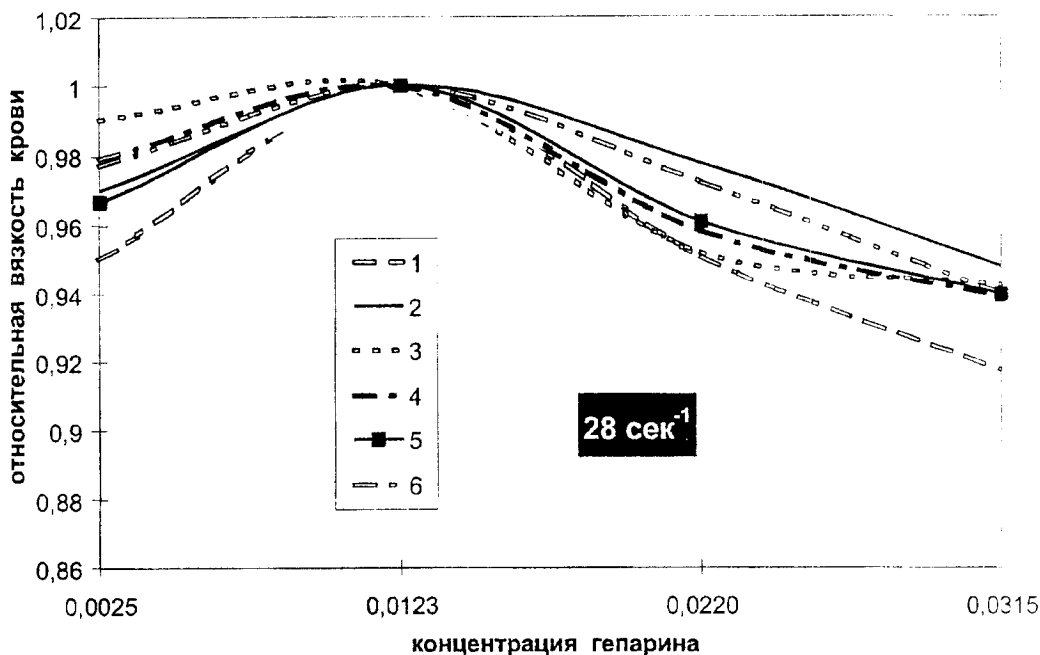


Рис. 4. Зависимость относительной вязкости крови от концентрации гепарина при большой угловой скорости (28 с^{-1})

крови, которая делилась на 4 одинаковые порции по 4 мл. К каждой порции микропипеткой добавлялось определенное количество гепарина: 0,01 мл, 0,05 мл, 0,09 мл и 0,13 мл. Полученные образцы гидровзвесей единообразно исследовались в ротационном вискозиметре.

На рис. 5 приведена гистограмма зависимости вязкости крови от концентрации вводимого гепарина для двух других доноров с иными степенями разведения гепарином. Здесь к каждому 4 мл крови добавлялось, соответственно, по 0,01, 0,02, 0,03, 0,04 мл гепарина. Здесь также в случаях для обоих доноров мы видим ярко выраженный экстремум (максимум) при концентрации гепарина (отношении объема введённого гепарина к объёму смеси «кровь - гепарин»), равной 0,005.

Исследование зависимости вязкости плазмы крови от концентрации вводимого гепарина дало качественно аналогичные результаты. Для плазмы максимум вязкости достигается при несколько большем значении концентрации гепарина (0,0077). В целом вязкость плазмы, как и следовало ожидать, в несколько раз меньше вязкости крови. Это происходит оттого, что в плазме отсутствуют форменные элементы крови.

На рис. 3 - 5 приведены относительные вязкости крови, равные частному от деления вязкости исследуемого образца на максимальную вязкость крови данного донора при концентрации гепарина, равной, как отмечалось выше, 0,005.

При дальнейшем уменьшении концентрации гепарина ($< 0,0025$) вначале по-прежнему заметно снижение величины вязкости, хотя градиент уменьшается и в дальнейшем становится нулевым (при концентрации гепарина $\approx 0,00215$).

На следующей серии рисунков (рис. 6, а - 6, в) приведены графики зависимости абсолютной динамической вязкости крови и плазмы (в сантипуазах) от концентрации гепарина. В отличие от рассмотренных ранее случаев здесь сделана попытка

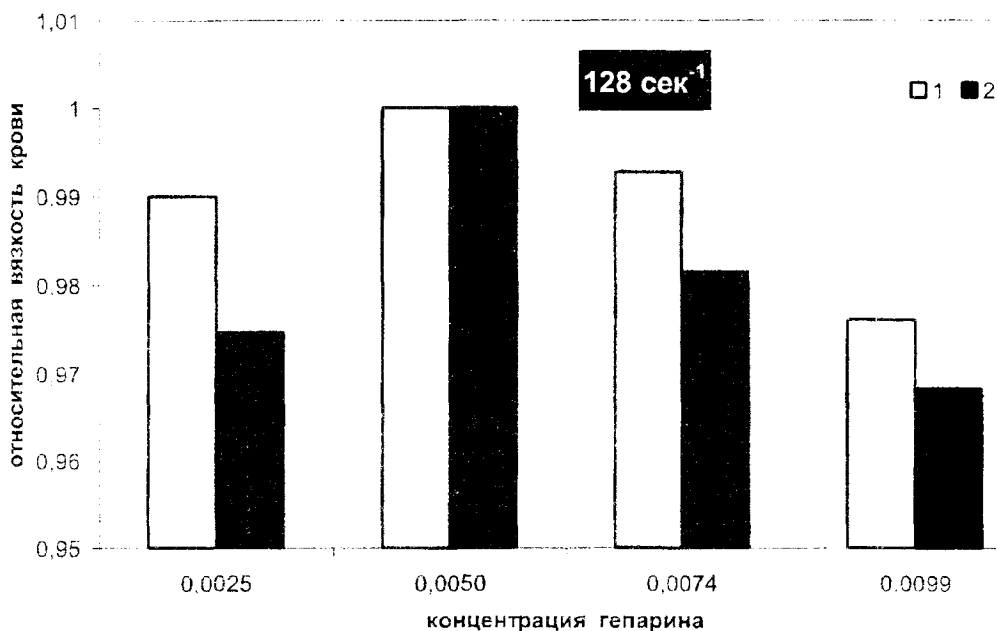
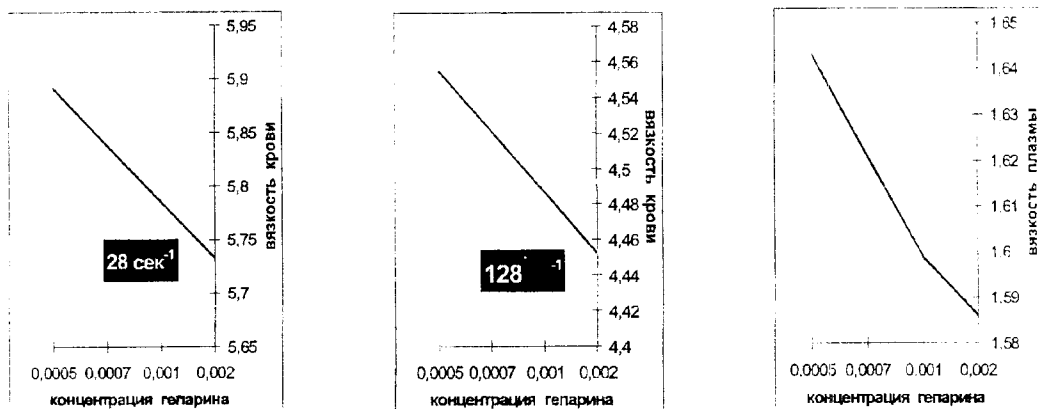


Рис. 5. Гистограмма зависимости вязкости крови от концентрации вводимого гепарина

исследовать вязкость крови при очень малых концентрациях гепарина (что технически осуществить более сложно). На рис. 6,а показана зависимость вязкости крови от концентрации гепарина для мелких сосудов, на рис. 6,б - для крупных сосудов. На рис. 6,в приведён график зависимости вязкости плазмы крови от концентрации гепарина. Видно, что во всех случаях наблюдается ярко выраженное уменьшение вязкости крови и плазмы с увеличением концентрации гепарина.



а б в
Рис. 6. Зависимости абсолютной динамической вязкости крови (а, б) и плазмы (в) от концентрации гепарина

Экспериментально выявленная сложная нелинейная зависимость чётко соответствует физике процесса и логически непротиворечива. Из физических соображений следует, что в «нулевой точке отсчёта», где концентрация гепарина равна минимальному физиологическому уровню живого организма, вязкость крови будет больше, чем при введении дополнительного гепарина. Так как гепарин уменьшает вязкость, то при его введении вязкость жидкостной системы «кровь – гепарин» будет уменьшаться, что мы и наблюдаем при малых концентрациях гепарина (см. рис. 6). В некоторой точке будет достигнут минимум вязкости. При дальнейшем увеличении концентрации гепарина эффект разведения нивелируется биохимическими реакциями и наблюдается аномальное возрастание вязкости крови с увеличением доли гепарина в смеси: этот участок аномального повышения вязкости мы можем видеть на левой части всех кривых, изображённых на рис. 3 - рис. 5. Далее (на правых участках кривых) вновь вязкость крови понижается по мере увеличения доли гепарина. Такое существенно нелинейное поведение по крайней мере с двумя экстремумами (минимумом и максимумом) зависимости вязкости крови от концентрации гепарина открыто впервые.

Библиографический список

1. Давыдова И.М., Давыдов Ю.М. Нелинейная зависимость динамической вязкости крови и плазмы от концентрации антисвертывающего препарата // Тр. V юбилейных чтений НАПН. – М.: НАПН РФ, 2000.
2. Давыдов Ю.М., Гусев Е.И., Давыдова И.М., Мартынов М.Ю. Фундаментальные проблемы моделирования задач гемодинамики // Наука и технология углеводов. – 2000. - № 6 (13). – С. 183-191.
3. Давыдов Ю.М., Гусев Е.И. Моделирование задач гемодинамики методом крупных частиц // III Международный конгресс «Актуальные проблемы механики сплошных и сыпучих сред». - М.: Нефть и газ, 2000. - С. 28-30.

4. Давыдова И.М., Мартынов М.Ю. К постановке задачи о численном исследовании течения крови в области бифуркации сонной артерии методом крупных частиц // III Международный конгресс «Актуальные проблемы механики сплошных и сыпучих сред». - М.: Нефть и газ, 2000. - С. 38-40.
5. Гусев Е.И., Коновалов А.Н., Мартынов М.Ю. и др. Методы исследования в неврологии и нейрохирургии / Под ред. Е.И. Гусева. - М.: Нолидж, 2000. - 336 с.
6. Biofluid Mechanics. Vol. 2: Structure and Function of the Circulation / Edited by Colin J. Schwartz, Nicholas T. Werthessen, Stewart Wolf. - Plenum Press, 1980.
7. Gerlock Amil J., Giyanani Vishan L., Krebs Carol. Applications of Noninvasive Vascular Techniques. - Philadelphia / London / Toronto / Montreal / Sydney / Tokio: W.B. Saunders Company, 1988.
8. Савицкий Н.Н. Биофизические основы кровообращения. Клинические методы изучения гемодинамики. - Л.: Медицина, 1974. - 312 с.
9. Селезнёв С.А., Назаренко Г.И., Зайцев В.С. Клинические аспекты микрогемодинамики. - Л.: Медицина, 1985. - 208 с.
10. James D. Circulation of the blood. - University Park Press, 1978.
11. Schwartz C.J. Structure and Functions of the circulation. - Plenum Press, 1981. Vol. 2.
12. Давыдов Ю.М., Давыдова И.М., Алабужев П.М., Егоров М.Ю. и др. Численное исследование актуальных проблем машиностроения и механики сплошных и сыпучих сред методом крупных частиц. Т.1 - Т.5 / Под ред. Ю.М. Давыдова. - М.: НАИИ, 1995. - 1658 с.
13. Фирсов Н.Н. Макро и микрореология крови в норме и патологии: Автореферат на соиск. уч. степ. д-ра биол. наук. - Куапна: Мин-во мед. пром-ти, НИИ по биологическим испытаниям химических соединений, 1983. - 40 с.
14. Чижевский А.Л. Электрические и магнитные свойства эритроцитов. - Киев, 1973. - 210 с.
15. Реологические исследования в медицине. Выпуск 1. - М.: Реологическое общ-во им. Г.В. Виноградова, Научный центр хирургии РАМН, 1997. - 122 с.
16. Давыдов Ю.М. Крупных частиц метод // Математическая энциклопедия. Т. 3. - М.: Советская энциклопедия, 1982. - С. 125-129.
17. Davydov Yu. M. Large-Particle Method // Encyclopaedia of Mathematics. Vol.5. - Dordrecht / Boston / London : Kluwer Academic Publishers, 1990. - P. 358-360.
18. Уилкинсон У.Л. Неньютоновские жидкости. - М.: Мир, 1964. - 216 с.
19. Виноградов Г.В., Малкин А.Я. Реология полимеров. - М.: Химия, 1977. - 439 с.
20. Астарига Дж., Маруччи Дж. Основы механики неньютоновских жидкостей. - М.: Мир, 1978. - 311 с.
21. Тобольский А. Свойства и структура полимеров. - М.: Химия, 1964. - 322 с.
22. Столин А.М., Худяев С.И., Бучацкий Л.М. К теории сверханомалии вязкости структурированных систем // Докл. АН СССР, 1978, - Т. 243, № 2-С. 430-433.
23. Лодж А.С. Эластичные жидкости. - М.: Наука, 1969. - 464 с.
24. Столин А.М., Худяев С.И. Образование пространственно-неоднородных состояний структурированной жидкости при аномалии вязкости // Докл. АН СССР, 1981. - Т. 260, № 5. С. 1180-1184.
25. Щукин Е.Д., Перцов А.В. Коллоидная химия. 2-е изд., перераб. и доп. - М.: Высшая школа, 1990. - 463 с.
26. Кикоин И.К., Кикоин А.К. Молекулярная физика. 2-е изд., перераб. - М.: Наука, 1976. - 480 с.

27. Лойцянский Л.Г. Механики жидкости и газа. 6-е изд., перераб. и доп. – М.: Наука, 1987. – 840 с.
28. Das Low Shear 30. Bedienungsanleitung // Contraves AG Zürich, 1977. – 23s.

Получено 18.04.2001