



УДК 532.51:577.35:591.112.3

## **О ВЛИЯНИИ РЕОЛОГИЧЕСКИХ И МИОГЕННЫХ ФАКТОРОВ НА КРОВОТОК В РЕЗИСТИВНОМ СОСУДЕ**

**Н.Х. Шадрина**

Институт физиологии имени И.П. Павлова Российской академии наук, Россия, 199164, Санкт-Петербург, наб. Макарова, 6, e-mail: nkshsh@yandex.ru

**Аннотация.** Рассмотрено квазиодномерное течение крови в одиночном сосуде с учетом эффектов Фареуса–Линдквиста, Фареуса и реакций сосудистой стенки на механические стимулы. В стенке сосуда рассматриваются три слоя: эндотелиальный, гладкомышечный и адвентиция. Предполагается, что диаметр сосуда регулируется двумя параметрами: концентрацией свободных ионов кальция и концентрацией оксида азота (NO) в гладкомышечном слое. Первый из них зависит от среднего окружного напряжения в стенке сосуда, NO продуцируется эндотелием под действием касательных напряжений на стенке. Для описания реологических факторов используется решение задачи о двухслойном течении в цилиндрической трубке. Исследован вклад реологических факторов в изменения кровотока при варьировании входного давления в пассивном сосуде, сосуде с реакцией Бейлисса и сосуде, обладающем чувствительностью как к реакции Бейлисса, так и касательному напряжению на стенке. При расчетах использовались данные публикаций, описывающих результаты экспериментов на мелких церебральных артериях крыс. Для сосудов этого типа показано, что при одинаковых условиях на концах сосуда радиус и кровотока в активном сосуде на десятки процентов меньше, чем в пассивном сосуде во всем исследованном диапазоне давлений, причем это различие монотонно увеличивается с ростом входного давления. Расход при давлении выше 60 мм рт. ст. снижается почти на 90%. Реологические факторы на эти различия практически не влияют. Рост кровотока за счет NO-зависимой реакции в активном сосуде может превысить 12%, эта величина зависит от давления и определяется уровнем сосудистого тонуса. Вклад реологических эффектов также зависит от давления, их влияние на кровотока в пассивном и активном сосудах относительно мало и находится в пределах нескольких процентов. Реологические факторы уменьшают снижение кровотока в «бейлиссовском» сосуде по сравнению с пассивным и повышают его в сосуде с двумя реакциями по сравнению с «бейлиссовским».

**Ключевые слова:** резистивный сосуд, реакция Бейлисса, NO-зависимая реакция, пристеночный слой плазмы, эффект Фареуса–Линдквиста, эффект Фареуса.

### **ВВЕДЕНИЕ**

Сопротивление резистивных сосудов, к которым относят мелкие артерии и артериолы, определяется сосудистым тонусом и кажущейся вязкостью крови, зависящей от показателя гематокрита, распределения и свойств форменных элементов крови, вязкости плазмы, напряжения сдвига на стенке сосуда [5]. На тонус сосуда, помимо нервных и химических факторов, влияют механические стимулы – колебания трансмурального давления и напряжения сдвига на стенке сосуда [12]. Известно,

что ширина свободного от форменных элементов пристеночного слоя плазмы меняется с изменением напряжения сдвига на стенке сосуда [19, 28]. В свою очередь, плазменный слой влияет на транспорт оксида азота и диффузию его в стенке, а следовательно, и на регуляцию тонуса [10]. Немаловажное значение в формировании плазменного слоя имеют деформируемость и агрегируемость эритроцитов [29], влияющие и на вязкость крови. Сложные взаимосвязи сосудистых реакций и реологических факторов обсуждались не раз [10, 16], имеются единичные примеры качественного рассмотрения условий, при которых проявляется компенсирующее или усиливающее влияние пристеночного слоя на сосудистое сопротивление [7]. Тем не менее количественные оценки не производились ни экспериментально, ни теоретически.

Ранее были получены [2, 8, 9] оценки изменений радиуса и кровотока в ответ на колебания трансмурального давления (разности между давлениями на внутренней и наружной поверхности стенки сосуда) и изменения касательного напряжения сдвига на внутренней стенке сосуда. Первый из этих эффектов, известный как эффект Бейлисса, приводит к расширению сосуда при снижении трансмурального давления и сужению при увеличении давления. Эффект обусловлен зависимостью сократительной активности гладких мышц, регулируемой концентрацией свободных ионов кальция в гладкомышечных клетках, от напряжений в сосудистой стенке. Реакция на изменения напряжения сдвига, или NO-зависимая реакция, проявляется в виде увеличения/уменьшения сосудистого просвета при росте/снижении напряжения сдвига на стенке сосуда. Эта реакция вызвана выделением оксида азота (NO) эндотелиальными клетками, выстилающими изнутри сосудистую стенку, под действием сдвигового напряжения. Считается, что NO, продуцируемый эндотелием, диффундирует в гладкомышечный слой и снижает сократительную активность гладкомышечных клеток. Поскольку целью работ [2, 8, 9] было исследование роли каждой из двух сосудистых реакций в регуляции кровотока, кровь считалась ньютоновской жидкостью, зависимость вязкости крови от радиуса сосуда не учитывалась. В предлагаемой работе вводятся в рассмотрение реологические факторы, а именно зависимость кажущейся вязкости крови от радиуса (эффект Фареуса–Линдквиста) и отличие показателя гематокрита в сосуде (динамического гематокрита) от гематокрита в сливном резервуаре (эффект Фареуса). Сравняется величина кровотока при учете и без рассмотрения двух этих эффектов.

### ПОСТАНОВКА ЗАДАЧИ

Рассматривается течение крови в сосуде, внутренняя поверхность которого мало отличается от кругового цилиндра и слабо меняется вдоль оси. Полагается, что радиус сосуда мал по сравнению с длиной. Известно, что течение в резистивных сосудах характеризуется малыми значениями числа Рейнольдса ( $Re \ll 1$ ) и параметра Уомерсли  $W = R\sqrt{\omega/\nu} < 0,5$  ( $R$  – внутренний радиус сосуда;  $\omega$  – угловая частота пульсаций градиента давления;  $\nu$  – кинематическая вязкость крови). Эти условия позволяют применить квазистационарные уравнения гидродинамической теории смазки для всей области потока в сосуде (см., например, [4]).

$$\frac{\partial Q}{\partial x} + \frac{\partial \pi R^2}{\partial t} = 0, \quad Q = -\frac{\pi R^4}{8\eta_{app}} \frac{\partial p}{\partial x}. \quad (1)$$

Здесь  $Q$  – расход;  $x$  – продольная координата;  $t$  – время;  $\eta_{app}$  – кажущаяся вязкость крови;  $p$  – трансмуральное давление. Далее в тексте по умолчанию под словом «давление» будет подразумеваться именно трансмуральное давление. Давление на внешней поверхности предполагается постоянным и равным, как правило, атмосферному давлению.

Предполагается, что регуляция просвета сосуда осуществляется концентрацией свободных ионов кальция в гладкомышечных клетках  $C_m$  и средней концентрацией оксида азота  $C$  в гладкомышечном слое. При этом постулируется, что  $C_m$  однозначным образом зависит от среднего окружного напряжения в стенке:  $\sigma = pR/h$  ( $h$  – толщина стенки сосуда), а скорость производства NO эндотелием пропорциональна модулю напряжения сдвига  $\tau_w$  на стенке.

Уравнения для радиуса и концентрации кальция имеют следующий вид [2, 9]:

$$\Lambda_R \frac{\partial R}{\partial t} + R = \Lambda_p \frac{\partial p}{\partial t} + (F_{pas}(p) - F_{act}(C_m))(\Phi(C) + 1), \quad (2)$$

$$\alpha \frac{\partial C_m}{\partial t} = -C_m + \psi(\sigma) + \beta \frac{\partial p}{\partial t}. \quad (3)$$

Здесь  $\Lambda_R, \Lambda_p, \alpha, \beta$  – постоянные; функция  $F_{pas}(p) = R_{max} - a \frac{R_{max} - R_0}{p + a}$

описывает зависимость статического радиуса пассивного сосуда от давления,  $R_{max}, R_0, a$  – постоянные величины, определяемые аппроксимацией экспериментальных кривых, приведенных в работе [17]. Функция  $F_{act}(C_m)$  отражает изменения радиуса активного сосуда, вызванные сокращением гладких мышц, она получена сплайн-аппроксимацией данных работы [17]. Множитель  $(\Phi(C) + 1)$  в уравнении (2) описывает регуляцию радиуса оксидом азота. Зависимость  $\Phi(C)$  получена на основе литературных данных (см. [2]) и имеет вид  $\Phi(C) = \theta[1 + \tanh(\pi \lg(\xi C))]$ . Функция  $\psi(\sigma)$  в (3) представляет собой сплайн-аппроксимацию результатов, представленных в работе [17] (см. [2]).

Концентрация оксида азота  $C$  находится из уравнений, описывающих радиальную диффузию NO из эндотелия. Полагается, что стенка сосуда состоит из трех концентрических слоев: эндотелия, гладкомышечного и наружного (адвентиции), ширина которых меняется при сокращении/релаксации гладкомышечных клеток. Содержимое сосуда разбивается на две области: внутреннее «ядро» с эритроцитами и наружный пристеночный слой плазмы. Уравнения диффузии записываются для каждой области внутри сосуда и его стенки:

$$\frac{\partial C_i}{\partial t} = \frac{D_i}{r} \frac{\partial}{\partial r} \left( r \frac{\partial C_i}{\partial r} \right) - k_i C_i^{\lambda_i}, \quad i = 1, 2, \dots, 5. \quad (4)$$

Здесь  $i = 1$  ( $0 < r < R_1$ ) соответствует эритроцитарному ядру,  $i = 2$  ( $R_1 < r < R_2$ ) – кольцевому плазменному слою,  $i = 3$  ( $R_2 < r < R_3$ ) – эндотелию,  $i = 4$  ( $R_3 < r < R_4$ ) – гладкомышечному слою,  $i = 5$  ( $R_4 < r < R_5$ ) – адвентиции и прилегающему слою окружающей ткани шириной  $\delta$ ;  $R_2 \equiv R$ ,  $R_5 = R + h + \delta$ . На границе между областями выполняются условия непрерывности концентраций и потоков

$$C_i(t, R_i, x) = C_{i+1}(t, R_i, x), \quad i = 1, \dots, 4, \quad (5)$$

$$D_i \frac{\partial C_i(t, R_i, x)}{\partial r} = D_{i+1} \frac{\partial C_{i+1}(t, R_i, x)}{\partial r}, \quad i = 1; 4. \quad (6)$$

На границах эндотелия с плазмой крови и гладкомышечным слоем условия непрерывности потока суть

$$D_i \frac{\partial C_i(t, R_i, x)}{\partial r} - D_{i+1} \frac{\partial C_{i+1}(t, R_i, x)}{\partial r} = \zeta |\tau_w|, \quad i = 2; 3; \quad \tau_w = \frac{R}{2} \frac{\partial p}{\partial x}. \quad (7)$$

**Значения параметров**

Параметр	Значение	Единицы измерения	Источник
$\Lambda_R$	40	с	[9]
$\Lambda_p$	$1,47 \cdot 10^{-7}$	$\text{м}^3 \cdot \text{с} \cdot \text{Н}^{-1}$	[9]
$a$	3360,49	$\text{Н} \cdot \text{м}^{-2}$	[9]
$R^*$	$98 \cdot 10^{-6}$	м	[9]
$R_{\max}$	$116,4 \cdot 10^{-6}$	м	[9]
$R_0$	$48,92 \cdot 10^{-6}$	м	[9]
$\theta$	0,06	–	аппроксимация данных [15]
$\xi$	$18,75 \cdot 10^4$	$\text{м}^3 \cdot \text{моль}^{-1}$	оценка по данным [15]
$\alpha$	50	с	[9]
$\beta$	$2,25 \cdot 10^{-7}$	$\text{моль} \cdot \text{с} \cdot \text{м}^{-1} \cdot \text{Н}^{-1}$	[9]
$\zeta$	$0,25 \cdot 10^{-9}$	$\text{моль} \cdot \text{с}^{-1} \cdot \text{Н}^{-1}$	см. [8]
$Z_v$	$8,6579 \cdot 10^9$	$\text{Н} \cdot \text{с} \cdot \text{м}^{-5}$	[8]
$S_w$	$1,112 \cdot 10^{-12} (R^*)^2$	$\text{м}^2$	оценка по данным [17, 21]
$S_3$	$1,21 \cdot 10^{-13} S_w$	$\text{м}^2$	[11]
$S_4$	$6,94 \cdot 10^{-13} S_w$	$\text{м}^2$	[11]
$D_i, i = 1 \dots 3$	$3,3 \cdot 10^{-9}$	$\text{м}^2 \cdot \text{с}^{-1}$	[2]
$D_i, i = 4; 5$	$8,5 \cdot 10^{-10}$	$\text{м}^2 \cdot \text{с}^{-1}$	[8]
$k_2$	0,26	$\text{моль}^{-1} \cdot \text{м}^3 \cdot \text{с}^{-1}$	[18]
$k_3$	0,26	$\text{моль}^{-1} \cdot \text{м}^3 \cdot \text{с}^{-1}$	[18]
$k_4$	50	$\text{моль}^{-1} \cdot \text{м}^3 \cdot \text{с}^{-1}$	[27]
$k_5$	1	$\text{с}^{-1}$	[26]
$\chi_1, \chi_5$	1	–	[26]
$\chi_2, \chi_3$	2	–	[18]
$\chi_4$	2	–	[27]

В уравнениях (4)–(7)  $C_i, D_i, k_i, \chi_i$  – концентрация, коэффициент диффузии, скорость и порядок реакции NO в  $i$ -й области,  $D_b, k_i, \chi_i, \zeta$  – постоянные величины, их значения приведены в таблице.

В центре сосуда выполняется условие симметрии

$$\frac{\partial C_1(t, 0, x)}{\partial r} = 0. \quad (8)$$

На внешней границе  $r = R + h + \delta$  поток считается нулевым:

$$\frac{\partial C_5(t, R_5, x)}{\partial r} = 0. \quad (9)$$

Управляющий параметр  $C$  находится осреднением концентрации NO в гладкомышечном слое:

$$C(t, x) = \frac{1}{\pi(R_4^2 - R_3^2)} \int_0^{2\pi} \int_{R_3(t,x)}^{R_4(t,x)} C_4(t, r, x) r dr d\phi. \quad (10)$$

Условие несжимаемости стенки и ее слоев при отсутствии продольных растяжений сводится к соотношениям

$$S_w = \pi[(R+h)^2 - R^2] \equiv \text{const}, \quad S_i = \pi(R_i^2 - R_{i-1}^2) \equiv \text{const}, \quad i = 3; 4. \quad (11)$$

Если считать кровь ньютоновской жидкостью, то  $\eta_{app} = \text{const}$ , и после задания давлений на входном  $p_{in}$  и выходном  $p_{out}$  концах сосуда система уравнений (1)–(11) становится замкнутой. Такая постановка задачи была изложена ранее в работе [2]. Далее давление на концах сосуда будет задаваться в следующем виде:

$$p_{in} = p_a, \quad p_{out} = p_v - Z_v Q_v, \quad (12)$$

где  $p_a, p_v$  – константы,  $Q_v$  и  $Z_v$  – расход и сопротивление на выходе из сосуда.

При учете эффекта Фареуса–Линдквиста необходимо ввести в рассмотрение зависимость кажущейся вязкости крови от внутреннего радиуса сосуда. На основе анализа большого числа публикаций и собственных исследований течения суспензий эритроцитов в стеклянных трубках авторы работы [22] вывели эмпирические соотношения, связывающие кажущуюся вязкость крови с внутренним диаметром трубки  $D$ , показателем гематокрита в сливном резервуаре  $H_D$  и вязкостью плазмы  $\eta_{pl}$ :

$$\eta_{rel} = \frac{\eta_{app}}{\eta_{pl}} = 1 + (\eta_{rel,0,45} - 1) \frac{(1 - H_D)^M - 1}{(1 - 0,45)^M - 1}. \quad (13)$$

Здесь

$$\eta_{rel,0,45} = 220 \exp(-1,3D) + 3,2 - 2,44 \exp(-0,06D^{0,645}), \quad (14)$$

$$M = (0,8 + \exp(-0,0753D)) \left(-1 + \frac{1}{1 + 10^{-11} D^{12}}\right) + \frac{1}{1 + 10^{-11} D^{12}}. \quad (15)$$

Той же группой авторов на основе анализа литературных данных была получена эмпирическая формула для вычисления динамического гематокрита  $H_T$  [23]:

$$\frac{H_T}{H_D} = H_D + (1 - H_D)(1 + 1,7 \exp(-0,35D) - 0,6 \exp(-0,01D)). \quad (16)$$

В предыдущих публикациях [2, 8] при рассмотрении радиальной диффузии оксида азота полагалось, что ширина пристеночного плазменного слоя пропорциональна внутреннему радиусу:  $R - R_1 = 0,1R$ . При отказе от этого предположения необходимо дополнить систему уравнениями для вычисления  $R_1$  или ширины плазменного слоя.

Теоретическое рассмотрение задачи о двухслойном течении крови в цилиндрическом сосуде в предположении, что имеются кольцевой слой плазмы ( $R_1 < r < R$ ), в котором  $\eta = \eta_0$ , и центральная область ( $r < R_1$ ) с эритроцитами, где  $\eta = \eta_c$  и  $H = H_c$ , позволяет аналитически получить (см., например, [24]) следующие соотношения, связывающие  $R_1$  с параметрами  $\eta_c$ ,  $H_c$ , кажущейся вязкостью, динамическим гематокритом и гематокритом в сливном резервуаре:

$$\frac{\eta_{app}}{\eta_0} = \left[ \frac{\eta_0}{\eta_c} \left( \frac{R_1}{R} \right)^4 + 1 - \left( \frac{R_1}{R} \right)^4 \right]^{-1}, \quad (17)$$

$$\frac{H_T}{H_C} = \left( \frac{R_1}{R} \right)^2, \quad (18)$$

$$\frac{H_D}{H_C} = \frac{\eta_{app}}{\eta_0} \left\{ \frac{\eta_0}{\eta_c} \left( \frac{R_1}{R} \right)^4 + 2 \left( \frac{R_1}{R} \right)^2 \left[ 1 - \left( \frac{R_1}{R} \right)^2 \right] \right\}. \quad (19)$$

Решение получено при условии, что скорости и касательные напряжения на границе между слоями непрерывны. Показатели гематокрита  $H_D$  и  $H_T$  определяются соотношениями

$$H_D = \frac{2\pi}{Q} \int_0^R r h_t(r) u(r) dr, \quad H_T = \frac{2}{R^2} \int_0^R r h_t(r) dr,$$

где  $h_t(r)$ ,  $u(r)$  – локальные значения показателя гематокрита и скорости.

Выражение для вязкости  $\eta_c$  получено в работе [24] из эмпирической формулы (13) в предположении, что  $\eta_c = \eta_{app}$  при  $D \rightarrow 0$ :

$$\frac{\eta_c}{\eta_{pl}} = 1 + 2,2 \frac{(1 - H_C)^{-0,8} - 1}{(1 - 0,45)^{-0,8} - 1}. \quad (20)$$

Воспользуемся также предложенным авторами работы [24] способом учета неоднократно описанных в экспериментальных [19, 20, 28] и теоретических работах [7, 13] колебаний ширины плазменного слоя. Поскольку флуктуационные радиальные смещения эритроцитов вызывают дополнительную диссипацию энергии вблизи стенки, полагается, что  $\eta_0$  больше вязкости плазмы и является функцией толщины пристеночного слоя и показателя гематокрита.

Таким образом, течение крови в резистивном сосуде с учетом эффектов Фареуса и Фареуса–Линдквиста описывается уравнениями (1)–(4), (10), (11), (13)–(20) и граничными условиями (5)–(9), (12). Начальные условия при  $t = 0$  берутся из экспериментальных данных работы [17].

### МЕТОДЫ РЕШЕНИЯ И ЗНАЧЕНИЯ ПАРАМЕТРОВ

Система уравнений, описывающих течение ньютоновской жидкости, решалась численно описанным ранее методом [2, 9]. После перехода к безразмерным переменным и уравнениям в конечных разностях производилась линейризация последних. Затем для каждого момента времени  $t = t_j$  из конечно-разностных аналогов уравнений (1–3) и условия (12) находились значения  $p(t_j, x)$ ,  $R(t_j, x)$ ,  $C_m(t_j, x)$  при  $C = C(x, t_{j-1})$  из предыдущего временного слоя. После исключения из уравнений переменных  $R(t_j, x)$ ,  $C_m(t_j, x)$  вычислялись итерации  $p(x, t_j)$  методом прогонки. Итерации проводились до тех пор, пока модуль разности между  $s$ -й и  $(s + 1)$ -й итерациями  $p(t_j, x)$  не оказывался меньше  $10^{-7}$ , затем из линейных соотношений находились  $R(t_j, x)$ ,  $C_m(t_j, x)$ . Для нахождения  $C(t_j, x)$  решалась задача о радиальной диффузии (4–9), (11).

После перехода к новым переменным

$$\tau = t, \rho = r / R_1, i = 1; \rho = (r - R_{i-1}) / (R_i - R_{i-1}), i = 2; 3; 4; \rho = (r - R_4) / \delta, i = 5,$$

где  $0 \leq \rho \leq 1$ , методом параметрической прогонки [3] в каждой из пяти областей определялась концентрация оксида азота  $C_i(\tau, \rho, x)$ ,  $\tau \equiv t_j$ , и по формуле (10) вычислялся параметр  $C(t_j, x)$ .

При рассмотрении неньютоновских свойств крови сначала для каждого момента времени  $t = t_j$  описанным выше методом вычислялись  $p(t_j, x)$ ,  $R(t_j, x)$ ,  $C_m(t_j, x)$  при  $C = C(x, t_{j-1})$ ,  $\eta_{app}(x, t_{j-1})$ . Зная  $R(t_j, x)$ , из эмпирических соотношений (13–16) определяли  $\eta_{app}(x, t_j)$ ,  $H_T(x, t_j)$  и решали уравнения (17–20) относительно  $R_1(t_j, x)$ ,  $H_C(t_j, x)$ ,  $\eta_0$  и  $\eta_C$ . Уравнения (17–20) можно свести к одному неявному уравнению относительно переменной  $H_C(t_j, x)$ :

$$H_C = Y(H_C), \tag{21}$$

$$Y(H_C) = \frac{2\eta_{app}H_T}{\eta_{app} - \frac{H_D}{H_T}\eta_C(H_C) + \sqrt{\left(\eta_{app} - \frac{H_D}{H_T}\eta_C(H_C)\right)^2 - 4\eta_{app}(H_D/H_T - 2) \cdot \eta_C(H_C)}}.$$

Здесь

$$\eta_C(H_C) = \eta_{pl} \left[ 1 - A + A(1 - H_C)^{-0,8} \right], \quad A = \frac{2,2}{(1 - 0,45)^{-0,8} - 1}.$$

Уравнение (21) решается методом итераций. Оценки показали, что отображение  $H_{C_2} = Y(H_{C_1})$  является сжимающим, т.е. решение удовлетворяет критерию единственности [1]. После нахождения  $H_C$  определяются  $R_1(t_j, x)$ ,  $\eta_0$  и  $\eta_C$  и рассматриваются уравнения диффузии (4–9), (11) для момента времени  $t_j$  с использованием вычисленных для  $t = t_j$  значений  $R_1(t_j, x)$ ,  $H_C(t_j, x)$ . Последний параметр влияет на коэффициент взаимодействия NO с гемоглобином в области 1 ( $0 < r < R_1$ ).

Счет осуществлялся в среде *Turbo Pascal*. Полагалось, что  $\eta_{pl} = 0,0158 \text{ П}$ ,  $H_D = 0,45$ , длина сосуда  $l = 20R^*$ , где  $R^*$  – радиус пассивного сосуда при  $p = 60 \text{ мм рт. ст.}$  Параметр  $k_1$ , характеризующий скорость реакции NO в центральной части сосуда, пропорционален  $H_C$ , скорости взаимодействия NO с эритроцитарным гемоглобином и концентрации гемоглобина в одном эритроците. Если принять, что при  $H_C = 0,45$   $k_1 = 1230 \text{ с}^{-1}$  [14], то при изменении динамического гематокрита  $k_1 (\text{с}^{-1})$  пересчитывается по формуле

$$k_1 = 1230 \frac{H_C}{0,45}.$$

Значения остальных параметров приведены в таблице. Для описания свойств сосудистой стенки использовались параметры и функциональные зависимости, полученные в экспериментах на мелких мозговых артериях крыс [17]. При вычислениях задавалось  $p_a$ , полагалось, что  $p_a - p_v \equiv 1 \text{ мм рт. ст.}$ ,  $Z_v = \text{const}$ .

Результаты вычислений представлены в виде относительных изменений сравниваемых величин, выраженных в процентах. Расчеты проводились для точки, равноудаленной от концов сосуда.

### РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

На рис. 1 представлена зависимость относительных изменений радиуса, расхода и кажущейся вязкости крови, вычисленных для «бейлиссовского» сосуда с учетом реологических эффектов, по сравнению с их значениями, полученными без рассмотрения реологических факторов, от входного давления. Относительные изменения каждого параметра  $Y$  вычисляются как  $\Delta Y = (Y^+ - Y^-) / Y^- \cdot 100\%$ , где  $Y^+$  и  $Y^-$  – соответственно значения параметра  $Y$ , вычисленные с учетом эффектов Фареуса и Фареуса–Линдквиста и без их рассмотрения. В случае, когда реологические эффекты не рассматривались, кажущаяся вязкость крови бралась равной среднему в рассмотренном диапазоне  $p_{in}$  значению вязкости, вычисленной с учетом этих эффектов.

Реологические эффекты практически не влияют на радиус сосуда:  $\Delta R = 0$  во всем рассмотренном диапазоне давлений на входе в сосуд (см. рис. 1, линия 1). Поскольку для приближения к физиологическим условиям разность давлений на концах сосуда бралась много меньше входного давления, изменения радиуса при переходе от статического режима к динамическому практически отсутствуют. Внутренний радиус сосуда главным образом определяется входным давлением, и его зависимость от  $p_a$  аналогична статической кривой на рис. 2. Вклад эффекта Фареуса–Линдквиста в изменения кажущейся вязкости и расхода зависит от входного давления (см. рис. 1, линии 2, 3). Если сравнить график функции  $\Delta \eta_{app}(p_a)$  (см. рис. 1, линия 3) и зависимость статического радиуса активного сосуда от давления (см. рис. 2), то обнаруживается положительная корреляция относительных изменений вязкости и статического радиуса. В результате зависимость относительных изменений расхода от давления имеет противоположную направленность (см. рис. 1, линия 2). Тот факт, что эффект Фареуса–Линдквиста не приводит к видимым изменениям внутреннего радиуса, но вызывает изменения кажущейся вязкости, можно объяснить высокой чувствительностью кажущейся вязкости крови даже к очень малым колебаниям диаметра.

Аналогичная картина относительных изменений  $Q$  и  $\eta_{app}$  в зависимости от  $p_a$  следует и из расчетов для сосуда с обеими механогенными реакциями (рис. 3). Как и для сосуда с реакцией Бейлисса, сначала производились вычисления с учетом реологических факторов. Кажущаяся вязкость при отсутствии реологических эффектов определялась осреднением значений кажущейся вязкости, вычисленных

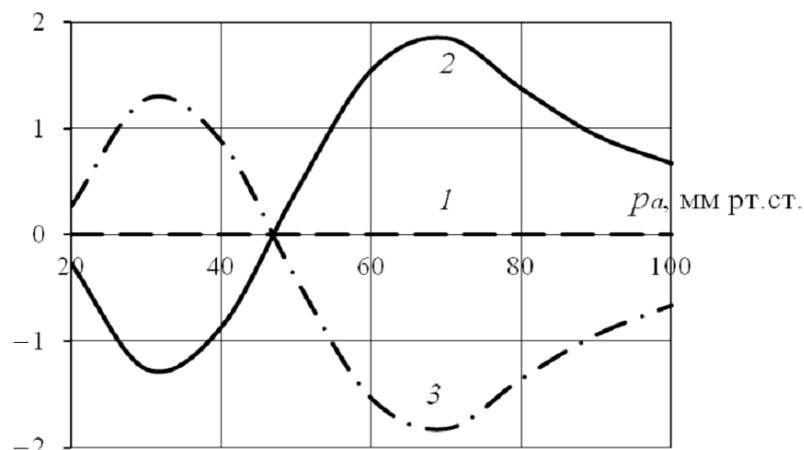


Рис. 1. Зависимость относительных изменений  $R$  (линия 1),  $Q$  (2) и  $\eta_{app}$  (3) за счет эффекта Фареуса–Линдквиста от входного давления в сосуде с реакцией Бейлисса

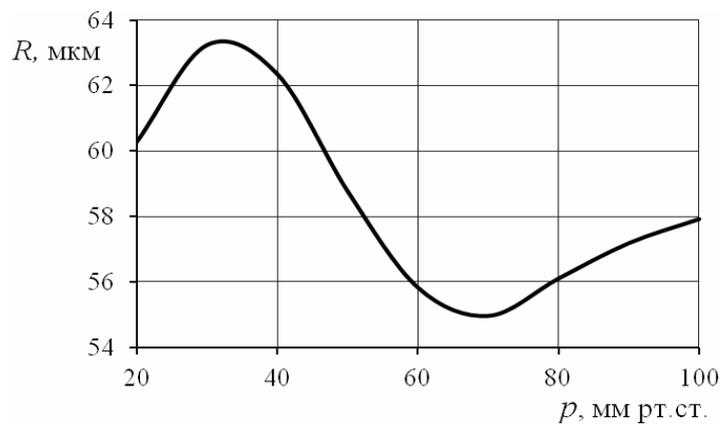


Рис. 2. Статическая зависимость внутреннего радиуса сосуда от трансмурального давления для мелкой мозговой артерии крысы (по данным [17])

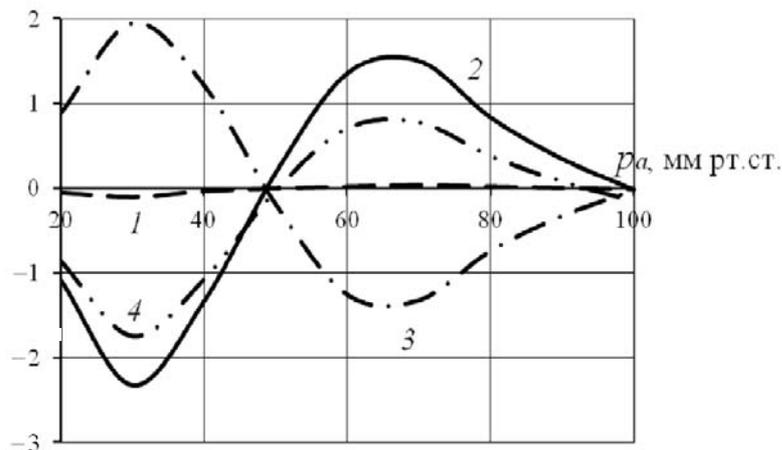


Рис. 3. Зависимость относительных изменений  $R$  (линия 1),  $Q$  (2),  $\eta_{app}$  (3) и  $C$  (4), вызванных реологическими факторами, от входного давления в сосуде с обеими реакциями

в рассматриваемом диапазоне входных давлений с учетом реологических факторов и обеих реакций на механические стимулы. Если для зависимостей  $\Delta Q(p_a)$  и  $\Delta \eta_{app}(p_a)$  на рис. 1 и 3 наблюдается лишь некоторое количественное отличие, то зависимость  $\Delta R(p_a)$  отличается качественно. Наиболее заметно различие проявляется при низких значениях давления: за счет реологических факторов вслед за уменьшением концентрации NO происходит снижение радиуса. В диапазоне 40–90 мм рт. ст. наличие реологических эффектов приводит к меньшим изменениям  $\Delta C$  и менее заметным изменениям радиуса. Следует отметить, что изменения радиуса достаточно малы: в рассмотренных сосудах максимальное изменение, обусловленное реологическими факторами, составляет 0,1%. Если в сосуде с реакцией Бейлисса относительные изменения расхода за счет реологических эффектов связаны с изменениями кажущейся вязкости, то при наличии NO-зависимой реакции относительные изменения расхода обусловлены изменениями как радиуса, так и  $\eta_{app}$ . Количественные оценки показали, что относительные изменения расхода по абсолютной величине не превышают 2% в сосуде с реакцией Бейлисса и 2,5% в сосуде с двумя реакциями.

В пассивном сосуде при отсутствии активации гладкомышечных клеток зависимость относительных изменений кажущейся вязкости, вызванных эффектом Фареуса–Линдквиста, от входного давления имеет монотонный характер: с ростом

давления кажущаяся вязкость, как и статический радиус, увеличивается (рис. 4), кровоток, соответственно, снижается. Диапазон изменений  $\Delta Q$  в пассивном и активном сосудах практически совпадает. Как и в сосуде с реакцией Бейлисса, реологические эффекты не влияют на радиус пассивного сосуда.

Сопоставление внутреннего радиуса и кровотока в сосуде с реакцией Бейлисса и пассивном сосуде, а также в сосуде с обеими реакциями и «бейлиссовском» сосуде при тех же условиях на концах сосуда проводилось с помощью следующих параметров:

$$\Delta R_{B\_pas} = (R_B - R_{pas}) / R_{pas} \cdot 100\%, \quad \Delta Q_{B\_pas} = (Q_B - Q_{pas}) / Q_{pas} \cdot 100\%,$$

$$\Delta R_{NO\_B} = (R_{NO+B} - R_B) / R_B \cdot 100\%, \quad \Delta Q_{NO\_B} = (Q_{NO+B} - Q_B) / Q_B \cdot 100\%,$$

где нижние индексы «pas», «B», «NO+B» соответствуют пассивному, «бейлиссовскому» и сосуду с обеими реакциями.

На рис. 5 показаны изменения  $\Delta R_{B\_pas}$ ,  $\Delta Q_{B\_pas}$  в зависимости от давления на входе в сосуд, полученные при вычислениях с учетом (линии 1, 2) и без учета (линии 3, 4) реологических эффектов. Снижение радиуса сосуда с активными миоцитами относительно радиуса пассивного сосуда (рис. 5, линии 1, 3) составляет от 24 до 44%,

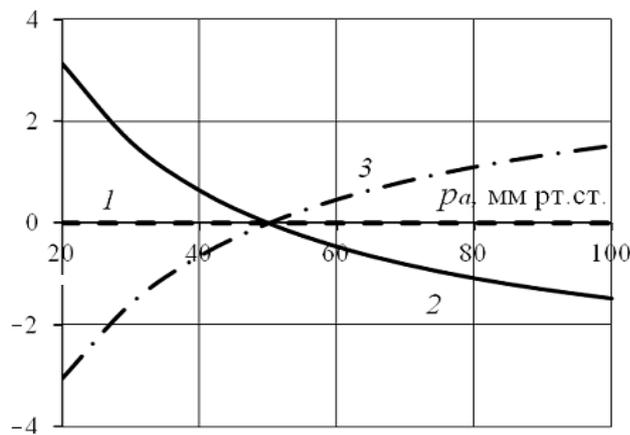


Рис. 4. Зависимость относительных изменений  $R$  (линия 1),  $Q$  (2) и  $\eta_{app}$  (3), вызванных эффектом Фареуса–Линдквиста, от входного давления в пассивном сосуде

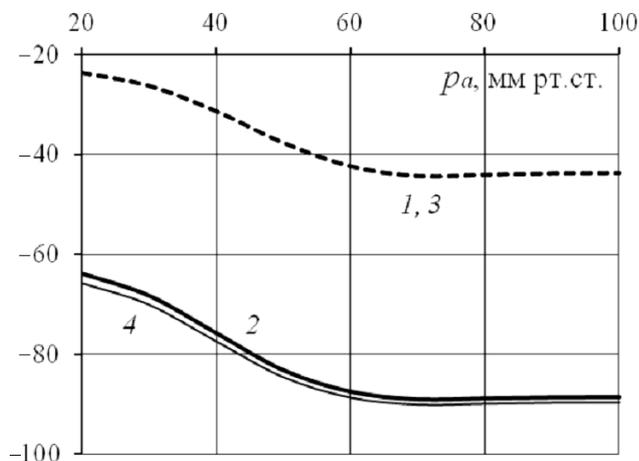


Рис. 5. Изменения  $R$  (линии 1, 3) и  $Q$  (2, 4) в «бейлиссовском» сосуде относительно тех же параметров в пассивном сосуде, вычисленные с учетом (1, 2) и без учета (3, 4) реологических факторов

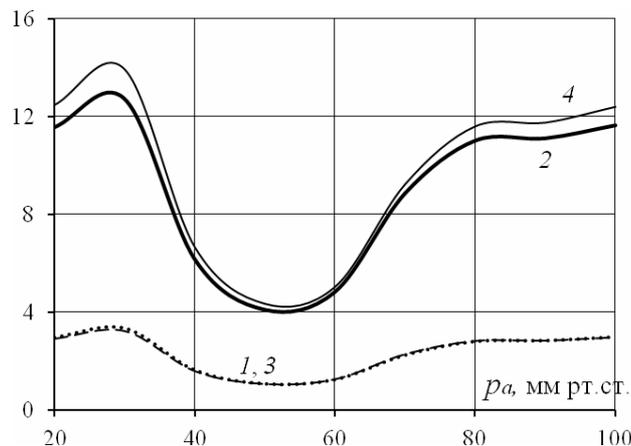


Рис. 6. Изменения  $R$  (1, 3) и  $Q$  (2, 4) в сосуде с двумя реакциями относительно тех же параметров в «бейлиссовском» сосуде, вычисленные с учетом (1, 2) и без учета (3, 4) реологических факторов

а снижение кровотока может достигать 90% (см. рис. 3, линии 2, 4). Реологические факторы не влияют на  $\Delta R_{B\_pas}$ , но уменьшают различие расходов в «бейлиссовском» и пассивном сосудах, это уменьшение не превышает 2%.

В сосуде с обеими реакциями при тех же условиях на концах сосуда радиус и расход увеличиваются по сравнению с «бейлиссовским» сосудом (рис. 6). Если максимальное увеличение радиуса составляет менее 4%, то рост расхода может доходить до 14%. Отметим явно выраженную немонотонность зависимостей  $\Delta R_{NO\_B}$ ,  $\Delta Q_{NO\_B}$  от входного давления по сравнению с параметрами  $\Delta R_{B\_pas}$ ,  $\Delta Q_{B\_pas}$ . Снижение  $\Delta R_{NO\_B}$  и  $\Delta Q_{NO\_B}$  происходит в диапазоне давлений, соответствующем падающему участку статической зависимости  $R(p)$ . Как и на рис. 5, наличие эффектов Фареуса и Фареуса–Линдквиста заметно не сказывается на величине  $\Delta R_{NO\_B}$  (линии 1 и 3 на рис. 6 совпадают) и приводит к небольшому снижению  $\Delta Q_{NO\_B}$ , причем величина этого снижения зависит от давления и не превышает 2%.

Расчеты для мелкой мозговой артерии крысы показали, что при тех же условиях на концах сосуда радиус и кровоток в активном сосуде на десятки процентов меньше, чем в пассивном, на всем исследованном диапазоне давлений, причем это различие увеличивается с ростом входного давления (см. рис. 5). При давлении выше 60 мм рт. ст. расход снижается почти на 90%. Реологические факторы на эти различия практически не влияют. Рост кровотока за счет NO-зависимой реакции в активном сосуде может превысить 12%, эта величина зависит от давления и, в конечном счете, при неизменной разности давлений на концах сосуда определяется уровнем сосудистого тонуса, что соответствует выводам экспериментальных работ [6, 25]. Вклад реологических факторов также зависит от давления, но он относительно мал. Эти факторы уменьшают снижение кровотока в «бейлиссовском» сосуде по сравнению с пассивным и повышают его в сосуде с двумя реакциями по сравнению с «бейлиссовским».

Степень влияния сосудистых реакций существенным образом зависит от индивидуальных свойств сосуда: от его положения в сосудистой иерархии, свойств его стенки, вида животного. Поэтому количественные оценки могут быть различны

для разных сосудов. Все вычисления выполнены применительно к мелким мозговым артериям. Рассмотрение именно этих сосудов было обусловлено тем, что только для этих сосудов удалось найти максимальный набор необходимых экспериментальных данных.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Рассмотрено изменение кровотока в одиночном сосуде под действием механических (трансмурального давления и напряжения сдвига на сосудистой стенке) и реологических факторов (эффектов Фареуса и Фареуса–Линдквиста). Оценки показали существенное влияние сосудистых реакций на сопротивление: снижение кровотока за счет реакции Бейлисса может достигать 90%, NO-зависимая реакция приводит к повышению кровотока, которое может доходить до 14% относительно кровотока в «бейлиссовском» сосуде. Изменение кровотока за счет рассмотренных реологических факторов не превышает 2,5%. Оценки сделаны применительно к мелким мозговым артериям. Степень влияния сосудистых реакций существенным образом зависит от индивидуальных свойств сосуда, поэтому количественные оценки для разных сосудов могут отличаться.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Бахвалов Н.С., Жидков Н.П., Кобельков Г.М. Численные методы. – М.: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2008. – 413 с.
2. Бучин В.А., Шадрин Н.Х. О регуляции просвета резистивного кровеносного сосуда механическими стимулами // Известия РАН. Механика жидкости и газа. – 2010. – № 2. – С. 51–63.
3. Воеводин А.Ф., Шугрин С.М. Численные методы расчета одномерных систем. – Новосибирск: Наука, 1981. – 208 с.
4. Егоров В.А., Регирер С.А., Шадрин Н.Х. Течение крови в микрососудистой сети мышцы при регуляторных реакциях. Квазистационарные задачи // Известия РАН. Механика жидкости и газа. – 1993. – № 1. – С. 137–145.
5. Левтов В.А., Регирер С.А., Шадрин Н.Х. Реология крови. – М.: Медицина, 1982. – 272 с.
6. Мелькумянц А.М., Балашов С.А. Механочувствительность артериального эндотелия. – Тверь: Триада, 2005. – 205 с.
7. Регирер С.А., Шадрин Н.Х. О совместном влиянии тонуса стенки и пристенного плазматического слоя на сопротивление микрососуда // Тез. докл. V Всерос. конф. по биомеханике, 29 мая – 2 июня. – Н. Новгород, 2000. – С. 21.
8. Шадрин Н.Х. О пульсирующем течении крови в резистивном сосуде // Известия РАН. Механика жидкости и газа. – 2012. – № 6. – С. 75–86.
9. Шадрин Н.Х., Бучин В.А. О моделировании реакции резистивного сосуда на давление // Биофизика. – 2009. – Т. 54, вып. 2. – С. 267–273.
10. Bascort O.K., Yalcin O., Meiselman H.J. Hemorheology and vascular control mechanisms // Clin. Hemorheol. Microcirc. – 2004. – Vol. 30. – P. 169–178.
11. Waumbach G.L., Walmsley J.G., Hart M.N. Composition and mechanics of cerebral arterioles in hypertensive rats // Am. J. Pathology. – 1988. – Vol. 133, No. 3. – P. 464–471.
12. Davis M.J. Perspective: Physiological role(s) of the vascular myogenic response // Microcirculation. – 2012. – Vol. 19. – P. 99–114.
13. Fedosov D.A., Caswel B., Popel A.S., Karniadakis G.E. Blood flow and cell-free layer in microvessels // Microcirculation. – 2010. – Vol. 17, No. 8. – P. 615–628.
14. Kavdia M., Popel A.S. Contribution of nNOS and eNOS-derived NO to microvascular smooth muscle NO exposure // J. Appl. Physiol. – 2004. – Vol. 97, No. 1. – P. 293–301.
15. Kelm M., Feelisch M., Spahr R., Piper H., Noack E., Schrader J. Quantitative and kinetic characterization of nitric oxide and EDRF released from cultured endothelial cells // Biochem. Biophys. Res. Commun. – 1988. – Vol. 154, No. 1. – P. 236–244.
16. Kim S., Ong P.K., Yalcin O., Intaglietta M., Johnson P.C. The cell-free layer in microvascular blood flow // Biorheology. – 2009. – Vol. 46, No. 3. – P. 181–189.

17. 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. – Vol. 508, No. 1. – P. 199–209.
18. Lewis R.S., Deen W.M. Kinetics of the reaction of nitric oxide with oxygen in aqueous solutions // *Chem. Res. Toxicol.* – 1994. – Vol. 7, No. 4. – P. 568–574.
19. Namgung B., Ong P.K., Johnson P.C., Kim S. Effect of cell-free layer variation on arteriolar wall shear stress // *Ann. Biomed. Eng.* – 2011. – Vol. 39, No. 1. – P. 359–366.
20. Ong P.K., Namgung B., Johnson P.C., Kim S. Effect of erythrocyte aggregation and flow rate on cell-free layer formation in arterioles // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* – 2010. – Vol. 298. – P. H1870–H1878.
21. Osol G., Halpern W. Myogenic properties of cerebral blood vessels from normotensive and hypertensive rats // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* – 1985. – Vol. 249, No. 5. – P. H914–H921.
22. Pries A.R., Neuhaus D., Gaehtgens P. Blood viscosity in tube flow: dependence on diameter and hematocrit // *Am. J. Physiol.* – 1992. – Vol. 263, No. 6. – P. H1770–H1778.
23. Pries A.R., Secomb T.W., Gaehtgens P., Gross J.F. Blood flow in microvascular networks: experiments and simulation // *Circ. Res.* – 1990. – Vol. 67. – P. 826–834.
24. Sharan M., Popel A.S. A two-phase model for flow of blood in narrow tubes with increased effective viscosity near the wall // *Biorheology*. – 2001. – Vol. 38. – P. 415–428.
25. Thorin-Trescases N., Bevan J.A. High levels of myogenic tone antagonize the dilator response of small rabbit cerebral arteries // *Stroke*. – 1998. – Vol. 29, No. 6. – P. 1194–1200.
26. Tsoukias N.M., Kavdia M., Popel A.S. A theoretical model of nitric oxide transport in arterioles: frequency- vs. amplitude-dependent control of cGMP formation // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* – 2004. – Vol. 286. – P. H1043–H1056.
27. Vaughn M.W., Kuo L., Liao J.C. Estimation of nitric oxide production and reaction rates in tissue by use of a mathematical model // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* – 1998. – Vol. 274, No. 6. – P. H2163–H2176.
28. Yin X., Zhang J. Cell-free layer and wall shear stress variation in microvessels // *Biorheology*. – 2012. – Vol. 49. – P. 261–270.
29. Zhang J., Johnson P.C., Popel A.S. Effects of erythrocyte deformability and aggregation on the cell free layer and apparent viscosity of microscopic blood flows // *Microvasc. Res.* – 2009. – Vol. 77. – P. 265–272.

## **ON THE ROLE OF RHEOLOGICAL AND MYOGENIC FACTORS IN THE CONTROL OF BLOOD FLOW IN A RESISTANCE VESSEL**

**N.Kh. Shadrina (Saint-Petersburg, Russia)**

Blood flow in the vessel whose wall is sensitive to mechanical stimuli is considered in the quasi-one-dimensional approximation taking into account rheological factors, namely, the Fahraeus–Lindqvist and Fahraeus effects. The vessel wall is divided into three layers: endothelium, smooth muscle layer, and the outer layer (adventitia). It is assumed that the radius is controlled by two parameters: the concentration of free calcium ions in the cytoplasm of the smooth muscle cells and the average concentration of nitric oxide (NO) in the smooth muscle layer. The former depends on the average circumferential stress in the vascular wall; NO is produced by the endothelial cells under the action of shear stresses. In order to describe the rheological effects, the solution of the problem of two-layer blood flow in a cylindrical tube is used. The influence of the rheological factors on changes in blood flow rate with inlet pressure variations is studied in the passive vessel, the vessel sensitive to the average circumferential stress, and the vessel sensitive to both the circumferential and shear stresses. In modelling and calculating, we used experimental data obtained on the segments of small brain arteries of rats. For this type of vessels it has been shown that at the same boundary conditions the radius and flow rate in the active vessel are less by several tens of percents than the same values in the passive vessel, over the entire inlet pressure range investigated. This difference monotonically increases with inlet pressure and at pressures

higher than 60 mm Hg the flow rate in the active vessel reduces relative to the flow rate in the passive vessel by nearly 90%. The rheological factors have almost no effect on this difference. The rise of blood flow rate owing to NO-dependent response may exceed 12%: its magnitude depends on the transmural pressure and is determined by the level of the vascular tone. The contribution of the rheological factors to the blood flow rate also depends on the pressure. This contribution is rather small and lies within several percent in both passive and active vessels. The rheological effects reduce the differences in blood flow rates in the “Bayliss” and passive vessels as well in the vessel sensitive to both mechanical stimuli and the “Bayliss” vessel.

**Key words:** resistance vessel, Baylis reaction, NO-dependent dilation, cell free layer, Fahraeus-Lindqvist effect, Fahraeus effect.

*Получено 12 июля 2013*