

ГЛАВА 1. БИОФИЗИКА СЛОЖНЫХ СИСТЕМ

1. МОДЕЛИРОВАНИЕ БИОФИЗИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ

Моделирование - один из основных методов биофизики. Он используется на всех уровнях изучения живых систем, начиная от молекулярной биофизики, биофизики мембран, биофизики клетки и органов и кончая биофизикой сложных систем,

Разнообразие процессов в живом организме настолько велико, что невозможно получить полное и детальное представление о поведении столь сложной системы. Поэтому исследователь, разрабатывая новые методы лечения, диагностики, фармации, применяет метод моделирования, то есть заменяет некоторый объект (процесс, явление) вследствие его сложности моделью. Практически в каждой теме курса биофизики рассматриваются разнообразные модели, например, жидкостно-мозаичная модель мембраны, модель формирования потенциала действия (модель Ходжкина-Хаксли), модель скользящих нитей при описании сокращения мышцы, модель кровеносной системы (модель Франка) и целый ряд других.

1.1 Основные этапы моделирования

При изучении сложных систем исследуемый объект может быть заменен другим, более простым, но сохраняющим основные, наиболее существенные для данного исследования свойства. Такой более простой объект исследования называется моделью. Модель - это всегда некое упрощение объекта исследования и в смысле его структуры, и по сложности внутренних и внешних связей, но обязательно отражающее те основные свойства, которые интересуют исследователя.

Моделирование — это метод, при котором производится замена изучения некоторого сложного объекта (процесса, явления) исследованием его модели.

На идее моделирования по существу базируется любой метод научного исследования как теоретический, так и экспериментальный.

Основные этапы моделирования можно свести к следующим:

1. *Первичный сбор информации.* Исследователь должен получить как можно больше информации о разнообразных характеристиках реального объекта: его свойствах, происходящих в нем процессах, закономерностях поведения при различных внешних условиях.

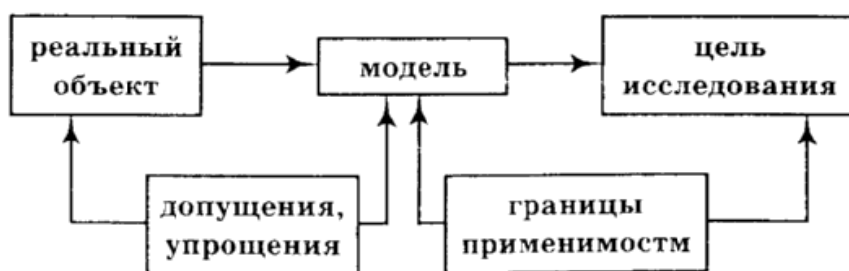
2. *Постановка задачи.* Формулируется цель исследования, основные его задачи, определяется, какие новые знания в результате проведенного исследования хочет получить исследователь. Этот этап часто является одним из наиболее важных и трудоемких.

3. *Обоснование основных допущений.* Другими словами, упрощается реальный объект, выделяются из характеристик (п. 1) не существенные для целей исследования, которыми можно пренебречь.

4. *Создание модели, ее исследование.*

5. *Проверка адекватности модели* реальному объекту. Указание границ применимости модели.

Таким образом, модель как бы согласовывает реальный объект с целью исследования: с одной стороны, упрощает объект, давая возможность провести исследование, но с другой - сохраняет то главное, что интересует исследователя.



В биофизике, биологии и медицине часто применяют физические, биологические, математические модели. Также распространено аналоговое моделирование. Будем классифицировать модели следующим образом.

Физическая модель имеет физическую природу, часто ту же, что и исследуемый объект. Например, течение крови по сосудам моделируется движением жидкости по трубам (жестким или эластичным). При моделировании электрических процессов в сердце его рассматривают как электрический токовый диполь. Для изучения процессов проницаемости ионов через биологические мембраны реальная мембрана заменяется искусственной (например, липосомой). Липосома — физическая модель биологической мембраны. Физические устройства, временно заменяющие органы живого организма, также можно отнести к физическим моделям: искусственная почка - модель почки, кардиостимулятор - модель процессов в синусовом узле сердца, аппарат искусственного дыхания - модель легких.

Биологические модели представляют собой биологические объекты, удобные для экспериментальных исследований, на которых изучаются свойства, закономерности биофизических процессов в реальных сложных объектах. Например, закономерности возникновения и распространения потенциала действия в нервных волокнах были изучены только после нахождения такой удачной биологической модели, как гигантский аксон кальмара. Опыт Уссинга, доказывающий существование активного транспорта, был проведен на биологической модели - коже лягушки, которая моделировала свойство биологической мембраны осуществлять активный транспорт. Закономерности сократимости миокарда устанавливают на основе модельных экспериментов, на папиллярной мышце.

Математические модели - описание процессов в реальном объекте с помощью математических уравнений, как правило, дифференциальных. Для реализации математических моделей в настоящее время широко используются компьютеры. С помощью ЭВМ проводят так называемые "машинные эксперименты", при исследовании патологических процессов в кардиологии, развития эпидемий и т.д. При этом можно легко изменять масштаб по времени: ускорить или замедлить течение процесса, рассмотреть процесс в стационарном режиме,

как это предложено в модели сокращения мышцы (модель Дещеревского), и по пространству. Например, ввести локальную пространственную неоднородность параметров, изменить конфигурацию зоны патологии. Изменяя коэффициенты или вводя новые члены в дифференциальные уравнения, можно учитывать те или иные свойства моделируемого объекта или теоретически создавать объекты с новыми свойствами, так, например, получать лекарственные препараты более эффективного действия. С помощью ЭВМ можно решать сложные уравнения и прогнозировать поведение системы: течение заболевания, эффективность лечения, действия фармацевтического препарата и т.д.

Если процессы в модели имеют другую физическую природу, чем оригинал, но описываются таким же математическим аппаратом (как правило, одинаковыми дифференциальными уравнениями), то такая модель называется аналоговой. Обычно в виде аналоговой модели используются электрические. Например, аналоговой моделью сосудистой системы является электрическая цепь из сопротивлений, емкостей и индуктивностей.

Основные требования, которым должна отвечать модель.

1. Адекватность - соответствие модели объекту, то есть модель должна с заданной степенью точности воспроизводить закономерности изучаемых явлений. Анализ адекватности должен проводиться и при выборе модели, и при сравнении результатов моделирования с поведением объекта.

2. Должны быть установлены границы применимости модели, то есть четко заданы условия, при которых выбранная модель адекватна изучаемому объекту, поскольку ни одна модель не дает исчерпывающего описания объекта. Границы применимости определяются теми допущениями, которые делаются при составлении модели. Как правило, чем больше допущений, тем уже границы применимости. Так например, липосома является адекватной моделью биологической мембраны, если изучается проницаемость липидного бислоя мембран для различных веществ. Если же цель исследования - электрогенез в клетках, то в

этом случае липосома не адекватная модель, границы ее применимости не удовлетворяют целям исследования.

Уравнение Нернста удовлетворительно описывает мембранную разность потенциалов для клетки, находящейся в покое, то есть в равновесном состоянии, тем самым, являясь адекватной математической моделью системы в данном состоянии. Если же рассмотреть фазу деполяризации потенциала действия, когда состояние системы далеко от равновесного и идет поток ионов в клетку, это уравнение становится не адекватным данному процессу. Адекватной математической моделью процесса формирования потенциала действия в аксоне кальмара является модель Ходжкина-Хаксли.

Результатом моделирования является получение новых данных о протекании изучаемого процесса, его свойствах. Результат моделирования, как правило, не дает исчерпывающих сведений об изучаемом объекте, но углубляет наши знания о нем, позволяет проводить дальнейшие более сложные исследования. Так, например, в уравнении трехкомпонентной модели Хилла было показано существование вязкой компоненты при сокращении мышцы. В дальнейшем модель Дещеревского объяснила физический смысл констант уравнения Хилла.

В медико-биологических исследованиях применяется в ряде случаев метод "черного ящика". При этом изучаются только входные и выходные параметры исследуемой системы, без учета его внутренней структуры и внутренних процессов. В этом случае изучаются зависимости выходных параметров от входных, так называемые передаточные функции. Примером может служить используемый в нейрокибернетике "формальный нейрон".

В биологии и медицине важное значение имеют модели роста численности и фармакокинетическая модель.

1.2 Математические модели роста численности популяции

Основоположником математических популяционных моделей принято считать Т.Мальтуса, работавшего в конце 18-го века. Закон Мальтуса, определяющий экспоненциальный рост популяции, имеет смысл лишь на ограниченных

временных интервалах. Модели, предложенные в дальнейшем, стали описывать часто наблюдаемую в природе стабилизацию численности популяции, например, за счет внутривидовой конкуренции (модель Ферхюльста). Следующим крупным шагом считается моделирование взаимодействия двух и более видов, начатое в 20-х годах нашего столетия работами А. Лоттки и В.Вольтерра.

Все процессы в сообществах живых объектов происходят во времени и в пространстве. В ряде случаев можно считать, что во всех частях рассматриваемого объема процессы синхронны. В этом случае простейшие точечные модели описываются системой дифференциальных уравнений:

$$\frac{dx_i}{dt} = F(x_1, x_2, \dots, x_n) \quad (i=1, 2, \dots, n)$$

где x_i - численность i -й популяции (кинетические уравнения).

Величины $F(x_1, x_2, \dots, x_n)$ — нелинейные функции. Как правило, они состоят из нескольких слагаемых. Положительные члены описывают прибыль компонента, отрицательные - его убыль.

Рассмотрим три математические модели, позволяющие найти зависимость изменения численности популяции от времени для различных условий функционирования системы.

Модель естественного роста численности популяции (модель Мальтуса)

Создание модели проведем по вышеописанной схеме.

Реальная система: имеется некоторая популяция одного вида (микроорганизмы, зайцы и т.п.), в которой происходят жизненные процессы во всем их многообразии.

Постановка задачи. Найти законы изменения численности популяции во времени.

Основные допущения.

1. Существуют только процессы размножения и естественной гибели, скорости которых пропорциональны численности особей в данный момент времени.

2. Не учитываем биохимические, физиологические процессы.
3. Нет борьбы между особями за место обитания, за пищу (бесконечно большое пространство и количество пищи).
4. Рассматриваем только одну популяцию, нет хищников.

Модель.

Введем величины:

x - численность популяции в момент t ;

R - скорость размножения, γ - коэффициент размножения;

S — скорость естественной гибели, σ — коэффициент естественной гибели;

$\frac{dx}{dt}$ - скорость изменения численности популяции, ε - коэффициент роста.

Тогда $R = \gamma x$, $S = -\sigma x$.

Составим дифференциальное уравнение баланса. Изменение численности особей в единицу времени определяется количеством рожденных за это время и умерших:

$$\frac{dx}{dt} = (\gamma - \sigma)x,$$

или

$$\frac{dx}{dt} = \varepsilon x \tag{1.1}$$

Начальное условие: при $t = 0$ численность особей $x = x_0$.

Решим уравнение:

$$\int_{x_0}^x \frac{dx}{x} = \int_0^t \varepsilon dt, \quad \ln \frac{x}{x_0} = \varepsilon t,$$

отсюда

$$x = x_0 \cdot e^{\varepsilon t} \tag{1.2}$$

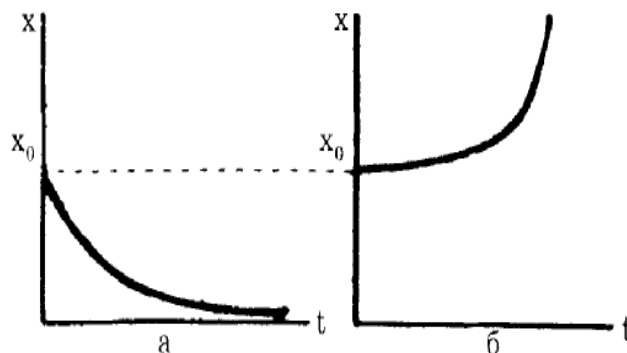


Рисунок 1.1- Изменение численности популяции в отсутствие конкуренции между особями при $\varepsilon < 0$ (а) и при $\varepsilon > 0$ (б)

Анализ решения.

- а) $\varepsilon < 0$ (при $\sigma > \gamma$), то есть скорость гибели больше скорости размножения. Численность особей со временем упадет до нуля (рис. 1.1а);
- б) $\varepsilon > 0$ (при $\gamma > \sigma$), то есть скорость размножения больше скорости гибели. Численность особей неограниченно растет со временем (рис. 1.1б);
- в) $\varepsilon = 0$ (при $\gamma = \sigma$), то есть скорость гибели равна скорости размножения. Численность особей не изменяется, оставаясь на начальном уровне.

Модель при $\varepsilon > 0$ адекватна реальности лишь до определенных значений времени. Согласно данной модели, рассматривающей уменьшение численности особей только за счет естественной гибели, их численность должна бесконечно возрастать со временем (рис. 1.1б), что не соответствует реальности. При большом количестве особей возможно уменьшение их численности за счет других механизмов, например, за счет борьбы за место обитания, за пищу.

Модель изменения численности популяции с учетом конкуренции между особями (модель Ферхюльста)

Усложним рассмотренную выше модель. С целью получения решения, лучше описываемого изучаемый объект, среди допущений, приведенных в модели I, снимем допущение 3. Пусть существует борьба между особями, например, за место обитания, тем самым добавляется дополнительный источник гибели. Считая, что скорость гибели за счет конкуренции между особями пропорциональна вероятности встреч двух особей, можно записать $S = -\delta x \cdot x - \sigma x$ (δ - коэффициент пропорциональности). Тогда уравнение баланса численности особей:

$$\frac{dx}{dt} = \gamma x - \sigma x - \delta x^2,$$

или

$$\frac{dx}{dt} = \varepsilon x - \delta x^2, \quad (1.3)$$

Это нелинейное дифференциальное уравнение. Сделаем замену переменных: $U = (\varepsilon x - \delta x^2)$. Тогда с учетом, что при $t = 0$ $x = x_0$, получим:

$$\ln(x/x_0) - \ln((\varepsilon - \delta x)/(\varepsilon - \delta x_0)) = \varepsilon t.$$

Отсюда

$$x(t) = \frac{x_0 \varepsilon}{(\varepsilon - \delta x_0) e^{-\varepsilon t} + \delta x_0}.$$

График зависимости $x(t)$ приведен на рис. 1.2.

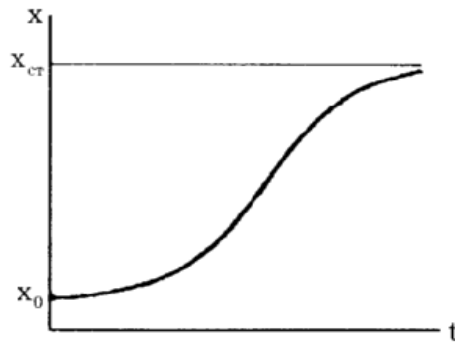


Рисунок 1.2- Изменение численности популяции с учетом конкуренции между особями

Видно, что с течением времени x не уходит в бесконечность, а выходит на стационарный уровень, $x_{ст} = \frac{\varepsilon}{\delta}$

Модели I и II являются основой моделирования процессов и биотехнологии (например, для установления оптимальных режимов выращивания различных микроорганизмов).

Модель "хищник-жертва" (модель Вольтерра)

Среди допущений, введенных в модели I, снимем допущение 4. Пусть в некотором пространстве живут два вида особей: зайцы (жертвы) и рыси (хищники). Зайцы питаются растительной пищей, имеющейся всегда в достаточном количестве (между ними отсутствует внутривидовая борьба). Рыси могут питаться только зайцами.

Введем величины:

x - число жертв в момент t ;

y - число хищников в момент t .

Уравнения баланса между численностью рожденных и гибнущих особей:

Жертвы:

$$\frac{dx}{dt} = \quad \varepsilon x \quad - \quad \sigma x \quad - \quad \alpha xy$$

скорость
скорость
скорость гибели
размножения
естественной
за счет встречи

гибели
с хищником

Хищники:

$$\frac{dy}{dt} = \quad \delta xy \quad - \quad \beta y$$

скорость
скорость
размножения
естественной гибели

или

$$\begin{cases} \frac{dx}{dt} = \varepsilon x - \alpha xy \\ \frac{dy}{dt} = \delta xy - \beta y \end{cases}$$

Это сложная система нелинейных дифференциальных уравнений. Сначала найдем стационарное решение $x = \text{const}$, $y = \text{const}$, то есть $dx./dt = 0$, $dy/dt = 0$. Система дифференциальных уравнений при этом сводится к алгебраическим:

$$\begin{aligned} x_{CT} (\varepsilon - \alpha y_{CT}) &= 0 \\ y_{CT} (\delta x_{CT} - \beta) &= 0 \end{aligned}$$

Рассмотрим решения:

$$x_{CT} = \beta / \delta ; \quad y_{CT} = \varepsilon / \alpha \tag{1.5}$$

Упростим систему уравнений (1.4), предполагая, что произошли малые отклонения численности хищников $V(t)$ и жертв $U(t)$ относительно стационарных значений:

$$x = x_{CT} + U(t), \quad U < x_{CT}, \quad U < y_{CT}; \quad (1.6)$$

$$y = y_{CT} + V(t), \quad V < y_{CT}, \quad V < x_{CT}; \quad (1.7)$$

Тогда

$$\frac{dU}{dt} = x_{CT}(\varepsilon - \alpha y_{CT}) + U(\varepsilon - \alpha y_{CT}) - \alpha x_{CT}V - \alpha UV,$$

$$\frac{dV}{dt} = y_{CT}(\delta x_{CT} - \beta) + V(\delta x_{CT} - \beta) + \delta U y_{CT} + \delta UV,$$

или

$$\frac{dU}{dt} = x_{CT}^2 \left(-\alpha \frac{V}{x_{CT}} - \alpha \frac{U}{x_{CT}} \cdot \frac{V}{x_{CT}} \right),$$

$$\frac{dV}{dt} = y_{CT}^2 \left(\delta \frac{U}{y_{CT}} + \delta \frac{U}{y_{CT}} \cdot \frac{V}{y_{CT}} \right).$$

Учитывая (1.4) и пренебрегая членами второго порядка малости $\frac{U}{x_{CT}} \cdot \frac{V}{x_{CT}}$ и

$\frac{U}{y_{CT}} \cdot \frac{V}{y_{CT}}$, получим систему уравнений:

$$\begin{cases} \frac{dU}{dt} = -\alpha x_{CT} V \\ \frac{dV}{dt} = \delta U y_{CT} \end{cases}, \quad (1.8)$$

которую легко свести к дифференциальным уравнениям второго порядка относительно переменных U и V :

$$\frac{d^2 U}{dt^2} + \varepsilon \beta U = 0, \quad (1.9)$$

$$\frac{d^2 V}{dt^2} + \varepsilon \beta V = 0. \quad (1.10)$$

Это характерные уравнения для описания гармонических колебательных процессов. Решения уравнений:

$$U = U_{MAX} \sin \sqrt{\varepsilon\beta} t ,$$

$$V = V_{MAX} \sin(\sqrt{\varepsilon\beta} t + \varphi_0) .$$

Отношение амплитуд отклонений:

$$\frac{V_{MAX}}{U_{MAX}} = \frac{\delta}{\alpha} \sqrt{\frac{\varepsilon}{\beta}}$$

В результате численности особей при малых отклонениях от стационарных значений равны:

$$x(t) = x_{CT} + U_{MAX} \sin \sqrt{\varepsilon\beta} t ,$$

$$y(t) = y_{CT} + V_{MAX} \sin(\sqrt{\varepsilon\beta} t + \varphi_0) .$$

Таким образом, численности популяций x и y испытывают гармонические колебания относительно стационарных значений с одинаковой частотой $\omega = \sqrt{\varepsilon\beta}$, но смещенные по фазе на φ_0 . Периодичность изменения численности хищников и жертв наблюдалась и на опыте. На рис. 1.3 приведены опытные данные по количеству числа добытых шкурок зайцев и рысей в Канаде с 1845 по 1935 г. Видно, что в реальном случае зависимости более сложные, чем это следует из модели. Необходимо подчеркнуть, что синусоидальное решение возможно лишь при малых отклонениях U и V относительно стационарных значений. При больших отклонениях закон не будет гармоническим (рис. 1.3). Тем не менее, данная модель вполне адекватна действительности: колебания

численностей хищников и жертв происходят с одинаковой частотой, наблюдается смещение колебаний по фазе.

Зависимость y от x можно представить и в виде фазового портрета. Для периодических зависимостей портрет имеет вид эллипса (рис. 1.4), центр которого соответствует стационарным значениям.

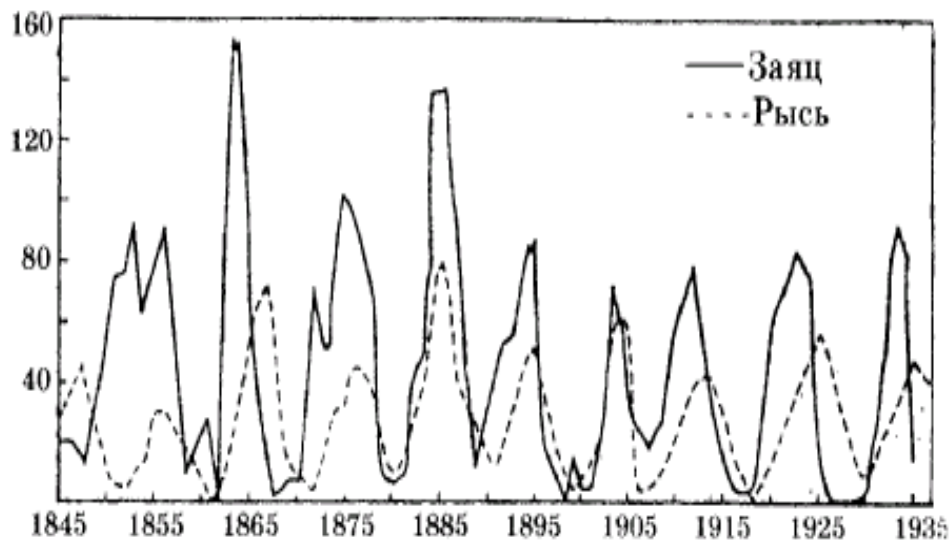


Рисунок 1.3- Динамика популяций зайцев и рысей

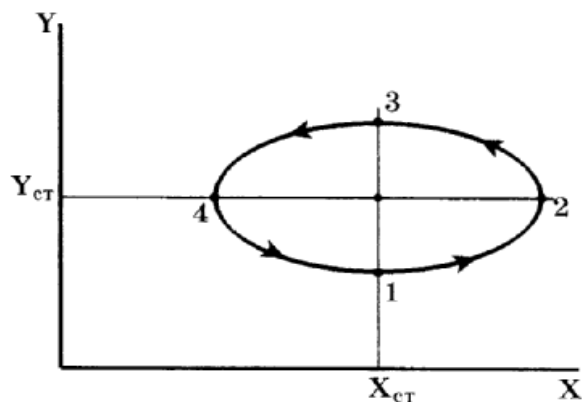


Рисунок 1.4- Фазовый портрет системы при малых отклонениях численности хищников и жертв от стационарных значений

Допустим, произошло отклонение численности зайцев от стационарного значения ($1 \rightarrow 2$). Если число зайцев возросло, то число рысей также увеличивается, но количество зайцев при этом постепенно начнет уменьшаться (точка 3). Это повлечет уменьшение числа рысей (точка 4), а следовательно увеличение числа зайцев (точка 1).

Модель «хищник- жертва» используется в настоящее время в медицине. Так при моделировании онкологических заболеваний опухолевые клетки рассматриваются как жертвы, а лимфоциты, которые могут их подавлять, как хищники. В этом случае моделирование позволяет получить новые знания о процессах межклеточного взаимодействия при этих патологиях находить пути оптимальной стратегии лечения, создавать новые средства борьбы с ними.

Самоорганизация. Синергетика. Возникновение самопроизвольно (то есть без каких-либо периодических внешних воздействий, а только за счет собственных свойств системы) колебаний в системе "хищник-жертва" является классическим примером самоорганизации. Первые исследования явления самоорганизации были проведены И.Р. Пригожиным и его коллегами в 1960-е годы.

Здесь мы видим проявление динамической упорядоченности, свойственной сложным открытым системам, далеким от равновесия. В таких системах (физических, химических, биологических, экологических) при определенных условиях могут возникнуть процессы самоорганизации во времени и в пространстве.

Направление в науке, связанное с изучением общих закономерностей образования упорядоченных временных и пространственных макроструктур, называется *синергетикой*.

Термин «синергетика» происходит от греческого *synergetikos* -совместное, согласованное, кооперативное действие. Синергетика возникла в начале 70-х гг. 20-го века. Этот термин ввел Г. Хакен для объединения самых различных процессов самоорганизации в макроскопических системах благодаря взаимодействию большого числа элементарных подсистем.

Возникновение самопроизвольно пространственно-временной упорядоченности на макроскопическом уровне возможно только при совокупном, кооперативном взаимодействии большого числа объектов в сложных открытых системах.

Основой синергетики служит единство явлений и моделей, с которыми приходится сталкиваться при исследовании процессов возникновения *порядка* из *хаоса* (так называемых диссипативных структур). Примером самоорганизации в физических явлениях являются ячейки Бенара, в химии - реакция Белоусова-Жаботинского, в биофизике - распространение нервного импульса, в кардиологии - возникновение фибрилляции желудочков сердца, в экологии - организация сообществ, в космологии - спиральные галактики.

1.3 Фармакокинетическая модель

Для описания кинетики изменения концентрации введенного в организм лекарственного препарата предлагается так называемая фармакокинетическая модель.

Поставим перед собой конкретную цель, а именно найти законы изменения концентрации лекарственного препарата при различных способах и параметрах его введения и выведения.

В реальности ввод и вывод лекарства сопровождается большим числом разнообразных процессов. Это процессы всасывания в кровеносное русло при внесосудистом введении, перенос лекарства из крови к органам, удаление препарата из крови почками и др.

Основные допущения:

1. Не будем рассматривать систему органов, через которые последовательно проходит лекарство. Исключим многостадийность процессов ввода, переноса, вывода лекарственного вещества.
2. Не будем учитывать молекулярные механизмы процессов (например, проницаемость вещества, химические превращения).

3. Процессы ввода и вывода сведем к скорости. Рассмотрим законы изменения $c(t)$ при различных способах введения лекарства.

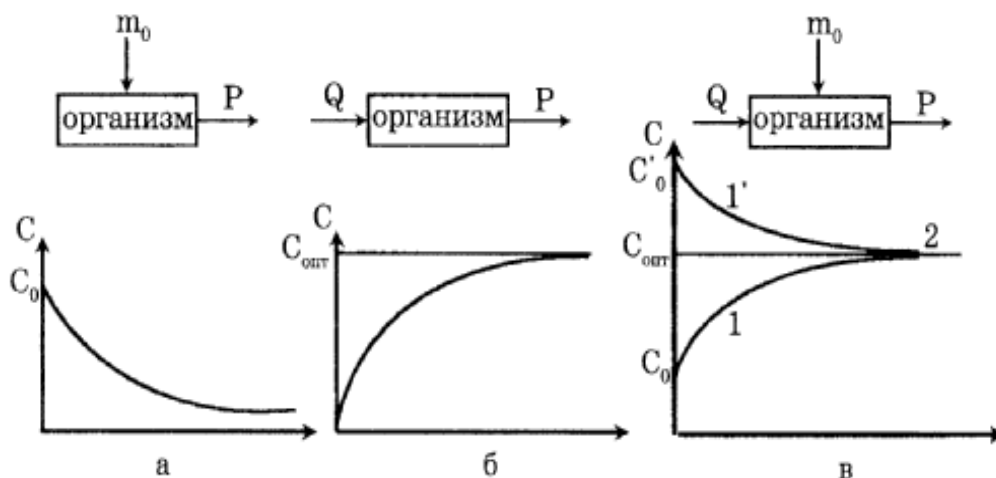


Рисунок 1.5- Фармакокинетические модели для различных способов введения лекарственного препарата: однократное (а), непрерывное (б) и комбинированное (в) и графики соответствующих им временных зависимостей концентрации лекарственного препарата в организме

1-й способ. Однократное введение лекарственного препарата инъекция (рис. 1.5, а) (это соответствует случаю, когда пациенту "сделали укол").

Представим себе организм как систему объемом V , после введения, в которую лекарственного препарата массой m_0 , начинается его удаление из организма. Распределение препарата по объему предполагается равномерным. Скорость удаления p препарата из организма прямо пропорциональна его массе в организме:

$$p = - km,$$

где k - коэффициент удаления препарата из организма.

Скорость изменения массы лекарственного вещества в организме

$\frac{dm}{dt}$ равна скорости его выведения p :

$$\frac{dm}{dt} = p$$

и, следовательно,

$$\frac{dm}{dt} = -km.$$

Решение этого дифференциального уравнения, с учетом начального условия, что при $t = 0$ масса введенного лекарственного $m = m_0$,

$$m = m_0 \cdot e^{-kt}$$

Концентрация лекарственного препарата в организме (например, в крови), $c = m / V$:

$$c = \frac{m_0}{V} \cdot e^{-kt}$$

или

$$c = c_0 \cdot e^{-kt}$$

где V - объем крови, c_0 - начальная концентрация.

Концентрация лекарственного препарата в крови будет непрерывно снижаться по убывающему экспоненциальному закону (рис. 1.5, а). Таким образом, при однократном способе введения лекарства не удастся поддерживать в крови его постоянную концентрацию.

2-й способ. Непрерывное введение препарата с постоянной скоростью - инфузия (рис. 1.5, б) (это соответствует случаю, когда пациенту поставили капельницу).

В этом случае изменение массы лекарственного препарата в организме $\frac{dm}{dt}$ определяется не только скоростью его удаления p , но и скоростью введения Q - количеством лекарственного вещества, вводимого в организм за единицу времени:

$$\frac{dm}{dt} = Q - km.$$

Решим это дифференциальное уравнение с учетом, что при $t = 0$ масса $m = 0$:

$$\int_0^m \frac{dm}{Q - km} = \int_0^t dt$$

Введем новую переменную

$$U = Q - km, \quad dU = -kdm, \quad dm = -dU/k,$$

$$\int \frac{dm}{Q - km} = -\frac{1}{k} \int \frac{dU}{U}.$$

Тогда получаем

$$-\frac{1}{k} \ln(Q - km) \Big|_0^m = t \Big|_0^t$$

$$\ln \frac{Q - km}{Q} = -kt$$

и, наконец,

$$m = \frac{Q}{k} (1 - e^{-kt})$$

Концентрация лекарства в крови

$$c = \frac{Q}{kV} (1 - e^{-kt})$$

В начальный момент времени, при $t = 0$, $c = 0$.

При $t \rightarrow \infty$ величина $e^{-kt} \rightarrow 0$ и $c \rightarrow \frac{Q}{kV}$.

Через некоторое время после начала введения лекарства устанавливается постоянная концентрация

$$c = \frac{Q}{kV}.$$

Подобрав скорость введения лекарства $Q = kVc_{\text{опт}}$, добьемся того, что через некоторое время установится оптимальная концентрация $c_{\text{опт}}$, необходимая для терапевтического эффекта. При непрерывном способе введения лекарства удастся достигнуть заданного результата $c = c_{\text{опт}}$ только через некоторое время (рис. 1.5, б). Оптимальная концентрация может быть установлена в организме мгновенно при сочетании первого и второго способов.

3-й способ. Сочетание непрерывного введения лекарственного препарата (2-й способ) с введением нагрузочной дозы (1-й способ) (рис. 1.5, в)

При этом фармакокинетическая модель примет вид:

$$c = \frac{Q}{kV} - \frac{1}{V} \left(\frac{Q}{k} - m_0 \right) \cdot e^{-kt}.$$

График этой зависимости в общем виде представлен на рис. 1.5, в, кривые 1 и 1'.

Если выбрать соответствующие скорость введения лекарства

$$Q = kVc_{\text{опт}}$$

и нагрузочную дозу

$$m_0 = \frac{Q}{k} = Vc_{\text{опт}},$$

постоянная концентрация $c = c_{\text{опт}}$ устанавливается мгновенно (прямая линия 2, рис. 1.5, в)

Таким образом, фармакокинетическая модель позволяет в пределах выше указанных допущений найти закон изменения концентрации препарата во времени при различных способах его введения в организм, рассчитать оптимальное соотношение между параметрами ввода и вывода препарата для обеспечения необходимого терапевтического эффекта.

ГЛАВА 2. БИОФИЗИКА СИСТЕМЫ КРОВООБРАЩЕНИЯ

Сердечно-сосудистая система обеспечивает циркуляцию крови по замкнутой системе сосудов. Постоянная циркуляция крови в организме позволяет доставлять ко всем клеткам вещества, необходимые для их нормального функционирования, и удалять продукты их жизнедеятельности. Для того чтобы осуществить этот жизненно необходимый и очень сложный процесс обмена веществ в капиллярах, сердечно-сосудистая система имеет определенную функциональную и структурную организацию. В данной главе рассмотрим биофизические основы ряда процессов, происходящих в сердечно-сосудистой системе.

Гемодинамические показатели кровотока определяются биофизическими параметрами всей сердечно-сосудистой системы, а именно собственными характеристиками сердечной деятельности (например, ударным объемом крови), структурными особенностями сосудов (их радиусом и эластичностью) и непосредственно свойствами самой крови (вязкостью).

Для описания ряда процессов, происходящих в системе кровообращения, применяются методы физического, аналогового и математического моделирования. В настоящей главе рассматриваются модели движения крови как в норме, так и при некоторых нарушениях в сердечно-сосудистой системе, к которым, в частности, можно отнести сужение сосудов (например, при образовании в них тромбов) и изменение вязкости крови.

Рассматривается также модель фильтрационно-реабсорбционных процессов в капиллярах и изучаются механизмы возможного нарушения фильтрационно-реабсорбционного равновесия при некоторых патологиях. Сердечно-сосудистая система — самосогласованная система со сложными взаимно-обратными связями.

2.1 Реологические свойства крови

Реология (от греч. *rheos* - течение, поток, *logos* -- учение) — это наука о деформациях и текучести вещества. Под реологией крови (гемореологией) будем понимать изучение биофизических особенностей крови как вязкой жидкости.

Вязкость (внутреннее трение) жидкости - свойство жидкости оказывать сопротивление перемещению одной ее части относительно другой. Вязкость жидкости обусловлена в первую очередь межмолекулярным взаимодействием, ограничивающим подвижность молекул. Наличие вязкости приводит к диссипации энергии внешнего источника, вызывающего движение жидкости, и переходу ее в теплоту. Жидкость без вязкости (так называемая идеальная жидкость) является абстракцией. Всем реальным жидкостям присуща вязкость.

Основной закон вязкого течения был установлен И. Ньютоном (1687 г.) - **формула Ньютона**:

$$F = \eta \frac{dV}{dz} S, \quad (2.1)$$

где F [Н] - сила внутреннего трения (вязкости), возникающая между слоями жидкости при сдвиге их относительно друг друга; η [Па·с] - коэффициент динамической вязкости жидкости, характеризующий сопротивление жидкости смещению ее слоев; dV/dz [1/с] - градиент скорости, показывающий, на сколько изменяется скорость V при изменении на единицу расстояния в направлении Z при переходе от слоя к слою, иначе - скорость сдвига; S [м²] - площадь соприкасающихся слоев.

Сила внутреннего трения тормозит более быстрые слои и ускоряет более медленные слои. Наряду с коэффициентом динамической вязкости рассматривают так называемый коэффициент кинематической вязкости $\nu = \eta / \rho$ (ρ - плотность жидкости).

Жидкости делятся по вязким свойствам на два вида: ньютоновские и неньютоновские.

Ньютоновской называется жидкость, коэффициент вязкости которой зависит только от ее природы и температуры. Для ньютоновских жидкостей сила вязкости прямо пропорциональна градиенту скорости. Для них непосредственно справедлива формула Ньютона (2.1), коэффициент вязкости в которой, является постоянным параметром, не зависящим от условий течения жидкости.

Неньютоновской называется жидкость, коэффициент вязкости которой зависит не только от природы вещества и температуры, но также и от условий течения жидкости, в частности от градиента скорости. Коэффициент вязкости в этом случае не является константой вещества. При этом вязкость жидкости характеризуют условным коэффициентом вязкости, который относится к определенным условиям течения жидкости (например, давление, скорость). Зависимость силы вязкости от градиента скорости становится нелинейной:

$$F \approx \left(\frac{dV}{dZ}\right)^n \quad (2.1, a)$$

где n характеризует механические свойства при данных условиях течения.

Примером неньютоновских жидкостей являются суспензии. Если имеется жидкость, в которой равномерно распределены твердые невзаимодействующие частицы, то такую среду можно рассматривать как однородную, т.е. мы интересуемся явлениями, характеризующимися расстояниями, большими по сравнению с размером частиц. Свойства такой среды в первую очередь зависят от η жидкости. Система же в целом будет обладать уже другой, большей вязкостью η' , зависящей от формы и концентрации частиц. Для случая малых концентраций частиц C справедлива формула:

$$\eta' = \eta(1 + KC), \quad (2.2)$$

где K - *геометрический фактор* - коэффициент, зависящий от геометрии частиц (их формы, размеров). Для сферических частиц K вычисляется по формуле:

$$K = 2,5 \cdot \left(\frac{4}{3} \pi R^3\right), \quad (2.2, a)$$

где R - радиус шара.

Для эллипсоидов K увеличивается и определяется значениями его полуосей и их соотношениями. Если структура частиц изменится (например, при изменении условий течения), то и коэффициент K в (2.2), а следовательно, и вязкость такой суспензии η' также изменится. Подобная суспензия представляет собой неньютоновскую жидкость. Увеличение вязкости всей системы связано с тем, что работа внешней силы при течении суспензий затрачивается не только на преодоление истинной (неньютоновской) вязкости, обусловленной межмолекулярным взаимодействием в жидкости, но и на преодоление взаимодействия между ней и структурными элементами.

Кровь — неньютоновская жидкость. В наибольшей степени это связано с тем, что она обладает внутренней структурой, представляя собой суспензию форменных элементов в растворе - плазме. Плазма - практически ньютоновская жидкость. Поскольку 93 % форменных элементов составляют эритроциты, то при упрощенном рассмотрении *кровь - то суспензия эритроцитов в физиологическом растворе*. Характерным свойством эритроцитов является тенденция к образованию агрегатов. Если нанести мазок крови на предметный столик микроскопа, то можно видеть, как эритроциты "склеиваются" друг с другом, образуя агрегаты, которые получили название монетных столбиков. Условия образования агрегатов различны в крупных и мелких сосудах. Это связано, в первую очередь, с соотношением размеров сосуда, агрегата и эритроцита (характерные размеры: $d_{\text{ЭР}} = 8 \text{ мкм}$, $d_{\text{АГР}} = 10 d_{\text{ЭР}}$).

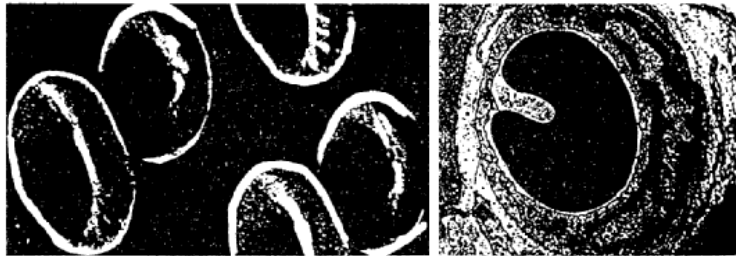
Здесь возможны варианты (рис. 2.1);

1. Крупные сосуды (аорта, артерии):

$$d_{\text{СОС}} > d_{\text{АГР}}, \quad d_{\text{СОС}} \gg d_{\text{ЭРИТР}}.$$



а) агрегаты эритроцитов ("монетные столбики") в крупных сосудах



б) отдельные эритроциты в
мелких артериях, артериолах.

в) деформация эритроцита
в капилляре

Рисунок 2.1- Схематичное изображение структуры эритроцитов в различных отделах сосудистого русла

При этом градиент dV / dZ небольшой, эритроциты собираются в агрегаты в виде монетных столбиков. В этом случае вязкость крови $\eta = 0,005 \text{ Па} \cdot \text{с}$.

2. Мелкие сосуды (мелкие артерии, артериолы):

$$d_{\text{COC}} \approx d_{\text{АГР}}, \quad d_{\text{COC}} = (5 - 20)d_{\text{ЭРИТР}}.$$

В них градиент dV / dZ значительно увеличивается и агрегаты распадаются на отдельные эритроциты, тем самым, уменьшая вязкость системы. Для этих сосудов чем меньше диаметр просвета, тем меньше вязкость крови. В сосудах диаметром около $5 d_{\text{ЭР}}$ вязкость крови составляет примерно $2/3$ вязкости крови в крупных сосудах.

3. Микрососуды (капилляры):

$$d_{\text{COC}} < d_{\text{ЭРИТР}}.$$

В живом сосуде эритроциты легко деформируются, становясь похожими на купол, и проходят, не разрушаясь, через капилляры даже диаметром 3 мкм. В

результате поверхность соприкосновения эритроцитов со стенкой капилляра увеличивается по сравнению с недеформированным эритроцитом, способствуя обменным процессам.

Если предположить, что в случаях 1 и 2 эритроциты не деформируются, то для качественного описания изменения вязкости системы можно применить формулу (2.2), в которой можно учесть различие геометрического фактора для системы из агрегатов ($K_{АГР}$) и для системы отдельных эритроцитов ($K_{ЭР}$): $K_{АГР} \neq K_{ЭР}$, обуславливающее различие вязкости крови в крупных и мелких сосудах.

Для описания процессов в микрососудах формула (2.2) не применима, так как в этом случае не выполняются допущения об однородности среды и твердости частиц.

Таким образом, внутренняя структура крови, а следовательно, и ее вязкость (2.2), оказывается неодинаковой вдоль кровеносного русла в зависимости от условий течения. Кровь является неньютоновской жидкостью. Зависимость силы вязкости от градиента скорости для течения крови по сосудам не подчиняется формуле Ньютона (2.1) и является нелинейной.

Вязкость, характерная для течения крови в крупных сосудах: в норме $\eta_{кр} = (4,2 - 6) \cdot \eta_B$; при анемии $\eta_{ан} = (2 - 3) \cdot \eta_B$; при полицитемии $\eta_{пол} = (15—20) \cdot \eta_B$. Вязкость плазмы $\eta_{пл} \approx 1,2\eta_B$. Вязкость воды $\eta_B = 0,01$ Пуаз (1 Пуаз = 0,1 Па • с)

Как и у любой жидкости, вязкость крови возрастает при снижении температуры. Например, при уменьшении температуры с 37° до 17° вязкость крови возрастает на 10 % .

Режимы течения крови. Режимы течения жидкости разделяют на ламинарное и турбулентное. *Ламинарное течение* - это упорядоченное течение жидкости, при котором она перемещается как бы слоями, параллельными направлению течения (рис. 2.2, а). Для ламинарного течения характерны гладкие квазипа-

параллельные траектории. При ламинарном течении скорость в сечении трубы изменяется по параболическому закону:

$$V = V_0 \left(1 - \frac{Z^2}{R^2}\right),$$

где R — радиус трубы, Z - расстояние от оси, V_0 - осевая (максимальная) скорость течения.

С увеличением скорости движения ламинарное течение переходит в *турбулентное течение*, при котором происходит интенсивное перемешивание между слоями жидкости, в потоке возникают многочисленные вихри различных размеров. Частицы совершают хаотические движения по сложным траекториям. Для турбулентного течения характерно чрезвычайно нерегулярное, беспорядочное изменение скорости со временем в каждой точке потока. Можно ввести понятие об осредненной скорости движения, получающейся в результате усреднения по большим промежуткам времени истинной скорости в каждой точке пространства. При этом существенно изменяются свойства течения, в частности, структура потока, профиль скоростей, закон сопротивления. Профиль осредненной скорости турбулентного течения в трубах отличается от параболического профиля ламинарного течения более быстрым возрастанием скорости у стенок и меньшей кривизной в центральной части течения (рис. 2.2, б). За исключением тонкого слоя около стенки, профиль скорости описывается логарифмическим законом. Режим течения жидкости характеризуется числом Рейнольдса Re . Для течения жидкости в круглой трубе:

$$Re = \frac{2RV\rho}{\eta}, \quad (2.3)$$

где V - скорость течения, средняя по поперечному сечению, R радиус трубы.

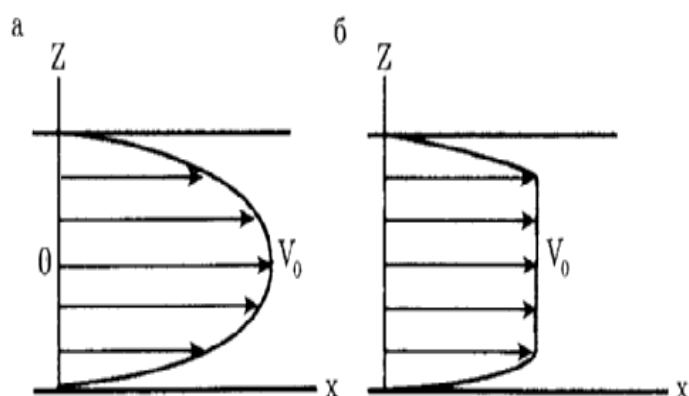


Рисунок 2.2- Профиль осредненных скоростей при ламинарном (а) и турбулентном (б) течениях

Когда значение Re меньше критического $Re_{кр} \approx 2300$, имеет место ламинарное течение жидкости, если $Re > Re_{кр}$, то течение становится турбулентным. Как правило, движение крови по сосудам является ламинарным. Однако в ряде случаев возможно возникновение турбулентности. Турбулентное движение крови в аорте может быть вызвано, прежде всего, турбулентностью кровотока у входа в нее: вихри потока уже изначально существуют, когда кровь выталкивается из желудочка в аорту, что хорошо наблюдается при доплер-кардиографии. У мест разветвления сосудов, а также при возрастании скорости кровотока (например, при мышечной работе) течение может стать турбулентным и в артериях. Турбулентное течение может возникнуть в сосуде в области его локального сужения, например, при образовании тромба.

Турбулентное течение связано с дополнительной затратой энергии при движении жидкости, поэтому в кровеносной системе это может привести к дополнительной нагрузке на сердце. Шум, возникающий при турбулентном течении крови, может быть использован для диагностики заболеваний. При поражении клапанов сердца возникают так называемые сердечные шумы, вызванные турбулентным движением крови.

2.2 Основные законы гемодинамики

Гемодинамика - один из разделов биомеханики, изучающий законы движения крови по кровеносным сосудам. Задача гемодинамики - установить взаимосвязь между основными гемодинамическими показателями, а также их зависимость от физических параметров крови и кровеносных сосудов.

К основным гемодинамическим показателям относятся давление и скорость кровотока.

Давление - это сила, действующая со стороны крови на сосуды, приходящаяся на единицу площади : $P = F / S$. Различают объемную и линейную скорости кровотока. *Объемной скоростью* Q называют величину, численно равную объему жидкости, перетекающему в единицу времени через данное сечение трубы:

$$Q = \frac{V}{t} ,$$

единица измерения ($\text{м}^3 / \text{с}$).

Линейная скорость представляет путь, проходимый частицами крови в единицу времени:

$$V = l / t,$$

единица измерения ($\text{м} / \text{с}$). Поскольку линейная скорость неодинакова по сечению трубы, то в дальнейшем речь будет идти только о линейной скорости, средней по сечению.

Линейная и объемная скорости связаны простым соотношением $Q = VS$, где S - площадь поперечного сечения потока жидкости.

Так как жидкость несжимаема (то есть плотность ее всюду одинакова), то через любое сечение трубы и в единицу времени протекают одинаковые объемы жидкости:

$$Q = VS = \text{const.} \quad (2.4)$$

Это называется условием неразрывности струи. Оно вытекает из закона сохранения массы для несжимаемой жидкости. Уравнение неразрывности струи относится в равной мере к движению всякой жидкости, в том числе и вязкой. При описании физических законов течения крови по сосудам вводится допущение, что количество циркулирующей крови в организме постоянно. Отсюда следует, что объемная скорость кровотока в любом сечении сосудистой системы также постоянна: $Q = \text{const}$.

В реальных жидкостях (вязких) по мере движения их по трубе потенциальная энергия расходуется на работу по преодолению внутреннего трения, поэтому давление жидкости вдоль трубы падает. Для стационарного ламинарного течения реальной жидкости в цилиндрической трубе постоянного сечения справедлива **формула (закон) Гагена—Пуазейля**:

$$Q = \frac{\pi R^4}{8\eta} \cdot \frac{\Delta P}{l}, \quad (2.5)$$

где $\Delta P = P_1 - P_2$ — падение давления, то есть разность давлений у входа в трубу P_1 и на выходе из нее P_2 на расстоянии l (рис. 2.3). Данная закономерность была эмпирически установлена учеными Гагеном (1839 г.) и Пуазейлем (1840 г.) независимо друг от друга и часто носит название **закон Пуазейля**.

Величина

$$W = \frac{8\eta l}{\pi R^4} \quad (2.6)$$

называется гидравлическим сопротивлением сосуда. Выражение (2.5) можно представить как

$$\Delta P = QW \quad (2.5, a)$$

Из закона Пуазейля (2.5) следует, что падение давления крови в сосудах зависит от объемной скорости кровотока и в сильной степени от радиуса сосуда. Так, уменьшение радиуса на 20 % приводит к увеличению падения давления более чем в 2 раза. Даже небольшие изменения просветов кровеносных сосудов сильно сказываются на падении давления. Не случайно основные фармакологические средства нормализации давления направлены прежде всего на изменение просвета сосудов.

Границы применимости закона Пуазейля: 1) ламинарное течение; 2) гомогенная жидкость; 3) прямые жесткие трубки; 4) удаленное расстояние от источников возмущений (от входа, изгибов, сужений).

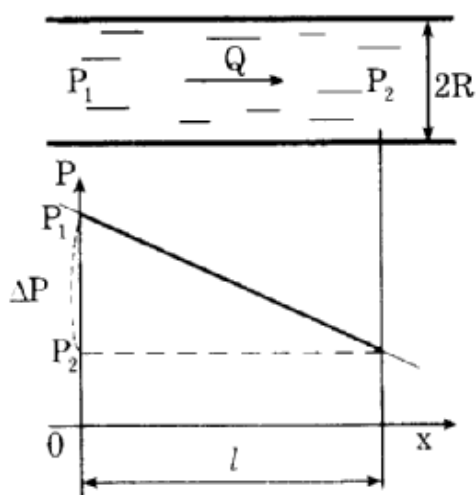


Рисунок 3.3- Падение давления при течении жидкости по трубке

Рассмотрим гемодинамические показатели в разных частях сосудистой системы.

Гидравлическое сопротивление.

Гидравлическое сопротивление w в значительной степени зависит от радиуса сосуда (2.6). Отношения радиусов для различных участков сосудистого русла:

$$R_{АОРТ} : R_{АР} : R_{КАП} = 3000 : 500 : 1.$$

Поскольку гидравлическое сопротивление в сильной степени зависит от радиуса сосуда $W \sim \frac{1}{R^4}$, то можно записать соотношение:

$$W_{КАП} > W_{АР} > W_{АОРТ}.$$

Линейная скорость кровотока.

Рассмотрим закон неразрывности (2.4). Площадь суммарного просвета всех капилляров в 500 - 600 раз больше поперечного сечения аорты. Это означает, что $V_{КАП} \approx 1/500 V_{АОРТ}$. Именно в капиллярной сети при медленной скорости движения происходит обмен веществ между кровью и тканями.

На рис. 2.4 приведена кривая распределения линейных скоростей вдоль сосудистой системы.

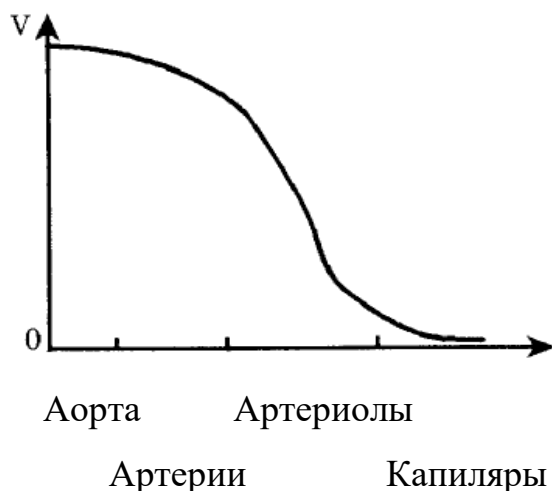


Рисунок 2.4- Линейная скорость в различных участках сосудистого русла

Распределение среднего давления.

При сокращении сердца давление крови в аорте испытывает колебания. Сейчас будет речь идти о среднем давлении за период. Среднее давление может быть оценено по формуле

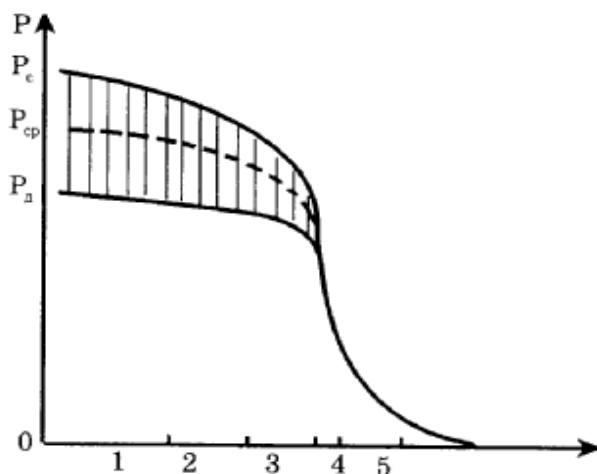
$$P_{CP} \approx P_D + \frac{P_C - P_D}{3}$$

Падение среднего давления крови вдоль сосудов может быть описано законом Пуазейля (2.5, а). Сердце выбрасывает кровь под средним давлением P_{OCP} . По мере продвижения крови по сосудам среднее давление падает. Поскольку $Q = \text{const}$, а $W_{КАП} > W_{АРТ} > W_{АОРТ}$, то для средних значений давлений:

$$\Delta P_{КАП} > \Delta P_{АРТ} > \Delta P_{АОРТ}.$$

В крупных сосудах среднее давление падает всего на 15 %, а в мелких на 85 %. Это означает, что большая часть энергии, затрачиваемой левым желудочком сердца на изгнание крови, расходуется на ее течение по мелким сосудам.

Распределение давления (превышение над атмосферным) в различных отделах сосудистого русла представлено на рис.2.5. Отрицательное значение давления означает, что оно несколько ниже атмосферного.



1 - давление в аорте, 2 - в крупных артериях, 3 - в мелких артериях,
4 - в артериолах, 5 - в капиллярах

Рисунок 2.5- Распределение давления (превышение над атмосферным) в различных участках сосудистого русла (штриховкой обозначена область колебания давления, пунктиром - среднее давление);

2.3 Биофизические функции элементов сердечно-сосудистой системы

В 1628 г. английский врач В. Гарвей предложил модель сосудистой системы, где сердце служило насосом, прокачивающим кровь по сосудам. Он подсчитал, что масса крови, выбрасываемой сердцем в артерии в течение нескольких часов, значительно превышает массу человеческого тела. Отсюда Гарвей сделал вывод, что в сердце, играющее роль гидравлического насоса, многократно поступает одна и та же кровь.

Схематично сердечно-сосудистую систему можно представить следующим образом (рис. 2.6).

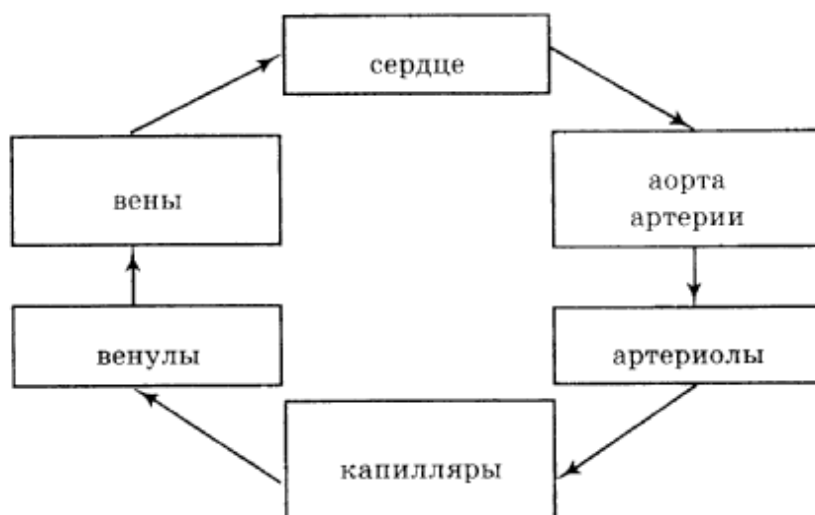


Рисунок 2.6- Схематичное изображение сердечно-сосудистой системы

Рассмотрим кратко физическую функцию каждого элемента системы.

Основная функция сердечно-сосудистой системы — обеспечение непрерывного движения крови по капиллярам, где происходит обмен веществ между кровью и тканями. Артериолы резистивные сосуды. Легко изменяя свой просвет, они регулируют гемодинамические показатели кровотока в капиллярах. Артериолы - "краны" сердечно-сосудистой системы.

Сердечно-сосудистая система замкнута, поэтому для обеспечения течения крови в ней должен быть периодически действующий насос. Эту роль выполняет сердце. Периодическое поступление крови из сердца превращается в постоянное поступление ее в мелкие сосуды. С помощью крупных сосудов часть крови, поступающей из сердца во время систолы, резервируется в крупных сосудах благодаря их эластичности, а затем во время диастолы выталкивается в мелкие сосуды. Крупные сосуды являются согласующим элементом между сердцем и мелкими сосудами. При этом аорта и артерии выполняют роль проводников, позволяя подводить кровь к различным частям тела. По венам кровь возвращается в сердце.

Активная деятельность сердца вызывает сложное пространственно-временное распределение гемодинамических параметров в сердечно-сосудистой системе.

В системе одновременно протекают разнородные процессы, взаимосвязанные друг с другом: *поступление крови* из левого желудочка сердца в аорту и кровоток по сосудам; *изменение давления* крови и механических напряжений в стенках сосуда; *изменение объема* и формы элементов сердечно-сосудистой системы. Точно решить задачу поведения кровотока в такой системе весьма затруднительно. Упрощая систему при моделировании, можно описать отдельные аспекты гемодинамических процессов.

2.4 Кинетика кровотока в эластичных сосудах.

Пульсовая волна. Модель Франка

Одним из важных гемодинамических процессов является распространение пульсовой волны.

Если регистрировать деформации стенки артерии в двух разноудаленных от сердца точках, то окажется, что деформация сосуда дойдет до более удаленной точки позже, то есть по сосуду распространяется волна пульсовых колебаний

объема сосуда, давления и скорости кровотока, однозначно связанных друг с другом. Это так называемая пульсовая волна.

Пульсовая волна - процесс распространения изменения объема вдоль эластичного сосуда в результате одновременного изменения в нем давления и массы жидкости.

На рис. 2.7, а приведены изменения объема сосуда для нескольких последовательных моментов времени.

Рассмотрим характеристики пульсовой волны. Амплитудой пульсовой волны $P_0(x)$ (пульсовое давление) будем называть разность между максимальным и минимальным значениями давлений в данной точке сосуда. В начале аорты амплитуда волны $P_{0,MAX}$ равна разности систолического P_C и диастолического P_D давлений: $P_{0,MAX} = P_C - P_D$ (рис. 2.7 б). Заштрихованная область - диапазон изменения давления в крупных сосудах в связи с распространением в них пульсовой волны. Затухание амплитуды пульсовой волны при ее распространении вдоль сосудов можно представить зависимостью:

$$P_0(x) = P_{0,MAX} \cdot e^{-\beta x}$$

где β - коэффициент затухания, увеличивающийся с уменьшением радиуса.

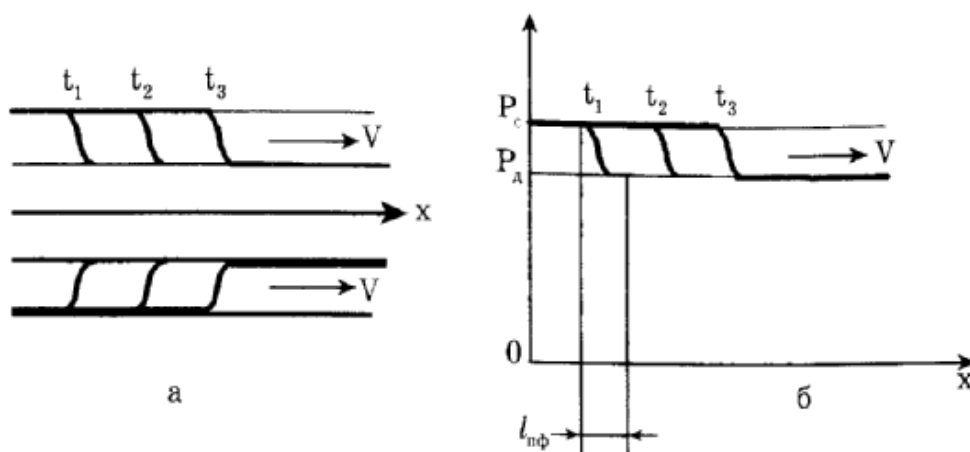


Рисунок 2.7- Схематичное изображение распространения переднего фронта пульсовой волны вдоль крупного сосуда (x) для нескольких

моментов времени ($t_1 < t_2 < t_3$): увеличение объема (а) и соответствующее повышение давления крови (б); $l_{пф}$ - характерное расстояние переднего фронта (передний фронт короче, чем задний), V - скорость волны

Скорость распространения пульсовой волны зависит от свойств сосуда и крови:

$$V_{п} = \sqrt{\frac{Eh}{2r\rho}}, \quad (2.8)$$

где E - модуль Юнга материала стенки сосуда, h - ее толщина, r - радиус просвета, ρ - плотность крови.

(Эта формула была выведена впервые знаменитым английским ученым Т. Юнгом, в честь которого назван модуль упругости материалов. При этом он был автором классических работ по теории кровообращения. Всю жизнь он совмещал две профессии - врача и физика.)

Скорость распространения пульсовой волны, измеренная экспериментально, составляет $V_{п} = 6 - 8$ м / с, что в 20 - 30 раз больше, чем скорость движения частиц крови $V_{кр} = 0,3 - 0,5$ м/с. За время изгнания крови из желудочков (время систолы) $t_c = 0,3$ с пульсовая волна успевает распространиться на расстояние

$$L_{п} = V_{п} \cdot t_c \approx 2\text{м},$$

то есть охватить все крупные сосуды - аорту и артерии. Экспериментальное определение скорости пульсовой волны лежит в основе диагностики состояния сосудов. С возрастом величина E увеличивается в 2 - 3 раза, а следовательно, возрастает и скорость пульсовой волны.

Наряду с пульсовой волной в системе «сосуд-кровь» могут распространяться и звуковые волны, скорость которых очень велика по сравнению со скоростью

движения частиц крови и скоростью пульсовой волны. Таким образом, в системе сосуд-кровь можно выделить три основных процесса движения:

- 1) перемещение частиц крови ($V_{кр} \approx 0,5 \text{ м/с}$);
- 2) распространение пульсовой волны ($V_{п} = 10 \text{ м/с}$);
- 3) распространение звуковых волн ($V_{зв} = 1500 \text{ м/с}$).

В 1899 г. немецкий физиолог О. Франк теоретически развил идею о том, что артерии "запасают" кровь во время систолы и выталкивают ее в мелкие сосуды во время диастолы.

Поставим цель: рассчитать изменение гемодинамических показателей (например, давления) во времени в некоторой точке x крупного сосуда (произвольность выбора точки обусловлена малостью коэффициента затухания пульсовой волны вдоль крупных сосудов).

На рис. 9.8 схематично показаны экспериментальные данные изменения давления P в полости левого желудочка и в аорте, а также объемная скорость Q_c поступления крови из сердца в аорту. Видно, что P и Q_c нелинейно изменяются во времени.

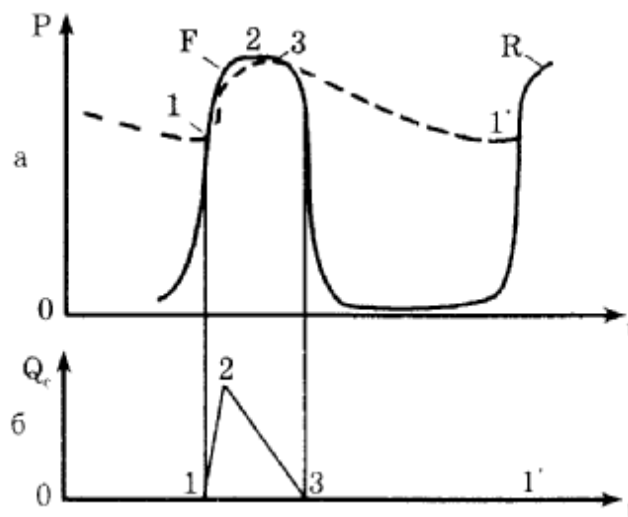


Рисунок 2.8- Изменение гемодинамических показателей при сокращении сердца: а - давление крови в аорте (штриховая линия) и давление в левом желу-

дочке сердца (сплошная); \bar{b} - объемная скорость Q поступления крови в аорту во время систолы.

Кривые F соответствуют первому сокращению, R - повторение процесса; точки 1 и 1' соответствуют моментам открытия аортального клапана, точка 3 его закрытию, точка 2 - момент времени, когда Q_c достигает максимального значения

Для удобства рассмотрения выделим две фазы кровотока в системе "левый желудочек сердца - крупные сосуды - мелкие сосуды" (рис. 2.8, 2.9):

1-я фаза - фаза притока крови в аорту из сердца с момента открытия аортального клапана до его закрытия (рис. 2.8, т. $1 \rightarrow 2 \rightarrow 3$). Во время поступления крови из сердца стенки крупных сосудов растягиваются благодаря их эластичности, часть крови резервируется в крупных сосудах, а часть проходит в мелкие сосуды (рис. 2.9, а).

2-я фаза - фаза изгнания крови из крупных сосудов в мелкие после закрытия аортального клапана (рис. 2.8, т. $3 \rightarrow 1'$). Во время этой фазы стенки крупных сосудов за счет упругости возвращаются в исходное положение, проталкивая кровь в микрососуды. В это время в левый желудочек поступает кровь из левого предсердия (рис. 2.9, б).

В модели Франка сделаны следующие допущения.

1. Все крупные сосуды объединены в один резервуар с эластичными стенками, объем которого пропорционален давлению. Они (а следовательно, и резервуар) обладают высокой эластичностью; гидравлическим сопротивлением резервуара пренебрегают.

2. Система микрососудов представлена как жесткая трубка. Гидравлическое сопротивление жесткой трубки велико; эластичностью мелких сосудов пренебрегают.

3. Эластичность и сопротивление для каждой группы сосудов постоянны во времени и в пространстве.

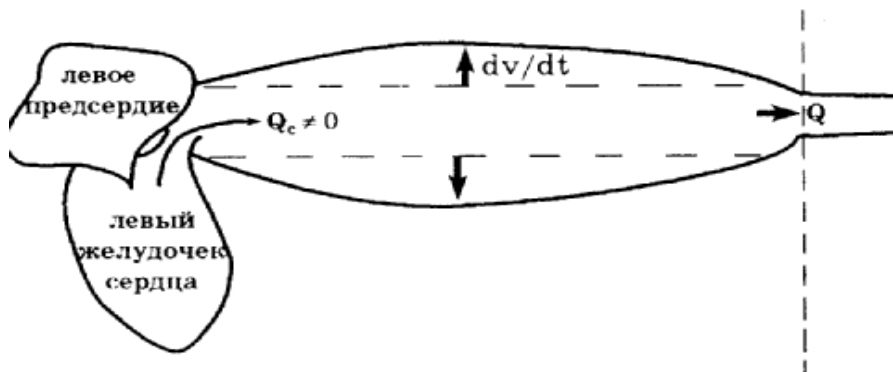
4. Не рассматриваются переходные процессы установления движения крови.

5. Существует "внешний механизм" закрытия и открытия аортального клапана, определяемый активной деятельностью сердца.

Эластичный резервуар | Жесткая трубка (крупные сосуды) (микрососуды)

а. 1 фаза. Аортальный клапан открыт. $Q_c \neq 0$

$$\begin{array}{ll} C \neq 0 & C=0 \\ W=0 & W \neq 0 \end{array}$$



б. 2 фаза. Аортальный клапан закрыт, $Q_c = 0$

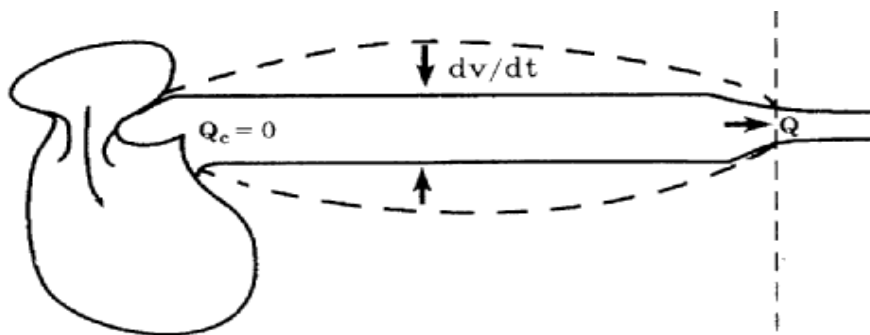


Рисунок 2.9- Схематичное изображение кровотока в крупных и микрососудах при открытом (а) и закрытом (б) аортальном клапане

Составим систему уравнений, описывающих процесс. Скорость изменения объема резервуара dv / dt равняется разности скоростей притока в него крови из сердца Q_c и оттока в систему микрососудов Q :

$$\frac{dv}{dt} = Q_c - Q, \quad (2.9)$$

где $Q_c(t)$ - объемная скорость поступления крови из сердца (рис. 9.8, б), $Q(t)$ - объемная скорость кровотока в начале мелких сосудов, dV — изменение объема крупных сосудов.

Предполагаем, что изменение объема резервуара линейно зависит от изменения давления крови в нем dP ,

$$dv = CdP, \quad (2.10)$$

где C - эластичность - коэффициент пропорциональности между давлением и объемом, $C \sim 1/E$

Применяя для течения крови по жесткой трубке закон Пуазейля, получим, что

$$Q = \frac{P - P_{\text{кон}}}{W}, \quad (2.11)$$

где $P(t)$ - давление в крупных сосудах (в том числе на входе в мелкие), $P_{\text{кон}}$ - давление на выходе из жесткой трубки, W гидравлическое сопротивление мелких сосудов. Во всех уравнениях под P подразумевается избыточное давление (разность между реальным давлением и атмосферным).

Систему уравнений (2.9, 2.10, 2.11) можно решить относительно $P(t)$, $Q(t)$ или $v(t)$. Решим систему относительно $P(t)$.

С учетом 2.9, 2.10, 2.11 получим уравнение

$$\frac{dP}{dt} + \frac{P}{WC} = \frac{Q_c}{C} + \frac{P_{\text{кон}}}{WC}, \quad (2.12)$$

Это неоднородное линейное дифференциальное уравнение, решение которого определяется видом функции $Q_c(t)$.

Из теории дифференциальных уравнений известно, что для произвольной функции $Q_C(t)$ решением данного уравнения будет общий интеграл:

$$P(t) = e^{-\frac{t}{WC}} \left[\frac{1}{C} \int \left(Q_C + \frac{P_{KOH}}{W} \right) \cdot e^{\frac{1}{WC}} dt + K \right], \quad (2.13)$$

где константа K находится исходя из начальных условий.

На рис. 2.10, *а* представлен график функции $P(t)$, полученный на основе расчетов давления по формуле (2.13) для $Q_C(t)$ в виде параболы (рис. 2.10, *б*):

$$Q_C(t) = -at^2 + bt,$$

$$a = \frac{Q_{MAX}}{t_0^2}, \quad b = \frac{2Q_{MAX}}{t_0}, \quad (2.14)$$

где Q_{MAX} - максимальное значение кровотока, поступающего из сердца, время t_0 равно половине длительности первой фазы ($t_0 = \frac{t_1}{2}$).

Расчетная зависимость $P(t)$, представленная на рис. 2.10, близка к наблюдаемой в действительности (рис. 2.8, *а*), $P_{KOH} = 0$.

Представленная модель позволяет рассчитать $P(t)$ и для любой аппроксимации реальной функции $Q_C(t)$.

Модель Франка для 2-й фазы

Простое аналитическое решение получается для 2-й фазы. Рассмотрим модель Франка для 2-й фазы. Вторая фаза начинается с момента закрытия аортального клапана (т.3 на рис. 2.8. *б*) Именно этот момент будем считать начальным для 2-й фазы. Модель Франка позволяет аналитически найти зависимость падения давления $P(t)$ в крупном сосуде после закрытия аортального клапана.

Поскольку кровь уже не поступает из сердца, то $Q_C = 0$. Тогда уравнение (2.9) превращается в:

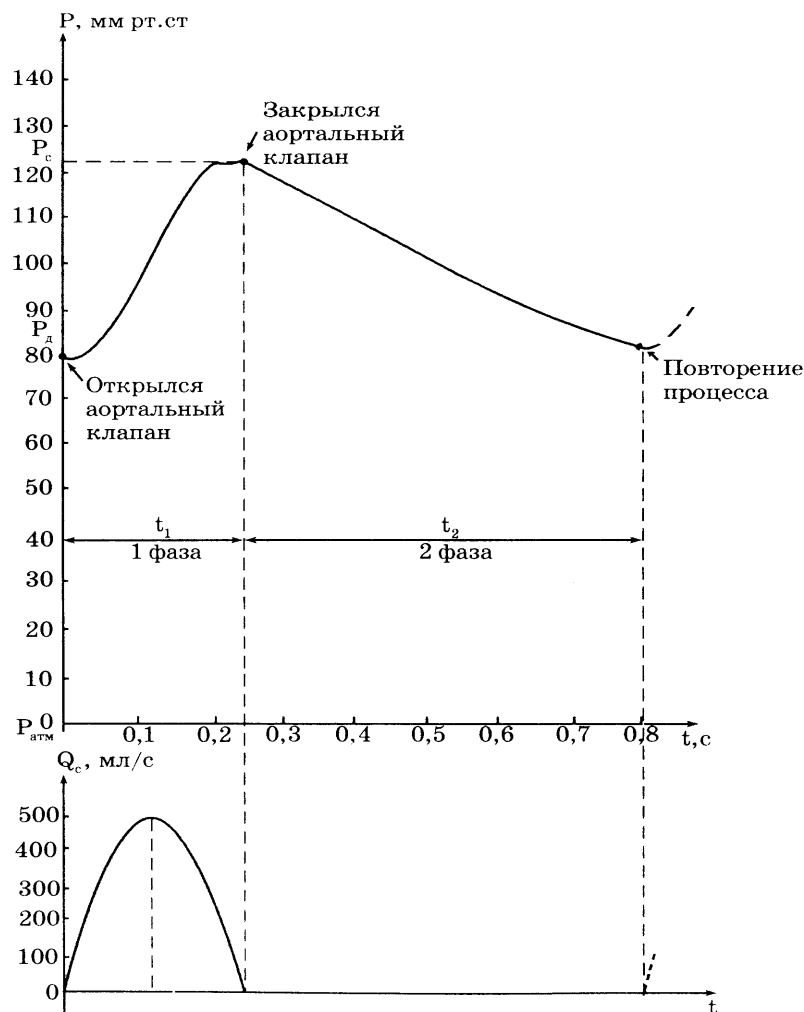


Рисунок 2.10- Изменение гемодинамических величин.

Расчетная зависимость давления крови $P(t)$ в аорте (а) для параболического изменения $Q_C(t)$ в 1-й фазе (б). Параметры: $Q_{MAX} = 500$ мл / с, $W = 1$ мм рт.ст. • с /мл, $C = 1,2$ мл /мм рт.ст., $t_1 = 0,24$ с; $t_2 = 0,56$ с; $P(t = 0) = P_d = 80$ мм рт.ст., $P_{KOH} = 0$.

$$- Qdt = dv. \quad (2.15)$$

Знак минус отражает уменьшение объема крупного сосуда с течением времени.

С учетом (2.10),

$$Q = -C \frac{dP}{dt}.$$

С учетом (9.11), полагая, что $P_{\text{кон}} = 0$ (давление после капилляров намного меньше, чем давление в артериях), получаем дифференциальное уравнение:

$$-C \frac{dP}{dt} = \frac{P}{W}. \quad (2.16)$$

Начальное условие: при $t = 0$ (соответствует закрытию клапана) считаем давление $P = P_c$. (В данной модели не учитываем различие давлений в т. 2 и 3, считая давление в т. 3 равным систолическому). В результате получаем закон изменения давления в крупных сосудах с момента закрытия аортального клапана:

$$P(t) = P_c \cdot e^{-t/WC} \quad (2.17)$$

На рис. 2.11 приведена зависимость спада давления в крупных сосудах после закрытия аортального клапана (во время диастолы).

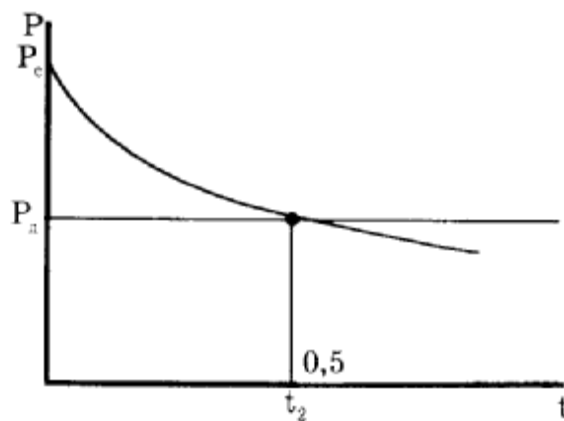


Рисунок 2.11- Зависимость давления крови от времени в крупном сосуде после закрытия аортального клапана

Через некоторое время (t_2) давление упадет до диастолического:

$$P_d = P_c \cdot e^{-t_2 / WC},$$

после чего открывается клапан, тем самым заканчивается фаза 2 и начинается опять фаза 1.

Зависимость (2.17) хорошо описывает экспериментальную зависимость $P(t)$ в аорте, приведенную на рис. 2.8, авт. 3 \rightarrow 1'.

2.5 Динамика движения крови в капиллярах.

Фильтрационно-реабсорбционные процессы

Сердечно-сосудистая система предназначена для доставки обогащенной кислородом крови к тканям организма. Непосредственный обмен веществ между кровью и тканями осуществляется через стенки капилляров. Особенностью кровотока в капиллярах является частичное изменение состава и объема движущейся жидкости. В регуляции капиллярного кровотока участвует совокупность сосудов от артериол до венул - микроциркуляторное русло, представляющее собой общую функциональную единицу. Транскапиллярный обмен определяется прежде всего гемодинамическими параметрами кровотока и ультраструктурой капиллярной стенки.

Регуляция давления и скорости кровотока на входе в капилляр осуществляется за счет сужения или расширения артериол, предшествующих капиллярной сети.

Различные органы имеют разную ультраструктуру капилляров. Диаметр пор в капиллярной стенке достигает 100 нм. Проницаемость изменяется вдоль капилляра, возрастая от артериального конца к венозному.

Нарушения гемодинамических показателей сосудистой системы и ультраструктуры капиллярной стенки неизбежно приводят к нарушению обмена веществ.

Различают два основных механизма переноса веществ: транскапиллярный диффузионный обмен молекулами, обусловленный различием концентраций этих молекул по разные стороны стенки сосудов и фильтрационно-реабсорбционный механизм - движение вместе с жидкостью через поры в капиллярной стенке под действием градиента давления. Результирующие скорости переноса вещества тем и другим механизмом связаны между собой, поскольку градиенты давлений и концентраций связаны через осмотические эффекты.

Рассмотрим подробнее обмен путем фильтрации.

Фильтрация и реабсорбция жидкости в капилляре. При фильтрационно-реабсорбционных процессах вода и растворенные в ней соли проходят через стенку капилляра благодаря неоднородности ее структуры. Направление и скорость движения воды через различные поры в капиллярной стенке определяются гидростатическим и онкотическим давлениями в плазме и в межклеточной жидкости:

$$q = f \cdot ((P_{ГК} - P_{ГТ}) - (P_{ОК} - P_{ОТ})), \quad (2.18)$$

где q - объемная скорость движения воды через капиллярную стенку (приходящаяся на единицу длины капилляра), $P_{ГК}$ - гидростатическое давление в капилляре, $P_{ГТ}$ - гидростатическое давление в тканевой жидкости, $P_{ОТ}$ - онкотическое давление тканевой жидкости, $P_{ОК}$ - онкотическое давление плазмы в капилляре.

Коэффициент фильтрации (коэффициент проницаемости) f определяется вязкостью фильтрующейся жидкости, размерами пор и их количеством. фильтрации

Под действием $P_{ГК}$, $P_{ОТ}$ жидкость стремится выйти из капилляра в ткани (фильтрация), а под действием $P_{ГТ}$, $P_{ОК}$ - возвратиться обратно в капилляр (реабсорбция). Если знак q положительный, то происходит фильтрация, если от-

рицательный, то имеет место реабсорбция. При нормальных условиях давление в начале капилляра (в артериальном конце) $P_A = 30 - 35$ мм рт. ст., а в конце его (в венозном конце) $P_B = 13 - 17$ мм рт. ст. Гидростатическое давление в межклеточной жидкости обычно не более $P = 3$ мм рт. ст.

В связи с тем, что стенки капилляров свободно пропускают небольшие молекулы, концентрация этих молекул и создаваемые ими осмотические давления в плазме и в межклеточной жидкости примерно одинаковы. Что же касается белков плазмы, то их крупные молекулы лишь с большим трудом проходят через стенки капилляров, в результате выравнивания концентраций белков за счет диффузионных процессов не происходит. Между плазмой и межклеточной жидкостью создается градиент концентрации белков, а следовательно, и градиент коллоидно-осмотического (онкотического) давления. Онкотическое давление плазмы $P_{OK} = 25$ мм рт. ст., а онкотическое давление в ткани $P_{OT} = 5$ мм рт. ст.

Градиент гидростатического давления вдоль капилляра при нормальных физиологических условиях приводит к тому, что обычно фильтрация происходит в артериальном конце, а реабсорбция - в венозном конце капилляра (рис. 2.12).

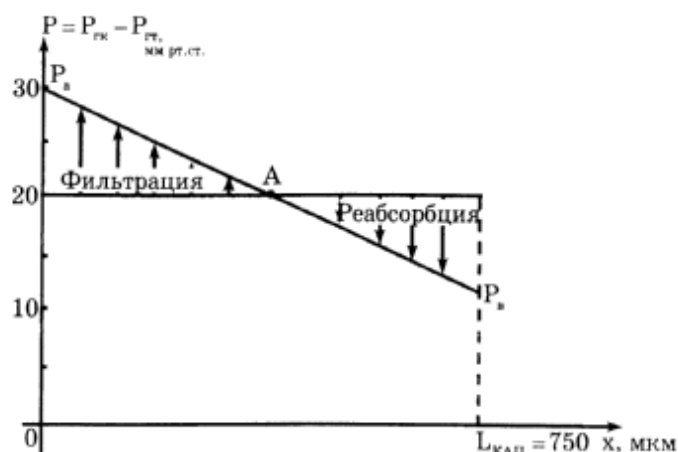


Рисунок 2.12- Схема обмена жидкостью между кровеносным капилляром и межклеточным пространством в скелетной мышце

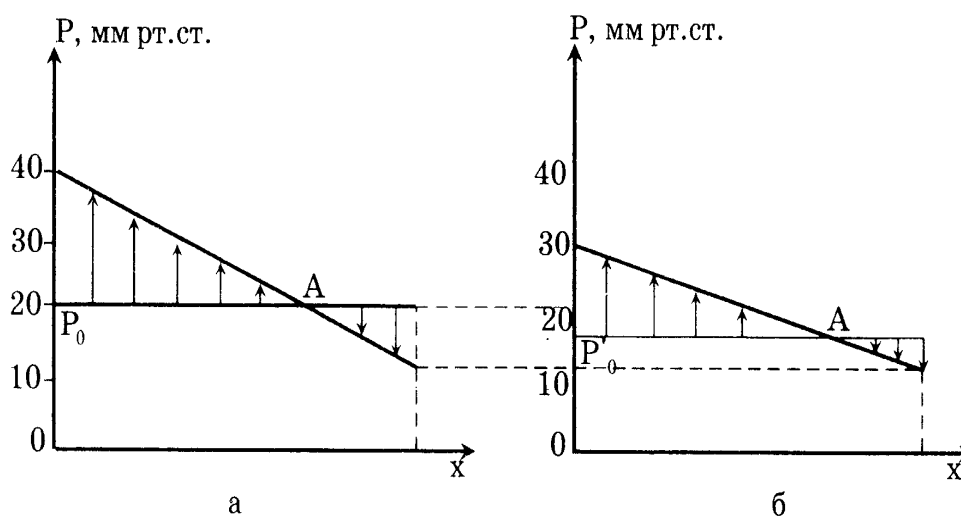
Между объемами жидкости, фильтрующейся в артериальном конце и реабсорбирующейся в венозном конце, в норме существует динамическое равновесие - фильтрационно-реабсорбционное равновесие. Примерно 10 % объема жидкости, поступающего в интерстициальное пространство, остается там и затем возвращается назад в сосуды с помощью лимфатической системы. Из рис. 2.12 видно, что существует определенная точка "А" на графике, в которой отсутствуют и фильтрация, и реабсорбция, - это точка равновесия. При изменении любого из факторов, определяющих фильтрационно-реабсорбционное равновесие, оно нарушается.

Одним из патологических проявлений, связанных с нарушением фильтрационно-реабсорбционного равновесия, является возникновение отеков. Отек - скопление избыточного количества жидкости в тканях организма в результате нарушения соотношения между притоком и оттоком тканевой жидкости. Он возникает, если слишком много жидкости фильтруется из капилляров в ткань по сравнению с ее реабсорбцией или если есть нарушения в лимфатической системе, препятствующие нормальному возвращению жидкости в сосуды.

Можно выделить следующие главные факторы, приводящие к избыточному выходу жидкости в межклеточное пространство:

а) *увеличенное капиллярное давление на артериальном конце капилляра, P_a* (рис. 2.13а). Оно возникает из-за уменьшения сопротивления артериол за счет их расширения, например, при сильном нагреве тела, при приеме сосудорасширяющих лекарств.

б) *уменьшенная концентрация белков в плазме*, приводящая к уменьшению онкотического давления, P_0 (рис. 2.13, б). Уменьшение концентрации белков в плазме происходит, например, при нефрозе - заболевании почек, характеризующемся преимущественным поражением почечных канальцев. При этом потеря белков в плазме крови связана с выделением большого их количества с мочой. Другой причиной уменьшения концентрации может быть недостаточное производство белков при заболеваниях печени или при плохом питании.



а - повышенное капиллярное давление, P_a ;

б - пониженное онкотическое давление, P_0

Рисунок 2.13- Нарушение фильтрационно-реабсорбционного равновесия при некоторых патологиях, приводящих к отекам:

Поскольку альбумин составляет самую большую фракцию белков плазмы, то сдвиги в содержании альбумина особенно сильно влияют на онкотическое давление. Снижение концентрации альбумина в плазме часто приводит к задержке воды и межклеточном пространстве (интерстициальный отек). В связи с этим искусственные кровезаменители, как правило, должны обладать тем же онкотическим давлением, что и плазма. В качестве коллоидов в таких растворах часто используют полисахариды и полипептиды (желатин), так как получение в чистом виде белков плазмы крови человека очень дорогостоящая процедура.

в), *повышенная проницаемость капилляров* может быть обусловлена рядом веществ, например, выделяющихся при аллергических реакциях, воспалениях, инфекции, ожогах, действии радиации и др.

Часто отек является результатом совместного проявления различных эффектов. Когда повреждается структура стенки капилляра, например, при ожогах, белки плазмы диффундируют из капилляра в тканевую жидкость через боль-

шие поры за счет градиента концентрации. Это приводит к уменьшению онкотического давления в плазме и к увеличению его в межклеточной жидкости, а тем самым к уменьшению скорости реабсорбции, и, следовательно, к отеку. В этом случае результирующее онкотическое давление будет зависеть и от радиуса пор $P_0(r)$.

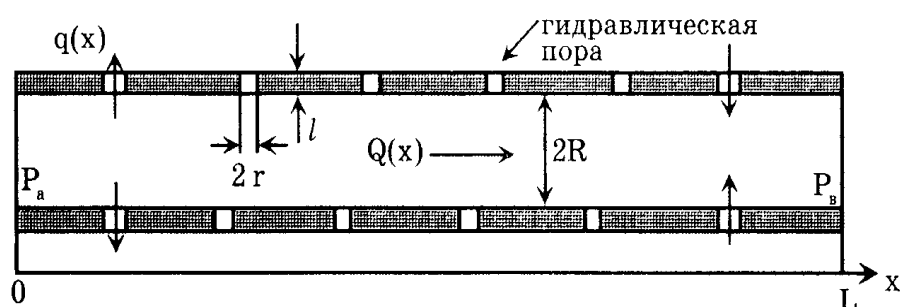
Математическая модель кровотока при фильтрационно-реабсорбционных процессах. Зависимость $P_{ГК}(x)$ можно считать линейной, как на рис. 2.12, только при предположении, что объемная скорость течения жидкости по капилляру ("продольное" течение) во много раз превышает скорость транкапиллярного течения ("поперечное" течение). Это условие выполняется при нормальных физиологических условиях, когда действительно только 0,5 % общего объема плазмы крови подвергается фильтрации.

В общем же случае функции $P(x)$, $Q(x)$ и $q(x)$, завися друг от друга, являются нелинейными. Действительно, вытекание жидкости со скоростью q уменьшает Q , а возвращение ее, наоборот, увеличивает Q . В результате изменения Q при течении плазмы вдоль капилляра не остается постоянным и градиент гидростатического давления $\text{grad } P_{ГК}(x)$, следовательно, $P_{ГК}(x)$ - нелинейная функция. Поскольку гидростатическое давление определяет в свою очередь q , то и зависимости $q(x)$ и $Q(x)$ - нелинейные функции. Систему "капилляр - ткань" необходимо рассматривать как нелинейную систему со взаимно-обратными связями.

Для того чтобы найти функцию $P(x)$, $Q(x)$ и $q(x)$, составим следующую систему уравнений. Рассмотрим два одновременно протекающих процесса в распределенной системе: движение жидкости вдоль капилляра и поперек через поры в его стенке (рис. 2.14).

При этом капилляр рассматриваем как жесткую трубку с гидравлическими порами в ее стенке. (Понятие «пора» в биофизике часто применяется для обозначения неоднородности внутренней микроструктуры объекта, через которую может осуществляться транспорт веществ.) В данной главе мы термином «гид-

равлическая пора» объединяем неоднородности в капиллярной стенке, диаметром, как правило, больше 5 нм, через которые может двигаться жидкость в результате градиента давления.) Допустим, по такой трубке течет вода с растворенными в ней солями, кроме этого, в ней имеются молекулы белка, размеры которых настолько большие, что они не могут проходить через поры в трубке. Будем считать, что пульсации кровотока в микрососудах отсутствуют.



(r - радиус гидравлической поры в капилляре, R - радиус капилляра, L - его длина, l - толщина стенки, P_A - давление на артериальном конце, P_B - давление на венозном)

Рисунок 2.14- Модель капилляра

Скорость течения воды через поры $q \, dx$ равна уменьшению скорости ее течения по капилляру на длине dx :

$$dQ = -q \, dx, \quad (2.19)$$

где q [$\text{м}^3 / \text{с} \cdot \text{м}$] - объемная скорость течения жидкости через все поры на поверхности капилляра единичной длины, Q [$\text{м}^3 / \text{с}$] - объемная скорость течения жидкости вдоль капилляра.

Допустим, что основным уравнением, связывающим гемодинамические величины, является закон Пуазейля.

Для "продольного" течения по капилляру

$$Q = -\frac{1}{W} \cdot \frac{dP}{dx}, \quad (2.20)$$

Величина $P(x) = P_{ГК}(x) - P_{ГТ}$ - результирующее гидростатическое давление.

Удельное гидравлическое сопротивление капилляра (единичной длины)

$$W = \frac{8\eta}{\pi R^4},$$

где R - радиус просвета капилляра, η - коэффициент вязкости жидкости, которую мы будем считать ньютоновской.

Для "поперечного" течения через поры в стенке капилляра

$$q = \frac{P - P_0}{W},$$

где результирующее онкотическое давление $P_0 = P_{ОК} - P_{ОТ}$. Величина

$$w = \frac{8\eta l}{\pi r^4 \cdot N \cdot 2\pi R} = \frac{4\eta l}{\pi^2 r^4 \cdot R \cdot N}$$

представляет собой гидравлическое сопротивление всех пор на поверхности капилляра единичной длины, здесь N - количество пор на 1 м² поверхности капилляра, r - радиус поры, l - ее длина (толщина стенки капилляра). Считаем, что размеры и плотность распределения пор одинаковы вдоль капилляра. Обозначая

$$\lambda = \sqrt{\frac{w}{W}} = \sqrt{\frac{R^3 \cdot l}{2\pi r^4 \cdot N}}$$

и принимая во внимание уравнения (2.19) - (2.21), получим дифференциальное уравнение второго порядка:

$$\frac{d^2 P}{dx^2} - \frac{P}{\lambda^2} = -\frac{P_0}{\lambda^2} \quad (2.22)$$

Граничными условиями для данного уравнения примем величины гидростатического давления на артериальном ($x = 0$) и венозном ($x = L$) концах капилляра:

$$P(x = 0) = P_A,$$

$$P(x = L) = P_B.$$

Решение уравнения (2.22):

$$P = A \cdot e^{\frac{x}{\lambda}} + B \cdot e^{-\frac{x}{\lambda}} + P_0.$$

Коэффициенты A и B находятся из граничных условий.

Когда гидравлическое сопротивление всех пор в капиллярной стенке во много раз превышает гидравлическое сопротивление капилляра ($L/\lambda < 1$), из общего решения можно получить, что

$$P(x) \approx P_a - \frac{(P_A - P_B)}{L} \cdot x,$$

то есть давление уменьшается с расстоянием по линейному закону, что соответствует закону Пуазейля для течения жидкости по трубе (см. рис. 2.3, 2.12, формулы 2.5 и 2.6).

Функции $Q(x)$ и $q(x)$ также в общем виде являются нелинейными

Изменения параметров P_A , P_B , r , R существенно влияют на данные функции.

Рассчитанные пространственные распределения гемодинамических величин представлены на рис. 2.15 для различных радиусов пор. При этом предполагалось, что P_0 не зависит от r . Расчеты показывают, что при малых радиусах пор ($r < 31$ нм) зависимость $P(x)$ выглядит как прямая линия (рис. 2.15, а, кривая

10), совпадающая с зависимостью, представленной на рис 2.12. При этом Q изменяется очень незначительно, что согласуется с опытными данными. При больших радиусах пор проявляется нелинейность изменения гемодинамических параметров вдоль капилляра (рис. 2.15, *а, б*, кривые 200). Изменяется также локализация и протяженность области равновесия. При увеличении g область равновесия становится более протяженной.

Зная $q(x)$, можно рассчитать долю объема жидкости, остающейся в межклеточном пространстве. Расчеты показывают, что доля объема жидкости, остающейся в межклеточном пространстве при некоторых патологиях может существенно превышать нормальные значения. На характер кривых P , Q и q существенное влияние оказывает и изменение гемодинамических величин а именно гидростатическое давление на артериальном и венозном концах капилляра, онкотическое давление в плазме и в межклеточной жидкости. Модель позволяет при разных P_A , P_B , P_0 рассчитать и построить графики функций распределения гемодинамических величин, представленных схематично на рис 2.13 тем самым количественно проанализировать механизмы возникновения ряда патологий, в частности отеков.

Радиус капилляра также существенно влияет на трансапиллярный обмен. Анализ влияния просвета капилляра на фильтрационно-реабсорбционные процессы связан с проблемой расчета гемодинамических величин при локальном сужении сосуда, в частности при образовании в нем тромбов.

Таким образом, представленная модель фильтрационно-реабсорбционных процессов в капиллярах показала, что гемодинамические величины P , Q и q в общем виде являются нелинейными функциями расстояния x вдоль капилляра.

Локализация и протяженность области динамического равновесия, а также доля жидкости, остающейся в межклеточном пространстве, существенно зависят от гидростатических давлений на артериальном и венозном концах капилляра, от онкотических давлений в плазме и в межклеточной жидкости, от ультраструктуры капилляра: радиуса и количества пор в его стенке, от радиуса

просвета капилляра. Модель позволяет количественно проанализировать механизмы ряда патологий, в частности отеков.

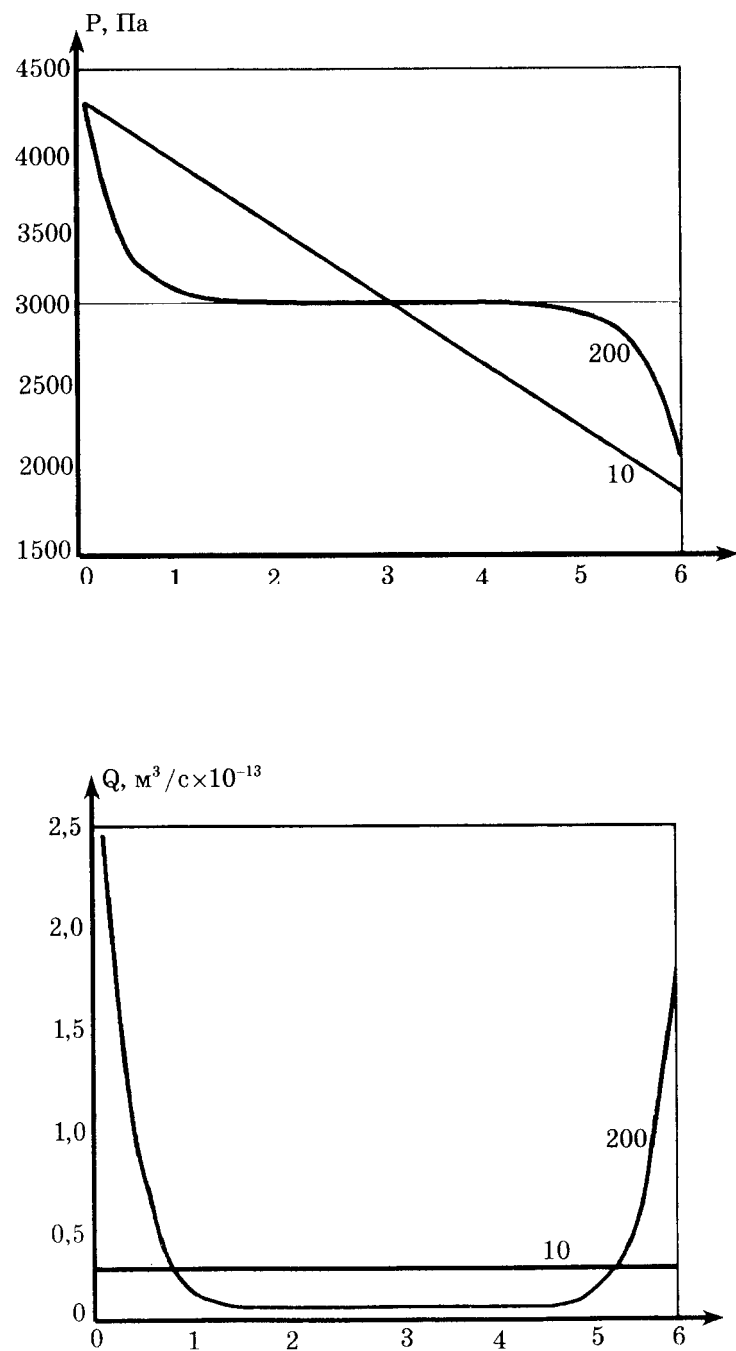


Рисунок 2.15- Распределение гемодинамических величин вдоль капилляра для различных радиусов пор $r = 10; 200$ нм (расчетные данные). Давление $P_A = 32,5$

мм рт. ст., $P_B = 14$ мм рт. ст., $P_0 = 23$ мм рт. ст., радиус капилляра 3 мкм, вязкость $0,001 \text{ Па} \cdot \text{с}$, $l = 0,6$ мкм, $N = 1,5 \cdot 10^{12} \text{ 1/м}^2$

2.6 Особенности кровотока при локальном сужении сосудов.

Резистивная модель

Как было показано выше, определяющим фактором фильтрационно-реабсорбционных процессов в капиллярах являются гемодинамические параметры кровотока. Однако ряд процессов в сердечно-сосудистой системе может изменить давление и скорость кровотока как в сердечно-сосудистой системе в целом, так и в отдельных ее частях, тем самым повлиять и на трансапиллярный обмен. Причиной нарушения гемодинамики могут быть изменения просветов сосудов и реологических свойств крови.

В данном разделе рассмотрим модель, позволяющую проанализировать изменение гемодинамических показателей системы при некоторых патологиях и качественно представить влияние этих нарушений на трансапиллярные процессы. Данная модель не будет учитывать эластичность сосудов (в отличие от модели Франка, в которой учитываются и сопротивление, и эластичность сосудов). Подобные модели называются резистивными.

Используя чисто резистивные модели, рассмотрим изменения гемодинамических показателей системы при:

- 1) сужении просвета сосуда, предшествующего разветвленному участку, например при образовании в нем тромба;
- 2) сужении просвета сосуда (образовании тромба) в одном из* мелких сосудов разветвленного отдела кровеносной системы;
- 3) изменении вязкости крови.

Как при этом изменятся гемодинамические параметры вдоль сосудов?

Как это повлияет на фильтрационно-реабсорбционные процессы в капиллярах?

Для математического описания распределения давления и скорости кровотока в этих случаях необходимо упростить систему. Поэтому введем следующие допущения:

- а) параметры системы не изменяются во времени;
- б) эластичность сосудов не учитывается;
- в) не учитываются пульсации давления в различные фазы сердечного цикла, речь будет идти о среднем давлении;
- г) течение жидкости ламинарное.

Для исследования поведения системы используем электрические чисто резистивные модели, то есть аналоговые модели, учитывающие только стационарные режимы течения и не учитывающие переходные процессы (процессы установления течения). В этом случае течение крови по сосудам будет моделироваться электрическим током в цепи из активных сопротивлений.

Введем эквивалентные величины (рис. 2.16):

Сила тока во всей цепи I -	Q_0 - объемная скорость кровотока во всей системе
Падение напряжения U - на сопротивление	падение давления ΔP вдоль сосуда
Электрический потенциал φ -	давление P в сечении сосуда
ЭДС источника ε -	P_c - среднее давление в начале Аорты
Сопротивление R -	W - гидравлическое сопротивление участков ab или cd
Сопротивление r -	w - гидравлическое сопротивление участка bc до его сужения
Сопротивление r' -	w' - гидравлическое сопротивление участка bc при его сужении
Сопротивление r_n -	w_n - гидравлическое сопротивление последующего сосудистого

Сопротивление r_0 -

русла

w_0 - гидравлическое сопротивление предшествующего сосудисто
го русла

В основу математической модели положены закон Пуазейля (2.5), условие неразрывности струи (2.4) и закон Ома.

1. Сужение крупного сосуда (например, при образовании в нем тромба), рис. 2.16, а.

На рис. 2.16,б приведена эквивалентная электрическая схема.

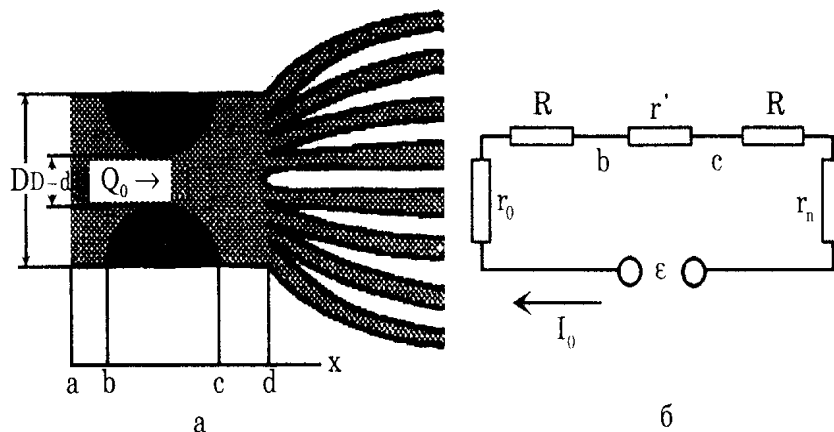


Рисунок 2.16- Сужение крупного сосуда (а) и эквивалентная электрическая схема (б).

На участке bc произошло сужение сосуда

Поскольку ток в цепи должен оставаться неизменным (по аналогии постоянства кровотока) несмотря на увеличение общего сопротивления в цепи из-за увеличения сопротивления $r' > r$, то должен увеличиться потенциал в т. а за счет увеличения \mathcal{E} .

Исходя из эквивалентной электрической схемы с учетом закона Пуазейля:

$$\text{Сосуд ad без сужения} \quad \begin{cases} P_0 - P = (2W + w)Q_0 \\ P'_0 - P = (2W + w')Q_0 \end{cases}$$

Сосуд с сужением

где P_0 - давление в т. а, когда сужение отсутствует; P - давление в т. d; P'_0 - давление в т. а при сужении:

$$w = \frac{8\eta l}{\pi(D/2)^4}, \quad w' = \frac{8\eta l}{\pi((D-d)/2)^4}$$

$$W = \frac{8\eta L}{\pi(D/2)^4}, \quad (2.23)$$

где l - длина области сужения (bc), d - изменение диаметра при света в области сужения, L - длина участка ab (и cd), D - диаметр просвета сосуда в т. а (и d), $(D - d)$ - диаметр просвета и зоне сужения.

Примем условно давление P на конце данного сосуда ad равным нулю. Тогда

$$\begin{cases} P_0 = (2W + w)Q_0 \\ P'_0 = (2W + w')Q_0 \end{cases}$$

Вычитая одно уравнение из другого, получим:

$$P'_0 = P_0 + \frac{P_0(w' - w)}{2W + w} = P_0 \frac{(2 + \frac{w'}{W})}{2 + \frac{w}{W}}.$$

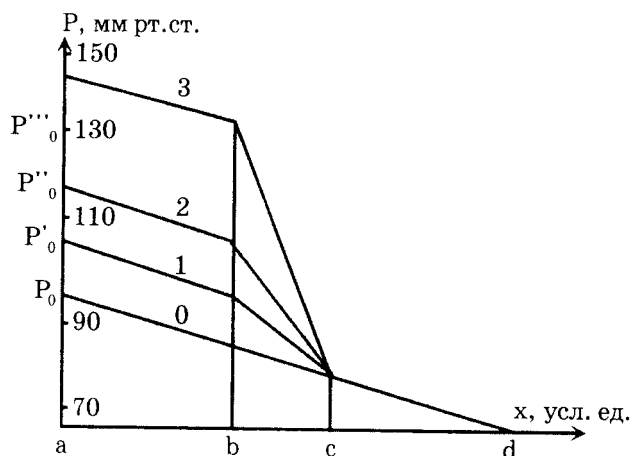


Рис. 9.17. Распределение среднего давления вдоль крупного сосуда для различных отношений d / D (для линий 0, 1, 2, 3 отношение d / D равно 0; 0,1; 0,25; 0,4 соответственно)

Найдем падение давления на участках ab , bc , cd :

$$\Delta P_{ab} = \Delta P_{cd} = Q_0 W = \frac{P_0}{2 + \frac{w}{W}},$$

$$\Delta P_{bc} = Q_0 w' = \frac{P_0 w'}{2W + w} = \frac{P_0 \cdot \frac{w'}{W}}{2 + \frac{w}{W}}.$$

Распределение давления вдоль сосуда при сужении участка bc представлено на рис. 9.17. Каждая линия соответствует разному отношению d / D .

Таким образом, на базе данной чисто резистивной модели можно оценить подъем давления крови в левом желудочке сердца при возникновении сужения в крупном сосуде. Если же кровь не будет выбрасываться под большим давлением из левого желудочка сердца при образовании тромба в крупном сосуде, то давление в конце этого сосуда (в точке d) станет ниже нормы. В результате гидростатическое капиллярное давление P_A (см. п. 9.5) понизится, что может

привести к нарушению фильтрационно-реабсорбционного равновесия между объемами межклеточной жидкости и плазмы.

2. Сужение одного из мелких сосудов разветвленной системы (возникновение в нем тромба), рис. 9.18, а. Число параллельно соединенных сосудов $n > 10$.

На рис. 9.18, б представлена эквивалентная электрическая схема.

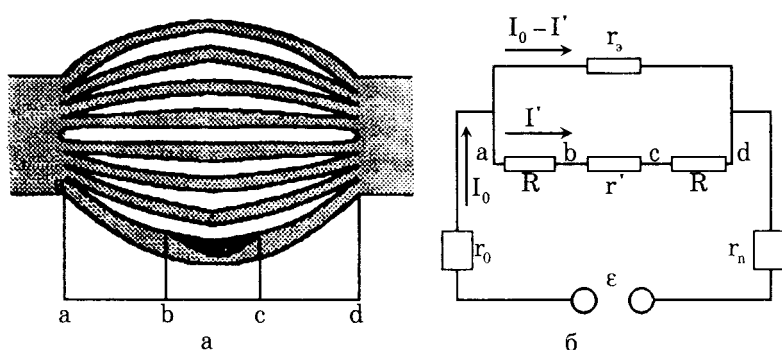


Рис. 9.18. Сужение (образование тромба) одного из мелких сосудов разветвленной системы (а) и эквивалентная электрическая схема

(б), r_3 - эквивалентное шунтирующее сопротивление, соответствующее общему гидравлическому сопротивлению всех параллельно соединенных сосудов без тромба

Так как общее гидравлическое сопротивление системы неповрежденных сосудов существенно меньше, чем гидравлическое сопротивление сосуда с тромбом, то $r_3 \ll 2R + r'$.

До сужения общее эквивалентное сопротивление участка ad $R_{\text{общ}} = r_c / n$ (r_c - эквивалентно гидравлическому сопротивлению одного сосуда без сужения). После сужения $R_{\text{общ}} = r_3 = r_c / (n - 1)$.

Поскольку $\frac{r_c}{n-1} \approx \frac{r}{n}$ при $n > 10$, то можно считать, что общее сопротивление

системы не изменилось. Следовательно ток I_0 в цепи в целом и падение напряжения ($P_a - P_d$) на участке ad остались прежними. В то же время произошло перераспределение тока между сопротивлениями (и соответственно кровотока между сосудами: большая часть потока потекла в неповрежденные сосуды). Изменился характер падения давления вдоль поврежденного сосуда: в связи с увеличением гидравлического сопротивления увеличилось ΔP вдоль суженного участка и уменьшилось ΔP до и после него из-за уменьшения кровотока в поврежденном сосуде. Рассчитаем падение давления и объемную скорость кровотока.

а). Распределение давления:

Исходя из закона Ома и эквивалентной схемы (рис. 9.18, б) можно получить:

Напряжение	Падение давления
$U_{ab} = U_{cd} = \frac{U_{ad}}{2 + \frac{r'}{R}}$	$\Delta P_{ab} = \Delta P_{cd} = \frac{P_a - P_d}{2 + \frac{w'}{W}}$
$U_{bc} = \frac{U_{cd} \cdot \frac{r'}{R}}{2 + \frac{r'}{R}}$	$\Delta P_{bc} = \frac{(P_a - P_d) \cdot \frac{w'}{W}}{2 + \frac{w'}{W}}$

Гидравлические сопротивления участков вычисляются по формулам (9.23).

Распределение давления вдоль сосуда, в котором произошло локальное сужение, рассчитанное по выведенным выше формулам, представлено на рис. 9.19.

Образование тромба приводит к нарушению линейной зависимости падения давления вдоль капилляра (сравните рис. 9.19 и рис. 9.12). Так, в точке "b" гидростатическое давление становится выше нормы, а в точке "с" - ниже. Изменя-

ется и градиент гидростатического давления вдоль капилляра по сравнению со стандартным значением: уменьшается на участках ab и cd и

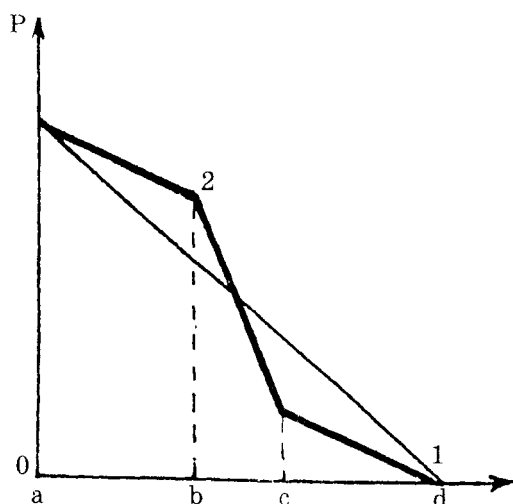


Рис. 9.19. Распределение давления вдоль мелкого сосуда в разветвленной системе (1 - сосуд без сужения, 2 - сосуд с сужением; $ab = cd$ - длина участков без сужения, bc - длина участка с сужением)

резко увеличивается на bc . В результате локальное изменение просвета капилляра может создать в капилляре пространственно неоднородные условия для протекания процессов выхода жидкости в межклеточное пространство и возвращения ее и сосуд, что может привести к нарушению фильтрационно-реабсорбционного равновесия. При этом результат транс капиллярного обмена может зависеть и от месторасположения тромба в капилляре, а именно от того, к какому концу он находится ближе - к артериальному или венозному.

б). Объемная скорость кровотока:

Введем величины:

Q_0 - объемная скорость кровотока до и после разветвления (в точках a и в точках d),

q_0 - объемная скорость кровотока в каждом из неповрежденных сосудов (когда нет сужения сосуда),

q - объемная скорость кровотока в каждом из неповрежденных сосудов (когда произошло локальное сужение одного сосуда),

q' - объемная скорость кровотока в сосуде, просвет которого изменился.

В отсутствие сужения считаем все сосуды одинаковыми, в этом случае кровоток распределяется равномерно по всем сосудам:

$$q_0 = \frac{Q_0}{n},$$

Исходя из эквивалентной электрической схемы (рис. 9.18, б) с учетом закона Ома для участка цепи можно получить:

$$q' = q_0 \cdot \frac{(2 + w/W)}{2 + w'/W}.$$

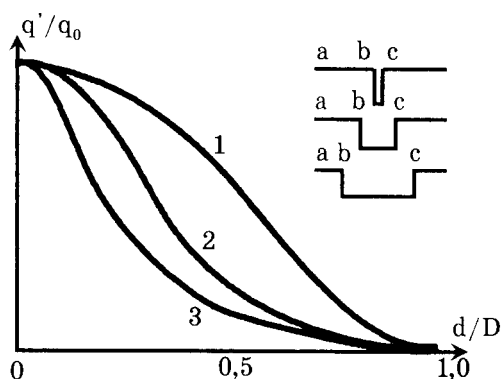


Рис. 9.20. Влияние размеров области сужения в мелком сосуде на кровоток в нем (кривые соответствуют разным длинам участка сужения: для линий 1, 2, 3 отношение l / L равно 0,04; 0,2; 0,5 соответственно); справа схематично показаны относительные длины сужения bc и сосуда ab

Уменьшение просвета сосуда приводит к резкому падению кровотока в этом сосуде. Причем зависимость q' от d нелинейная (рис. 9.20). Когда сужение отсутствует ($d = 0$), то кровоток в сосуде не изменяется: $q' / q_0 = 1$ (рис. 9.20). Когда просвет уменьшается до нуля (тромб полностью перекрывает сосуд, $d = D$), то в этот сосуд кровь не идет: $q' = 0$.

Образование тромбов в капиллярах может происходить в результате действия ионизирующего излучения на организм. В этом случае в капиллярах может возникнуть стаз крови, что повлияет на транспорт веществ между плазмой и межклеточной жидкостью (см. п. 9.5).

Уменьшение скорости кровотока в поврежденном сосуде может привести к снижению интенсивности обмена веществ между кровью и тканями, вызвать гипоксию близлежащих участков тканей и возможно даже их некроз. С подобными эффектами могут быть связаны такие заболевания, как инфаркт, инсульт.

В данных задачах не рассматривался обратный эффект влияния скорости кровотока и падения давления на процесс образования тромбов. В то же время известно, что падение скорости кровотока и снижение падения давления в сосуде создают предпосылки для их возникновения. Об этом свидетельствует частое обнаружение тромбов в участках резкого сужения просвета артерий.

Кроме этого, вследствие неравномерного сужения просвета сосудов (или локального расширения) может возникнуть турбулентное (вихревое) движение кровотока. Турбулентное движение создает условия для оседания тромбоцитов и образования агрегатов. Этот процесс часто является пусковым в формировании тромба. Кроме этого, если тромб слабо связан со стенкой сосуда, то под действием резкого перепада давления вдоль него он может начать двигаться. В данных моделях не рассматривались возможные скачки на границах сужения (по уравнению Бернулли).

3. Изменение вязкости крови.

Перепад давления (а следовательно - $\text{grad } p$) в сосуде изменяется, если изменяется вязкость крови; с увеличением вязкости он линейно растет:

$$\text{grad } p = \eta \frac{8Q}{\pi R^4}.$$

На рис. 9.21 приведено распределение давления вдоль сосуда в норме и при некоторых заболеваниях.

В результате на выходе из данного сосуда давление изменится:

$$P_1 < P_2,$$

$$P_3 > P_2,$$

что может привести к изменению гемодинамических параметров вдоль последующих сосудов. Изменение гидростатического давления в связи с уменьшением или увеличением вязкости крови вызовет изменение капиллярного давления, что может явиться причиной нарушения фильтрационно-реабсорбционного равновесия.

Таким образом, чисто резистивная модель позволяет качественно проанализировать изменение гемодинамических параметров системы при локальных сужениях крупных и мелких сосудов и сделать качественные выводы о влиянии этих нарушений на протекание фильтрационно-реабсорбционных процессов в капиллярах.

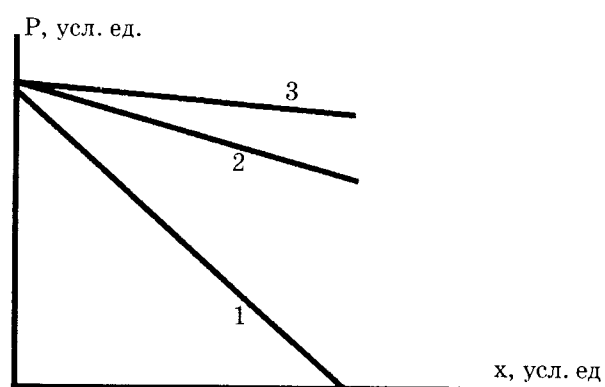


Рис. 9.21. Распределение давления вдоль сосуда для различных вязкостей крови $\eta_1 > \eta_2 > \eta_3$

Сердечно-сосудистая система - нелинейная система со сложными взаимно-обратными связями, анализ которой необходимо проводить исходя из системного подхода к разнообразным процессам, протекающим в ней.