

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ
ХАРКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ В.Н. КАРАЗІНА

СОЛОВЙОВА ОЛЕНА МИКОЛАЇВНА

УДК 517.968.519.6

**МОДЕЛІ ТА МЕТОДИ ІНФОРМАЦІЙНОЇ СИСТЕМИ МОНІТОРИНГУ
СТАНУ АРТЕРІАЛЬНОГО РУСЛА ЛЮДИНИ**

01.05.02 – математичне моделювання та обчислювальні методи

АВТОРЕФЕРАТ

дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата технічних наук

Харків – 2020

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана в Харківському національному університеті імені В. Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України.

Науковий керівник: доктор фізико-математичних наук, професор
Кізілова Наталія Миколаївна,
Харківський національний університет
імені В.Н. Каразіна,
професор кафедри прикладної математики.

Офіційні опоненти: доктор технічних наук, професор
Гребеннік Ігор Валерійович,
Харківський національний
університет радіоелектроніки,
завідувач кафедри системотехніки;

доктор технічних наук, професор,
Стрельнікова Олена Олександрівна,
Інститут проблем машинобудування
ім. А.М. Підгорного НАН України,
провідний науковий співробітник.

Захист відбудеться «___» листопада 2020 р. о 17.00 годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 64.051.09 Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна за адресою: 61022, м. Харків, майдан Свободи, 6, ауд. 318.

З дисертацією можна ознайомитись у Центральній науковій бібліотеці Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна за адресою: 61022, м. Харків, майдан Свободи, 4.

Автореферат розісланий «___» жовтня 2020 р.

Учений секретар
спеціалізованої вченої ради

Олена ТОЛСТОЛУЗЬКА

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. Питання діагностики стану серцево-судинних захворювань (ССЗ) людини, поліпшення якості життя людей є однією з основних проблем в нашій країні і в світі. Для цього необхідна точна рання діагностика стану серцево-судинної системи (ССС) людини. На сьогодні діагностика здійснюється в основному за допомогою ангіографії, магнітно-резонансної або комп'ютерної томографії (МРТ, КТ), які дають великий об'єм інформації у вигляді зображень і часових рядів, для обробки яких використовуються комп'ютерні методи, що потребує розробки баз даних та інформаційних систем (ІС) для обробки і зберігання інформації.

Для постановки правильного діагнозу, крім зображення геометрії артеріального русла (АР), необхідне обчислення ряду діагностичних показників, що дають кількісну оцінку ступеню порушень гемодинаміки. До таких показників відносяться, наприклад, параметри кривих тиску і швидкості кровотоку, коефіцієнт відбиття, швидкість розповсюдження пульсових хвиль, напруження зсуву на стінці судин, осциляції діаметру судин, фракційний резерв кровотоку. Дані діагностичні показники, головним чином, отримують інвазійними способами, наприклад, за допомогою ангіографії. Однак, інвазійне вимірювання має суттєві недоліки: травматичність процедури і високу вартість. Тому вигідніше використовувати чисельні методи і математичні моделі для розрахунків даних діагностичних показників.

Для цих цілей розробляють інформаційні системи моніторингу стану АР людини, які засновані на математичних моделях. Даний напрямок розвитку ІС моніторингу стану АР людини є новим. Перші результати були отримані близько 10 років тому. На сьогодні широко відомі такі ІС моніторингу стану АР, як HeartFlow®, VIRTUheart, інформаційні системи компанії Toshiba і Siemens. Наведені ІС засновані на тривимірних або одновимірних моделях руху крові по АР. На даних моделях проводяться розрахунки діагностичних показників за даними геометрії артеріальної системи, що отримані за допомогою КТ або МРТ вимірювань.

Відомі вчені, які активно займаються ІС моніторингу та відповідними моделями: С.А. Taylor, Р. Morris, М.Ф. O'Rourke, W.W. Nichols, N. Stergiopoulos, K.Parker, В.Е. Westerhof. В нашій країні це: Кантор Б.Я., Селезов І.Т., Угрюмов М.Л.

На сьогодні можливості перерахованих вище ІС моніторингу стану АР поширюються тільки на окремі відділи АР людини: коронарні артерії, мозкові артерії і ряд інших підсистем АР людини. Математичні моделі, на яких засновані інформаційні системи, ресурсномісткі та залишаються недостатньо адекватними.

Таким чином, тема дисертації має важливе наукове та практичне значення, тому що її спрямовано на вирішення актуального наукового завдання, яке полягає в розробленні моделей та методів ІС моніторингу стану АР людини, яка дозволила би проводити чисельні розрахунки діагностичних показників АР з необхідною достовірністю (точністю та адекватністю) за прийнятний час.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота виконана в Харківському національному університеті імені В.Н. Каразіна на

кафедрі прикладної математики факультету «Математики і інформатики». Дисертація є частиною науково-дослідної роботи «Дослідження якісної поведінки динамічних систем різної природи», номер держреєстрації 0116U000823, в 2016-2017 рр, а також «Оптимальне керування, стійкість та стабілізація динамічних систем складної природи» номер держреєстрації 0119U002530 в 2019 р. Здобувачка була виконавицею в даних дослідженнях.

Мета і завдання дослідження. Мета дисертаційної роботи – зниження ресурсовитратності та підвищення достовірності ІС моніторингу стану АР людини шляхом забезпечення точності обчислення діагностичних показників.

Досягнення поставленої мети передбачає вирішення таких основних завдань.

1. Проведення аналізу існуючих ІС моніторингу стану АР людини і відповідних моделей, на основі яких працюють дані системи.

2. Розробка концептуальної моделі ІС моніторингу стану АР людини, що побудована на основі математичних моделей руху крові по АР та геометрії АР людини.

3. Удосконалення моделі геометрії АР для ІС моніторингу стану артеріальної системи на основі морфометричних даних артеріальних систем людини, а також на основі даних відповідних параметрів, отриманих за допомогою ультразвукових вимірювань на волонтерах.

4. Розробка метода відновлення індивідуальної геометрії АР людини на основі удосконаленої моделі геометрії АР людини.

5. Удосконалення двовимірної моделі (2D) руху крові по судинах з урахуванням реологічної моделі активної стінки судин, а також моделі АР з саморегуляцією.

6. Удосконалення реологічної моделі стінки судин, враховуючи активні властивості стінки судин.

7. Удосконалення нульвимірної (0D) моделі АР людини з урахуванням саморегуляції.

8. Впровадження наукових результатів дисертаційної роботи.

Об'єкт дослідження – процеси моніторингу стану АР людини для відстеження стану ССС пацієнта.

Предмет дослідження – математичні моделі і методи ІС моніторингу стану АР людини.

Методи дослідження. Статистичні методи були застосовані при обробці вхідних даних. Методи математичного моделювання застосовані при розробці метода відновлення геометрії АР людини. Спектральні методи застосовувались для розв'язання зв'язаної системи рівнянь в'язкопружності. Методи розв'язання диференціальних рівнянь та метод ідентифікації параметрів були застосовані при удосконаленні реологічної моделі стінки судин. Асимптотичні методи та методи скінченних елементів були застосовані при розв'язанні нелінійних звичайних диференціальних рівнянь для 0D моделі АР людини з урахуванням саморегуляції.

Наукова новизна отриманих результатів. У рамках вирішення науково-прикладного завдання розробки моделей і методів для ІС моніторингу стану АР людини отримано наступні наукові результати.

1. Вперше розроблено концептуальну модель ІС моніторингу стану АР людини для розрахунку діагностичних показників ССС, яку, на відміну від існуючих, засновано на достовірній моделі геометрії АР людини, а також на моделі руху крові по артеріальній системі з урахуванням активних властивостей стінки судин, що дозволило розрахувати діагностичні показники з необхідною достовірністю, при цьому значно знизивши ресурсовитратність.

2. Удосконалено модель геометрії АР людини, яку засновано на даних вимірювань параметрів АР людини *in vitro* та *in vivo*, яка, на відміну від існуючих, є більш достовірною на сьогодні – налічує понад 100000 артеріальних сегментів, що дозволило врахувати фізичні ефекти розповсюдження та відбиття хвиль.

3. Удосконалено 2D модель руху крові по артеріальній системі, яка, на відміну від існуючих, враховує активні властивості стінки судин, а також граничні умови з урахуванням саморегуляції мікроциркуляторного русла, що дозволило зменшити ресурсовитратність та підвищити точність розрахунків діагностичних показників.

4. Удосконалено реологічну модель стінки судин та проведено ідентифікацію параметрів стінки судин, яка, на відміну від існуючих, враховує активні властивості стінки судин, що дозволило отримати адекватні результати.

5. Удосконалено 0D модель АР, яка, на відміну від існуючих, враховує ефекти саморегуляції, що підвищило точність отриманих результатів.

Практичне значення отриманих результатів. Результати дисертаційної роботи є цікавими, новими та нетривіальними. Отримані результати поглиблюють уявлення про розповсюдження пульсових хвиль вздовж АР. Розроблена концептуальна модель ІС моніторингу стану АР людини на основі удосконалених моделей та методів дозволяє розрахувати діагностичні показники ССС неінвазивними методами, що робить процедуру діагностики стану АР нетравматичною, фінансово економічною, при цьому з необхідною достовірністю та за прийнятний час може бути встановлено діагноз пацієнту. Результати дослідження, зокрема, розроблені в дисертації моделі системи кровообігу людини використано в освітньому процесі кафедри біомедична інженерія Харківського національного університету радіоелектроніки МОН України під час викладання лекційного матеріалу за дисципліною «Біомеханіка», а також при підготовці курсових і магістерських дипломних робіт студентами спеціальності «Біомедична інженерія» (акт впровадження від 13.01.2020 р.). Запропоновані у роботі моделі та методи інформаційної системи моніторингу стану артеріального русла людини застосовані в лекційному матеріалі до дисципліни «Медична інформатика» на кафедрі гігієни і соціальної медицини Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна МОН України (акт впровадження від 02.03.2020 р.). У державній установі «Національний інститут терапії імені Л. Т. Малої Національної академії медичних наук України» НАМН і МОЗ України результати дисертаційної роботи «Моделі та методи інформаційної системи моніторингу стану артеріального русла людини» були впроваджені при дослідженні серцево-судинних захворювань у пацієнтів (акт впровадження від 22.05.2020 р.). Застосування інформаційної системи моніторингу стану артеріального русла людини в комунальному некомерційному підприємстві «Міська поліклініка № 24»

Харківської міської ради МОЗ України розширило додаткові методи діагностики та прогнозування у пацієнтів з серцево-судинними захворюваннями (акт впровадження від 23.12.2019 р.).

Особистий внесок здобувачки. Всі результати дисертаційної роботи отримані авторкою самостійно. Вони викладені в тридцяті сьомі роботах. В даних роботах авторці належать такі результати: в роботі [5] сформульована задача дослідження, розроблена концептуальна модель ІС моніторингу стану АР людини; в роботі [4] запропоновані математичні моделі для АР людини; в роботі [3] проведені чисельні розрахунки на моделі біоактивного матеріалу за наявності лінійного керування; в роботі [1] запропоновано 5-елементну реологічну модель активного матеріалу; в роботі [2] отримано аналітичний розв'язок для задачі «2D модель руху рідини по трубці з в'язкопружного матеріалу» та проведені чисельні розрахунки для судин в нормі та при патологіях; в роботі [6] удосконалена 2D модель руху рідини по трубці з в'язкопружного активного матеріалу з урахуванням біоактивного термінального русла на кінці трубки, отримано аналітичний розв'язок задачі та проведені чисельні розрахунки; в роботі [7] проведено статистичний аналіз геометрії артеріальних систем внутрішніх органів; в роботі [8] проведені чисельні розрахунки на удосконалених моделях за отриманими експериментальними даними; в роботі [32] досліджені властивості моделі аорти людини; в роботі [10] проведено моделювання АР та досліджено вплив коефіцієнта відбиття на стан АР людини; в роботі [9] запропоновано узагальнення 0D моделі з урахуванням саморегуляції; в роботі [20] запропонована і досліджена модель геометрії АР людини; в роботі [18] отримано аналітичне рішення задачі розповсюдження пульсових хвиль в заповнених рідиною в'язкопружних трубках та проведені чисельні розрахунки; в роботі [16] досліджена хвильова та стаціонарна провідність коронарного русла; в роботі [36] проведена ідентифікація параметрів 5-елементної реологічної моделі біоактивного матеріалу відповідно до експериментальних даних; в роботі [37] проведено фізичний аналіз будови аорти людини; в роботі [28] проведені чисельні розрахунки кривих тиску і швидкостей, і залежності тиску від швидкості; в роботі [35] проведені чисельні розрахунки параметрів АР на 0D моделі з урахуванням саморегуляції та проведені порівняння з експериментальними даними.

Апробація результатів досліджень. Основні результати дисертаційної роботи були представлені на наукових семінарах кафедри теоретичної механіки та кафедри прикладної математики Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна (2004, 2005, 2006, 2010, 2019 рр.), на конференціях всеукраїнського та міжнародного рівнів: 8 Международной Пущинской школе-конференции молодых ученых «Биология – наука XXI века» (Пущино, Россия, 2004 г.), студенческой научной конференции «Математика и ее приложения» (Харьков, 2005 г.), Международной школе-семинаре «Математическое моделирование и биомеханика в современном университете» (Ростов-на-Дону, Россия, 2005 г.), Всеукраинской научной конференции для студентов и аспирантов «Современные проблемы математики и ее приложения в естественных науках и информационных технологиях» (Харьков, 2006 г.), міжнародній студентській науковій конференції «Актуальні питання в сучасній медицині» (Харків, 2006 р.),

10-й Пушкинской школе-конференции молодых ученых «Биология – наука XXI века» (Пушино, Россия, 2006 г.), Всеукраїнській науковій конференції молодих вчених і студентів з диференціальних рівнянь та їх застосувань, присвяченій 100-річчю ювілею Я. Б. Лопатинського (Донецьк, 2006 р.), Международной научной конференции для студентов и аспирантов «Современные проблемы математики и ее приложения в естественных науках и информационных технологиях» (Харьков, 2007 г.), XI Международной конференции «Современные проблемы механики сплошной среды» (Ростов-на-Дону, 2007 г.), Международной школе-конференции «Тараповские чтения–2008», посвященной 145-летию кафедры теоретической механики (Харьков, 2008 г.), Summer school Cemracs'08 «Modelling and numerical simulation of complex fluids» (Marseille, France, 2008), XIII Международной конференции «Современные проблемы механики сплошной среды» (Ростов-на-Дону, Россия, 2009 г.), séminaire scientifique de laboratoire Systèmes Navals Complexes Institut des Sciences de l'Ingénieur de Toulon et du Var (Toulon, France, 2009), X Всероссийской конференции «Биомеханика–2010» (Саратов, 2010 г.), X Miedzynarodowe Seminarium Naukowe «Mechanika w medycynie» (Boguchwała, Poland, 2010), Международной конференции, посвященной 50-летию механико-математического факультета Харьковского университета, «Современные проблемы математики и её приложения в естественных науках и информационных технологиях» (Харьков, 2011 г.), Международной научной конференции «Актуальные проблемы современной математики, механики и информатики» «Тараповские чтения–2012» (Харьков, 2012 г.), Международной научной школе-конференции, посвященной 150-летию кафедры теоретической и прикладной механики, «Современные проблемы математики, механики, информатики» «Тараповские чтения–2013» (Харьков, 2013 г.), Міжнародній науково-практичній інтернет-конференції ХАДНУ «Математичне моделювання прикладних задач математики, фізики, механіки» (Харків, 2013 р.), International Conference «Emerging Trends in Computational and Applied Mathematics» (Gurgaon, India, 2014), III Міжнародній науковій конференції «Сучасні проблеми механіки» (Київ, 2015 р.), 5-ой Международной научной онлайн-конференции «Современные проблемы естественных наук» «Тараповские чтения–2016» (Харьков, 2016 г.), the 5th International Conference dedicated to the 90th anniversary of Academician V. L. Rvachev «Nonlinear Dynamics–2016» (Kharkov, 2016), XVIII Міжнародному симпозиумі «Методи дискретних особливостей в задачах математичної фізики» (Харків, 2017 р.), V Міжнародній науково-технічній конференції «Комп'ютерне моделювання в наукоємних технологіях» (Харків, 2018 р.), International conference of the Polish society of biomechanics «Biomechanics 2018» (Zielona Góra, Poland, 2018), the 3-rd International Scientific Conference «Differential equations and control theory» (Kharkiv, 2018), IV Всеукраїнській науково-практичній конференції «Перспективні напрямки сучасної електроніки, інформаційних і комп'ютерних систем–2019» (Дніпро, 2019 р.).

Публікації. За результатами дисертаційної роботи опубліковано 37 наукових праць, серед яких 6 статей у наукових фахових виданнях України, 2 статті в зарубіжних спеціалізованих виданнях, що входять до міжнародної наукометричної бази (Scopus), 2 статті в зарубіжних спеціалізованих виданнях, 3 статті, які

додатково відображають наукові результати дисертації, і 24 тези доповідей на фахових вітчизняних і міжнародних наукових конференціях та симпозіумах.

Структура і обсяг дисертації. Дисертація складається зі вступу, чотирьох розділів, висновків, списку використаних джерел та додатків. Загальний обсяг дисертації становить: 180 сторінок, у тому числі анотація на 9 сторінках, зміст на 3 сторінках, основний текст на 123 сторінках, список використаних джерел із 182 найменувань на 24 сторінках, додатки на 15 сторінках. Робота містить 5 таблиць і 39 рисунків, з яких 2 рисунка на 2 окремих сторінках.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

У вступі обґрунтована актуальність теми дисертації, показаний її зв'язок з науковими темами Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна, де виконувалася робота. Сформульовані мета і завдання дослідження. Вказується об'єкт, предмет і методи дослідження, розкривається наукова новизна та практичне значення отриманих результатів. Наведено інформацію про публікації та апробацію викладеного в роботі матеріалу, а також вказано особистий внесок здобувачки.

В першому розділі проведено аналітичний огляд існуючих ІС моніторингу стану АР людини. Аналіз показав, що ІС моніторингу мають ряд недоліків.

1. ІС моніторингу стану АР існують тільки для локальних областей, враховуючи до 5% геометрії відповідної зони, що впливає на точність отриманих результатів.

2. Моделі, на яких засновані ІС, ресурсовитратні, тому розрахунки діагностичних показників вимагають значних обчислювальних і часових витрат, що при необхідності ранньої діагностики ССС є істотним недоліком.

3. В моделях не враховуються активні властивості стінки судин, що призводить до зменшення точності розрахунків.

Тому виникає необхідність вирішення наукового завдання удосконалення математичних моделей і методів ІС моніторингу стану АР людини.

Існуючі ІС моніторингу стану АР людини засновані головним чином на тривимірних моделях руху крові по АР, що призводить до високих витрат ресурсів.

В роботі запропоновано використовувати 2D модель руху крові по АР. Дана модель дозволяє істотно скоротити час розрахунків, при цьому є можливість врахувати складну реологію стінки судин.

В моделях ІС, які представлені в літературі, стінка судин розглядається головним чином жорсткою, в той час як вона є в'язкопружним біоактивним матеріалом. Ці властивості стінки судин значно впливають на рух крові по АР. Аналіз моделей стінки судин показав, що при моделюванні складної артеріальної системи, яка налічує тисячі артерій можна використовувати класичні рівняння теорії в'язкопружності в лінеаризованій постановці. В дисертаційній роботі запропоновано для матеріалу стінки судин використовувати реологічну модель в'язкопружного матеріалу. Модель може бути вдосконалена додаванням елемента, що описує активну реакцію стінки судин на механічні стимули.

Проведено аналіз моделей руху рідини по активним трубкам, в ході якого показано, що більшість опублікованих на сьогодні робіт відносяться до 0D і квазіодновимірних моделей стаціонарного руху крові. Запропоновано для ІС моніторингу узагальнити 0D модель для випадку пружної камери з урахуванням саморегуляції.

Проведено аналіз моделей системного АР людини показав, що більшість існуючих моделей основані на геометрії АР, що налічує 55 артеріальних сегментів, в той час як реальна артеріальна система налічує понад 10^6 артеріальних сегментів. Артеріальна система має гідравлічну природу, в ній виникають такі ефекти, як недостатність кровообігу в одному органі при надмірному кровопостачанні в іншому органі: ефекти запозичення і обкрадання. Тому для обчислення діагностичних показників АР потрібно враховувати складну геометрію артеріальної системи, зокрема детальну геометрію аорти людини, в якій найчастіше відбуваються патологічні зміни. Запропоновано вдосконалити модель геометрії артеріальної системи, структура якої налічувала би понад 10^5 артеріальних сегментів. А також розробити метод відновлення індивідуальної геометрії АР людини на основі удосконаленої моделі геометрії артеріальної системи людини.

За результатами проведеного аналізу ІС моніторингу стану АР людини розроблена концептуальна модель (рис. 1).

В другому розділі вдосконалена модель геометрії артеріальної системи людини ІС моніторингу стану АР людини, а також запропонований метод відновлення індивідуальної моделі геометрії АР людини. Геометрія артеріальної системи людини характеризується певними залежностями між геометричними параметрами, причому дані залежності відрізняються для артерій різних внутрішніх органів і системних артерій. *Базова модель геометрії* АР основана на результатах даних вимірювань, отриманих *in vitro* (дані занесені в базу даних 1 (БД1)) та *in vivo* (дані занесені в БД2). Для системних артерій БД1 налічує приблизно 1000 артеріальних сегментів (з діаметрами $d = 32 - 1 \text{ мм}$), дані внутрішньоорганних артерій – більше 1000 артеріальних сегментів для кожного внутрішнього органу або м'язу ($d = 1 - 0,1 \text{ мм}$). За результатами вимірювань були побудовані графі АР позаорганних і внутрішньоорганних артерій і розраховані геометричні і гемодинамічні параметри АР.

При аналізі даних були виявлені статистично значущі залежності між діаметрами в біфуркаціях: залежність більшого з двох дочірніх діаметрів від батьківського $d_{\max}(d_0)$ (рис.2а), залежність меншого з двох дочірніх діаметрів від коефіцієнта асиметрії $d_{\min}(\zeta)$ (рис.2б).

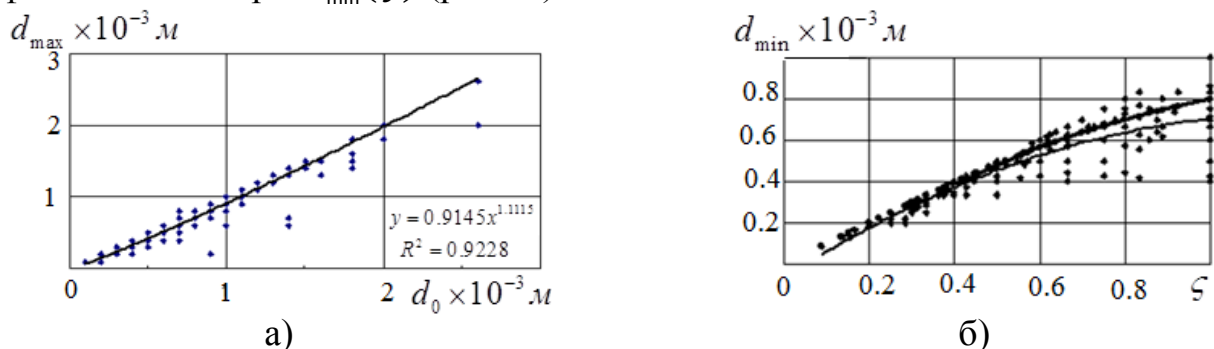


Рис. 2 Розподіл залежності більшого з дочірніх діаметрів від материнського $d_{\max}(d_0)$ (а); меншого діаметру від коефіцієнту асиметрії $d_{\min}(\zeta)$ (б)

Також виявлені кореляції довжин відповідних сегментів $L_j(d_j)$ (рис.3а), нормованих на зріст індивіда, як для системних артерій, так і для АР внутрішніх органів. Статистичний аналіз БД2 виявив залежності між діаметрами одних і тих же артерій в біфуркації аналогічні відповідним з БД1 (рис. 3б).

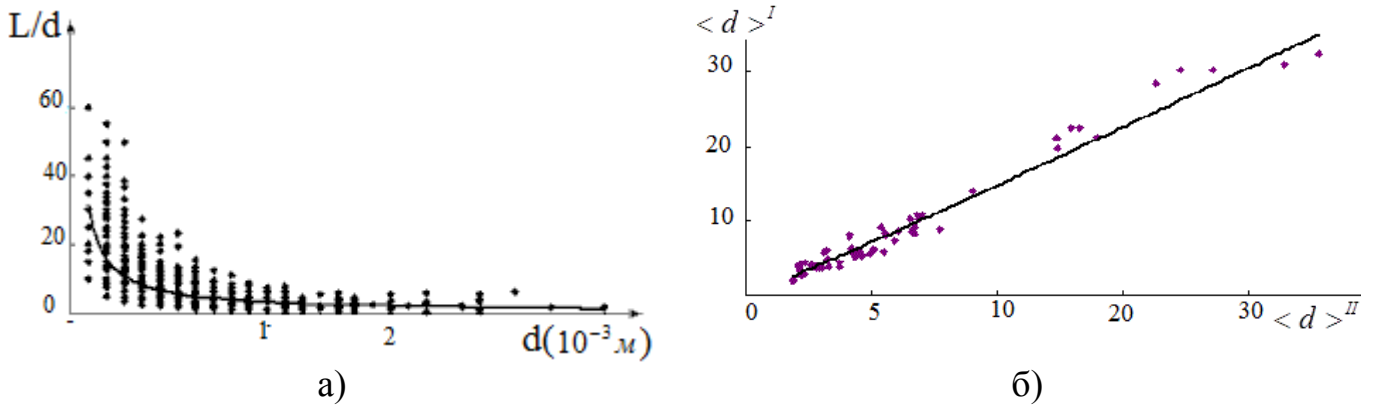


Рис. 3 Розподіл залежності довжини від діаметру $L_j(d_j)$ (а); залежності між діаметрами одних і тих же артерій (усереднені дані БД1 і БД2) (б)

Аорта є головною судиною, яка направляє, контролює і змінює кровоток в різних частинах тіла, внутрішніх органах, м'язах і тканинах. Також аорта одна з найнебезпечніших ділянок АР людини, де відбуваються патологічні зміни різної природи, що призводять до ССЗ, тому для вдосконалення моделі АР людини була розроблена модель аорти, що складається з 32-х відгалужень (рис.4). Існуючі моделі геометрії аорти налічують лише 7 розгалужень. На моделі аорти були розраховані геометричні та гідродинамічні параметри з метою встановлення фізичних властивостей аорти.

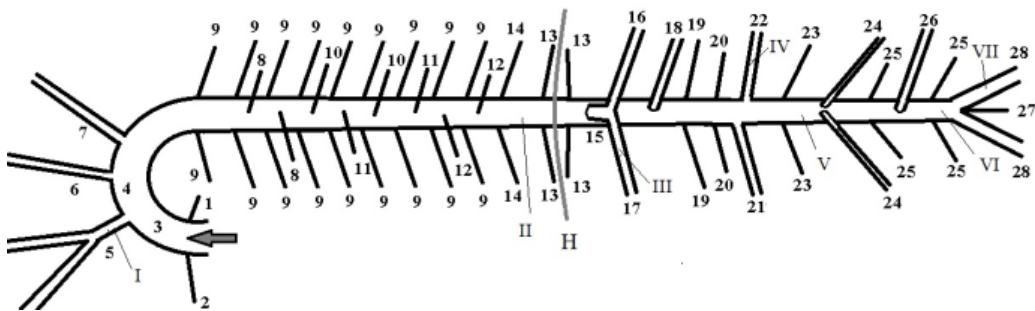


Рис. 4 Модель аорти. Ліва (1) та права (2) коронарні артерії, корінь аорти (3), дуга аорти (4); артерії: плечоголова (5), ліві сонна (6) та підключична (7), бронхіальні (8), 10 пар хребетних (9), езофагеальні (10), медіастинальні (11), перикардіальні (12), діафрагмальні (13), підреброві (14), чревного стовбура (15), селезіночна (16), печінкова (17), верхня мезенхімна (18), надниркові (19), верхні люмбарні (20), ліві (21) та праві (22) ниркові, люмбарні (23), тестикулярні (24), нижні люмбарні (25), нижня мезенхімна (26), крижова (27) та клубові (28); стрілка вказує на надходження крові; Н – діафрагма, I-VII – місця виміру

На моделі аорти проведено розрахунки коефіцієнтів розгалужень та коефіцієнту оптимальності за Мюрреєм. На основі отриманих залежностей були розраховані швидкості пульсових хвиль (рис. 5), які відповідають даним попередніх експериментальних вимірювань в аорті катетером з мікроманометром *in vivo*. Розрахунки коефіцієнтів відбиття хвиль Γ показали, що аорта людини є оптимальний хвилевід з ефектом підсмоктування.

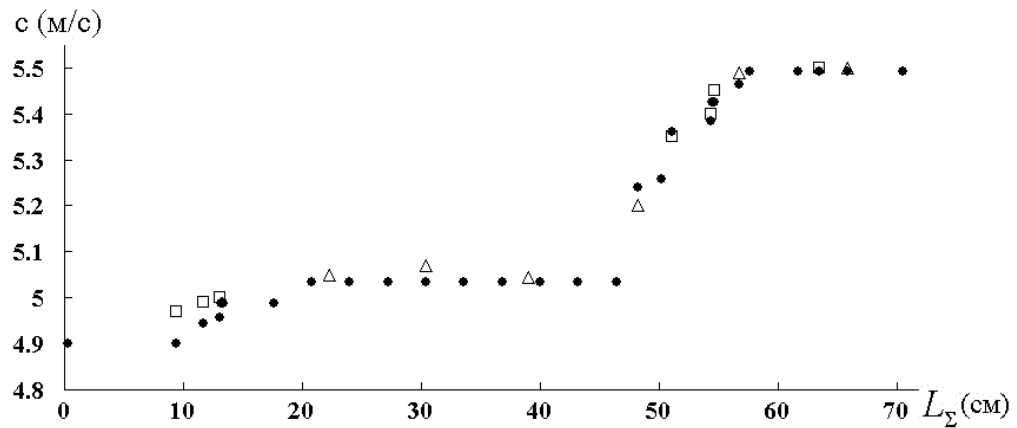


Рис. 5 Швидкість розповсюдження пульсових хвиль вздовж аорти: • – результати власних розрахунків, □ – розрахунки за даними з літературних джерел, Δ – результати вимірювань в 6 локаціях вздовж аорти

Дані довжин були нормовані, та після порівняння були усереднені. На основі усередненої моделі АР, розробленої моделі аорти та отриманих статистичних залежностей, була побудована та занесена в БД1 базова модель геометрії АР людини, яка налічує 970 трубок.

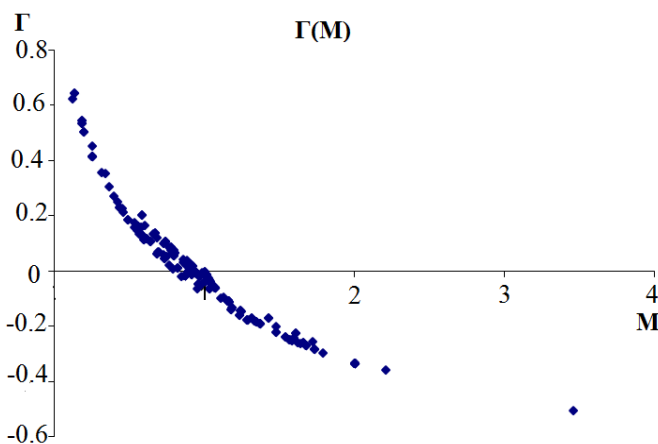


Рис. 6 Залежність коефіцієнта відбиття хвиль Γ від параметра Мюррея M

Проведено аналіз будови і розрахунки хвильової провідності Y_{in} системного русла і русел внутрішніх органів і м'язів, а також індивідуальних відмінностей хвильової провідності АР в нормі і при патологіях:

$$Y_{in} = Y_0 \frac{Y_t + iY_0 \operatorname{tg}(\omega L/c)}{Y_0 + iY_t \operatorname{tg}(\omega L/c)} \quad (1)$$

де $Y_0 = \pi d/4\rho c$ – характеристична провідність, ρ – щільність крові, Y_t – провідність термінального русла (АР вниз за течією крові), ω – кругова частота.

Виявлено зв'язок коефіцієнта відбиття хвиль Γ з параметром оптимальності M по відношенню до хвильового току крові (рис. 6).

У внутрішньоорганних руслах виявлений ефект підсмоктування – прискорення кровотоку при певних співвідношеннях провідностей судин в біфуркаціях.

На основі отриманих закономірностей, удосконаленої базової моделі геометрії АР розроблено метод відновлення індивідуальної моделі геометрії АР для конкретної людини (personal-specific model). Для побудови моделі можуть бути використані дані вимірювань деяких діаметрів та довжин пацієнтів ультразвуковими методами, МРТ або КТ. Після нормування довжин артерій на зріст пацієнта їх внутрішній діаметр масштабується так, щоб отримати трубки кругового перерізу з тією ж самою гідравлічною провідністю. Артеріальні русла внутрішніх органів можуть бути відновлені до судин з діаметрами $d = 0.1$ на основі отриманих статистичних залежностей та результатів вимірювань діаметрів живильних артерій внутрішніх органів.

У третьому розділі з метою вирішення задачі розробки математичних моделей для ІС моніторингу стану АР людини, вдосконалені моделі, що лежать в основі інформаційної системи.

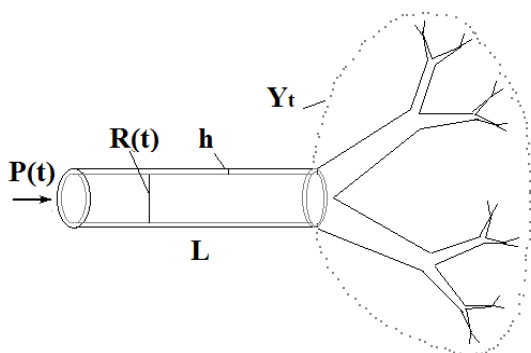


Рис. 7 Модель АР внутрішнього органу [6]

неперервності і імпульсів для рідини і стінки трубки:

Постановка задачі руху крові по АР зводиться до розгляду гідродинамічної задачі руху рідини по системі деформованих трубок. Розглядається рух в'язкої нестисливої ньютонівської рідини вздовж товстостінної циліндричної трубки з в'язкопружного біоактивного матеріалу, на кінці якої задана система трубок, що представляє собою термінальне русло (рис. 7). Обчислення швидкостей рідини, переміщень стінки трубки, тисків у рідині і стінці трубки вимагає рішення системи рівнянь гідродинаміки, а саме рівняння

$$\operatorname{div} \vec{v} = 0 \quad (2)$$

$$\rho \left(\frac{\partial \vec{v}}{\partial t} + \vec{v} \cdot \nabla \vec{v} \right) = -\nabla p + \mu \Delta \vec{v} \quad (3)$$

$$\operatorname{div} \vec{u} = 0 \quad (4)$$

$$\rho_w \frac{\partial^2 \vec{u}}{\partial t^2} = \operatorname{div} \hat{\Sigma}, \quad (5)$$

де $\vec{v} = (v_r, 0, v_x)$, $\vec{u} = (u_r, 0, u_x)$ – вектори швидкості руху рідини і переміщень стінки трубки; ρ, μ, p – щільність, динамічна в'язкість, тиск рідини; ρ_w , $\hat{\Sigma} = -p_w \hat{\delta} + \hat{\sigma}$ – щільність і тензор напружень матеріалу стінки трубки відповідно.

Для врахування активної поведінки стінки трубки запропоновано використовувати 5-елементну дискретну реологічну модель активного матеріалу.

Реологічне співвідношення для даної моделі має вигляд:

$$\begin{aligned} & \mu k_2 \ddot{\sigma} + ((k_2 + \mu)E_3 + (E_2 + k_1)\mu)\dot{\sigma} + E_3(k_1 + E_2)\sigma = \\ & = E_1 E_3 (E_2 + k_1)\varepsilon + (E_1 E_3 (k_2 + \mu) + (E_2 + k_1)(E_1 + E_3)\mu)\dot{\varepsilon} + \mu(E_1 + E_3)k_2 \ddot{\varepsilon}, \end{aligned} \quad (6)$$

Запропонована модель складається з трьох пружних: E_1 , E_2 , E_3 , одного в'язкого μ і одного біоактивного елемента, який створює миттєве напруження $f = k_1 \varepsilon_2 + k_2 \dot{\varepsilon}_2$, де ε_2 – деформація, $k_{1,2}$ – постійні, які відіграють роль керуючих параметрів. Тоді з (6) отримано вираз для тензора напружень матеріалу стінки трубки $\hat{\sigma}$:

$$\hat{\sigma} = \left(J_1 \frac{d^2}{dt^2} + J_2 \frac{d}{dt} + J_3 \right)^{-1} \left(L_3 + L_2 \frac{d}{dt} + L_1 \frac{d^2}{dt^2} \right) \hat{\varepsilon} \quad (7)$$

Підставивши (7) в (5) і застосувавши метод зворотного оператора, отримаємо рівняння для стінки трубки в переміщеннях з урахуванням активної і в'язкопружної поведінки:

$$\begin{aligned} \rho_w \left(J_1 \frac{\partial^4 u_r}{\partial t^4} + J_2 \frac{\partial^3 u_r}{\partial t^3} + J_3 \frac{\partial^2 u_r}{\partial t^2} \right) + J_1 \frac{\partial^3 p_w}{\partial r \partial t^2} + J_2 \frac{\partial^2 p_w}{\partial r \partial t} + J_3 \frac{\partial p_w}{\partial r} = \\ = L_3 \Delta u_r + L_2 \frac{\partial}{\partial t} \Delta u_r + L_1 \frac{\partial^2}{\partial t^2} \Delta u_r \end{aligned} \quad (8)$$

$$\begin{aligned} \rho_w \left(J_1 \frac{\partial^4 u_x}{\partial t^4} + J_2 \frac{\partial^3 u_x}{\partial t^3} + J_3 \frac{\partial^2 u_x}{\partial t^2} \right) + J_1 \frac{\partial^3 p_w}{\partial x \partial t^2} + J_2 \frac{\partial^2 p_w}{\partial x \partial t} + J_3 \frac{\partial p_w}{\partial x} = \\ = L_3 \Delta u_x + L_2 \frac{\partial}{\partial t} \Delta u_x + L_1 \frac{\partial^2}{\partial t^2} \Delta u_x, \end{aligned} \quad (9)$$

де $J_1 = \mu k_2$, $J_2 = (k_2 + \mu)E_3 + (E_2 + k_1)\mu$, $J_3 = E_3(k_1 + E_2)$, $L_1 = \mu(E_1 + E_3)k_2$,
 $L_2 = E_1 E_3(k_2 + \mu) + (E_2 + k_1)(E_1 + E_3)\mu$, $L_3 = E_1 E_3(E_2 + k_1)$, $\Delta u_x = \frac{\partial^2 u_x}{\partial r^2} + \frac{1}{r} \frac{\partial u_x}{\partial r} + \frac{\partial^2 u_x}{\partial x^2}$,
 $\Delta u_r = \frac{\partial^2 u_r}{\partial r^2} + \frac{1}{r} \frac{\partial u_r}{\partial r} - \frac{u_r}{r^2} + \frac{\partial^2 u_r}{\partial x^2}$.

Задачі (4) – (5) і (6), (10), (11) можуть бути розв'язані окремо для рідини та стінки трубки відповідно, та можуть бути зв'язані за допомогою граничних умов на поверхні поділу:

а) умова осьової симетрії профілю швидкості для рідини

$$v_r = 0, \quad \frac{\partial v_x}{\partial r} = 0; \quad (10)$$

б) неперервність швидкостей і напружень на границі поділу рідина-стінка:

$$\vec{v} = \frac{\partial \vec{u}}{\partial t}; \quad P_n = \Sigma_n, \quad P_\tau = \Sigma_\tau; \quad (11)$$

г) умова закріплення зовнішньої поверхні трубки:

$$u_{r,x} = 0; \quad (12)$$

д) на вході в трубку задано тиск, наприклад у вигляді розкладання Фур'є:

$$x = 0: \quad p = \sum_{n=0}^{\infty} P_n \exp(i \omega n t); \quad (13)$$

е) на вихідному кінці трубки задається умова неперервності тиску і витрати:

$$x = L: \quad \langle p \rangle = Q \cdot Z_t, \quad (14)$$

де $\langle p \rangle = \frac{2}{R^2} \int_0^R r p(t, r, x) dr$ – середній по перерізу тиск, $Q(t, x) = 2\pi \int_0^R r v_x(t, r, x) dr$ –

об'ємна витрата, $Z_t = 1/Y_t$ – опір системи трубок, який визначається, як відношення витрати на вході в систему трубок і амплітуд тиску, та обчислюється через коефіцієнт відбиття хвилі $\Gamma = p_b/p_f$, p_b , – амплітуди відбитої та падаючої хвиль. Для розрахунку мікроциркуляторного русла запропонована використовувати 0D модель з урахуванням саморегуляції.

При розв'язанні задачі (4)–(5), (6), (10)–(16) був використаний метод розкладання в ряд Фур'є. Невідомі константи розшукувалися у вигляді нормальної моди: $f(t, r, x) = f^*(r) e^{i(\omega t - \gamma_n x)}$, де $f = \{u_r, u_x, v_r, v_x, p, p_w\}$, n – номер гармоніки, $\gamma_n = \omega_n/c_n$, c_n – комплексна швидкість розповсюдження хвиль, ω_n – кругова частота. В результаті розв'язання задачі отримані розкладання для шуканих величин $u_r, u_x, v_r, v_x, p, p_w$ через функції Бесселя.

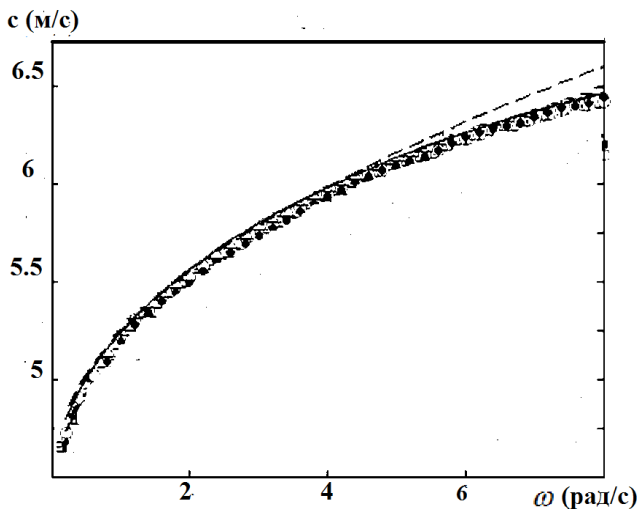


Рис. 8 Залежність швидкості розповсюдження від частоти розрахована на моделі (штрихова лінія) та експериментальна крива дисперсії

З урахуванням граничних умов (12)–(15) отримано і досліджено дисперсійне співвідношення для швидкості розповсюдження хвиль $c(\omega)$ рис. 8. Розраховані на моделі дисперсійні криві відповідають експериментальним даним. Також були проведені чисельні розрахунки $c(\omega)$ для параметрів, що відповідають крові і стінкам артерій при патологіях.

Проведені розрахунки коливань тисків та швидкостей рідини для різних граничних умов на зовнішній поверхні трубки, які показали, що граничні умови мають суттєвий вплив на відповідні криві, тому повинні враховуватися при моделюванні.

Стінка судин проявляє одночасно і в'язкі, і пружні властивості (в'язкоупружні), що математично моделюється у вигляді залежності $\sigma = \sigma(\varepsilon, \dot{\varepsilon})$. Реологічні властивості матеріалів найчастіше описуються багатоелементними моделями. Біологічні матеріали, до яких відноситься стінка судин, характеризуються також біоактивними властивостями. Дані властивості були враховані в запропонованій 5-елементній реологічній моделі (рис. 9б).

Розв'язок для реологічного співвідношення (6) даної 5-елементної моделі було отримано при ізотонічному, ізометричному і динамічному експериментах. Запропонована модель допускає узагальнення, що враховують затримку реакції стінки.

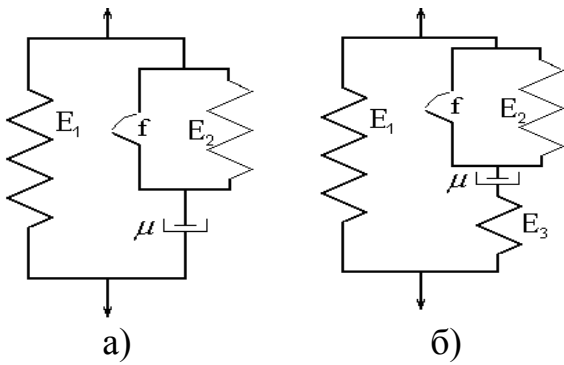


Рис.9 4-х елементна (а); 5-елементна (б) моделі з одним активним елементом [1]

Отримано характерні залежності безрозмірного напруження від безрозмірного часу для 5-елементної реологічної моделі без урахування затримки. Вивчено вплив затримки за часом на поведінку моделі, і показано, що модель з затримкою за часом характеризується плавним переходом від напруженого стану до релаксації. Проведено порівняння 4-елементної моделі з одним активним елементом (рис. 9а) з 5-елементною (рис. 10) .

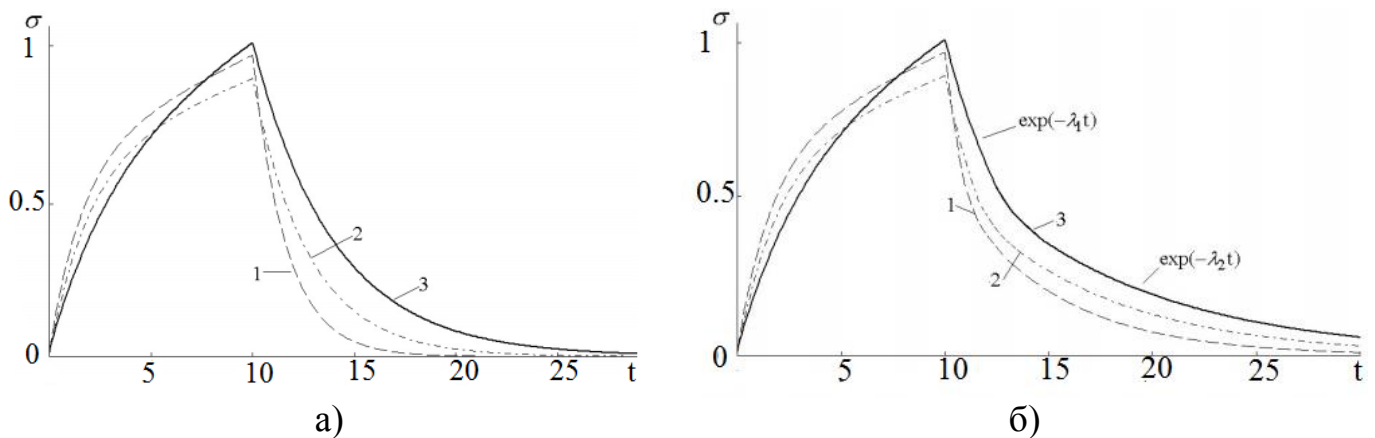


Рис. 10 Безрозмірні криві напруження для динамічних експериментів (лінійне навантаження і релаксація) для 4-елементної (а) і 5-елементної (б) моделей при $E_1 = 10^6 \text{ Па}$, $\mu = 100 \text{ Па} \cdot \text{с}$, $k_1 = 10^6 \text{ Па}$, $k_2 = 100 \text{ Па} \cdot \text{с}$; криві 1-3 відповідають $E_2 = 10^5; 5 \cdot 10^5; 10^6 \text{ Па}$; значення E_3 були обчислені таким чином, щоб отримати характерну поведінку збільшення напруження під час навантаження

На основі експериментальних даних параметрів для стінки аорти і м'язів проведена ідентифікація параметрів 5-елементної моделі. Задача параметричної ідентифікації матеріальних констант ставилася в такий спосіб: необхідно знайти набір параметрів: E_1 , E_2 , E_3 , μ , $k_{1,2}$ з співвідношення (6), при яких результати розрахунків по математичній моделі, яка описує динамічну поведінку в'язкопружного біоактивного матеріалу, найкращим чином узгоджується з експериментальними даними. В результаті задача зводиться до знаходження набору коефіцієнтів визначального співвідношення (6), що забезпечує в обраній нормі мінімальна відстань між розрахунковими і експериментальними даними. Для норми вибирався функціонал, який представляє собою суму середньоквадратичних відхилень характерних розрахункових значень від характерних експериментальних значень, таким чином, задача пошуку мінімуму функціоналу зводиться до задачі пошуку мінімуму функції кількох змінних. В результаті розв'язання задачі ідентифікації були визначені параметри реологічної моделі (6) (табл.1).

Усереднені експериментальні дані механічних параметрів та дані параметрів, що розраховані на моделі (рис. 11б); модуль Юнга і в'язкість виміряні в МПа и Па·с відповідно

ε	Експериментальні дані					Дані, що розраховані на моделі				
	E_1	E_2	E_3	μ_1	μ_2	E_1	E_2	E_3	μ_1	μ_2
0.1	0.92 ± 0.80	0.31 ± 0.25	0.28 ± 0.22	32.2 ± 23.8	18.4 ± 16.0	0.88	0.26	0.22	30.8	18.1
0.2	1.69 ± 1.40	0.49 ± 0.36	0.38 ± 0.27	55.8 ± 38.9	25.3 ± 19.0	1.67	0.46	0.31	54.6	24.9
0.3	2.50 ± 1.86	0.73 ± 0.51	0.58 ± 0.37	83.4 ± 58.6	37.5 ± 24.6	2.44	0.69	0.52	81.8	36.9
0.4	3.29 ± 2.11	0.97 ± 0.59	0.8 ± 0.44	109.9 ± 68.6	49.1 ± 26.1	3.25	0.93	0.74	108.4	48.5
0.5	4.07 ± 2.25	1.23 ± 0.71	1.11 ± 0.54	143.9 ± 94.8	65.0 ± 31.2	4.02	1.19	1.06	142.1	64.3
0.6	4.89 ± 2.40	1.44 ± 0.58	1.25 ± 0.53	165.3 ± 6.76	77.2 ± 3.04	4.83	1.40	1.21	163.9	76.3

Показано, що 5-елементна реологічна модель з одним активним елементом краще відповідає експериментальним даним (рис. 11).

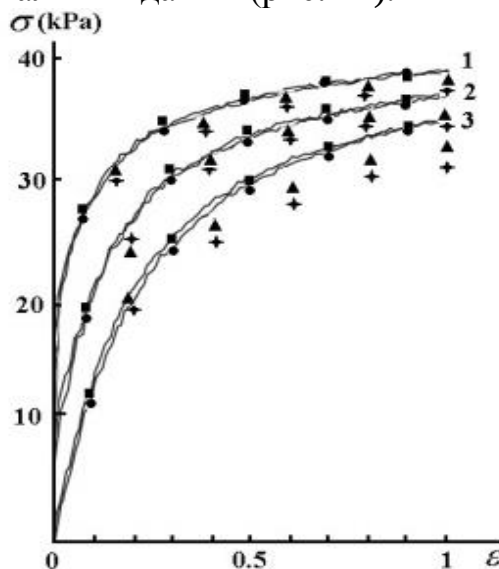


Рис. 11 Безрозмірні експериментальні криві $\sigma(\varepsilon)$ для стінки аорти; криві 1–3 відповідають швидкостям деформацій 0.1, 1, 10 s^{-1} , символи $\blacklozenge$ та $\#$ відповідають 4-елементній моделі без/з затримкою, $\blacksquare$ та $\bullet$ відповідають 5-елементній моделі без/з затримкою

Моделювання АР завжди пов'язане з тим, що необхідно усікати частину артеріального дерева, що лежить вниз за рухом крові (рис. 12). В нашій розрахунковій моделі – це артерії з діаметром < 0.1 мм, які відносяться до мікроциркуляторного русла. Для моделювання цієї ділянки АР запропоновано узагальнення 0D моделі пружної камери Франка (Windkessel) на випадок саморегуляції (урахування біоактивних властивостей судин). Для цього замість

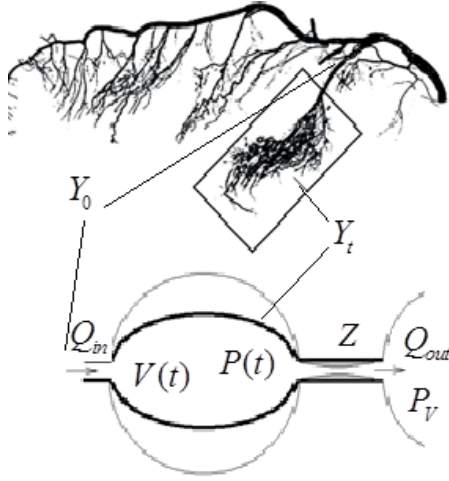


Рис. 12 Термінальний елемент АР та його модель як єдиної пружної камери [35]

залежності $V = V(P)$ (класична модель), використовується реологічний закон для в'язкопружного тіла Кельвіна – Фойгта:

$$\tau_v \frac{dV}{dt} + V = F(P) + \tau_p \frac{dP}{dt} + \Lambda(C_i), \quad (15)$$

де $F(P)$ – закон пружності для пасивної стінки, $\Lambda(C_i)$ – функція, що відповідає активному управлінню об'ємом камери в залежності від концентрації активатора, $\tau_{v,p}$ – керуючі функції.

Тоді можна отримати нелінійне звичайне диференціальне рівняння, яке описує коливання тиску:

$$\frac{d^2 P}{dt^2} + f_1 \left(\frac{dP}{dt} \right)^2 + f_2 \frac{dP}{dt} - f_3 P \frac{dP}{dt} + f_4 P = -\tilde{Q}(t) - \frac{\Lambda'_i}{\tau_p} \frac{dC_i}{dt}, \quad (16)$$

де $f_1 = \tau'_p / \tau_p$, $f_2 = F' + \tau_v Y / \tau_p$, $f_3 = \tau_v Y' / \tau_v Y'$, $f_4 = Y / \tau_p$, а штрих означає похідну функції по P , $\tilde{Q}(t) = [1 + \tau_v d/dt] Q_{in}(t) / \tau_p$, $\Lambda'_i = d\Lambda(C_i) / dC_i$.

Задача доповнюється рівнянням балансу:

$$\frac{dC}{dt} = -\alpha C + \psi(P) + \beta \frac{dP}{dt}, \quad (17)$$

де C концентрація активних речовин (кальцію, оксиду азоту та ряду інших вазоактивних факторів), α – швидкість поглинання активної речовини, функція $\psi(P)$ описує її виділення (секрецію) у відповідь на тиск P в судині, а β – у відповідь на осциляції тиску та відповідні напруження зсуву на стінках.

Розв'язок задачі (18)–(19) з відповідними замикаючими залежностями і граничними умовами отримано у вигляді розкладів за малим параметром.

Показано, що поведінка моделі активної і пасивної в'язкопружної стінки має істотні відмінності навіть для випадку лінійно-пружної стінки. Звичайні моделі пружної камери відповідають тільки зменшенню тиску зі швидкістю $\sim 1/(kZ)$. Запропонована модифікована модель з урахуванням регуляції відповідає випадку, коли падіння тиску $\sim \lambda_1$ або $\sim \lambda_2$ відповідно до ступеня стенозу коронарної артерії. Проведено чисельний експеримент з використанням геометричних і механічних параметрів моделі відповідно фізіологічним параметрам, який показав важливість використання саме модифікованої моделі в'язкопружної біоактивної стінки при прийнятті рішення щодо стану АР.

Таким чином, запропоновану модифіковану 0D модель АР з урахуванням саморегуляції можна використовувати в якості граничної умови для моделювання динаміки системного АР *in vivo*.

У четвертому розділі проведена практична реалізація розробленої ІС моніторингу стану АР людини. Для тестування даної системи моніторингу стану АР людини були використані дані, отримані за допомогою ультразвукових вимірювань на п'ятьох добровольцях: проводилися вимірювання довжин, діаметрів 67 системних артерій. На основі методики, описаної в другому розділі були згенеровані індивідуальні моделі геометрії АР для кожного волонтера, що налічують понад 10^5 артерій.

Значення щільності, модулів Юнга і в'язкостей стінок судин були отримані шляхом статистичних апроксимацій великих масивів даних вимірювань на сегментах судин і мають вигляд статистичних залежностей параметрів від віку індивіда і діаметрів. Щільність і в'язкість крові було виміряні безпосередньо на порції крові індивіда.

Криві тиску і швидкості були розраховані в середньому перетині кожного сегмента на згенерованій моделі геометрії АР волонтерів по запропонованій моделі руху крові по АР. Порівняльний аналіз показав достатню відповідність розрахованих параметрів кривих тиску та швидкості з відповідними параметрами, отриманими за допомогою ультразвукового метода (рис. 13).

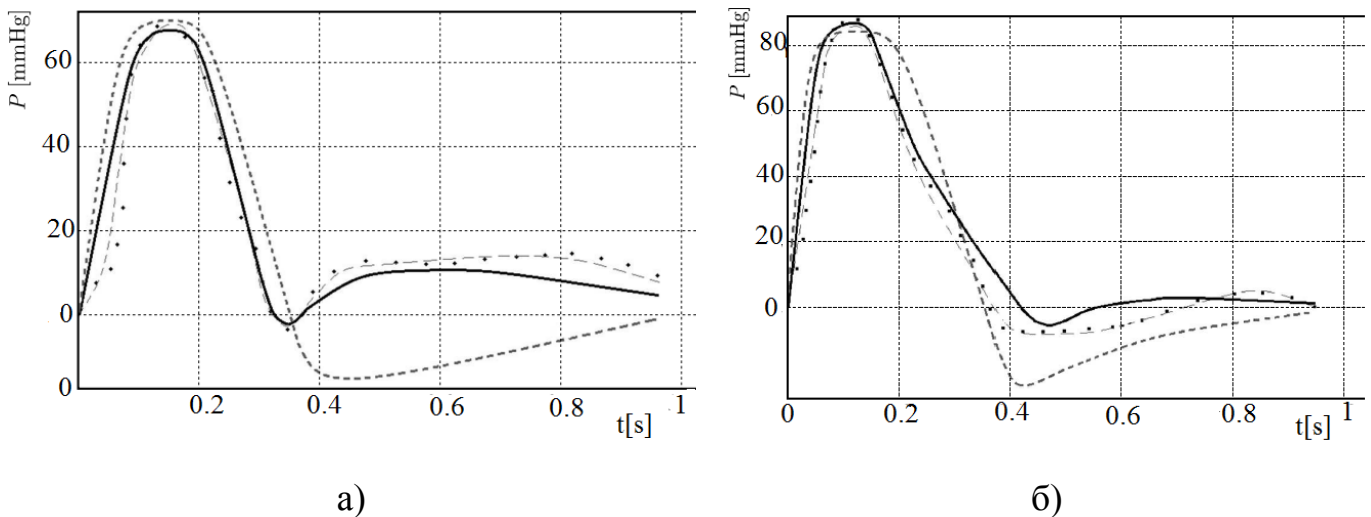


Рис. 13 Хвилі швидкості $V(t)$ на ділянці II (а), V (б), (рис.4) вздовж аорти; експериментальні криві (пряма лінія), ультразвукові вимірювання (крапки), чисельні обчислювання на розробленій моделі (штрихпунктирна лінія) та на моделі 55-трубки (штрихова лінія)

Проведені чисельні обчислення параметрів АР на моделях ІС моніторингу стану АР людини для оцінки чутливості моделі до параметрів, визначення властивостей хвиль тиску та потоку вздовж аорти при різних умовах коефіцієнта відбиття. За допомогою ІС моніторингу стану АР людини були отримані якісні та кількісні результати, що відповідають експериментальним даним: піки та обкручування фронту хвилі тиску вздовж аорти, зменшення амплітуди потоку зворотній рух в кінці систоли, поява дикротичної хвилі та розвиток чисельних відбитих хвиль. Розподіл швидкостей пульсових хвиль, обчислений на удосконалених моделях ІС моніторингу стану АР людини відповідає фізично-

відомій залежності пульсової швидкості від діаметру судини в експериментах на латексних трубках (рис.14).

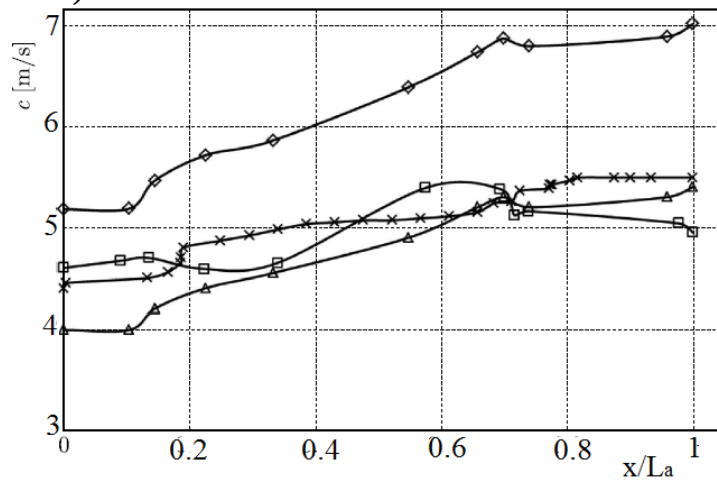


Рис. 14 Розподіл пульсової швидкості c (м/с) вздовж аорти отриманий за допомогою ІС моніторингу ($\times$), за даними джерел ($\diamond$), ($\square$), (Δ)

Проведено моделювання стенозу клубових артерій, результати якого відповідають експериментальним даним (рис. 15).

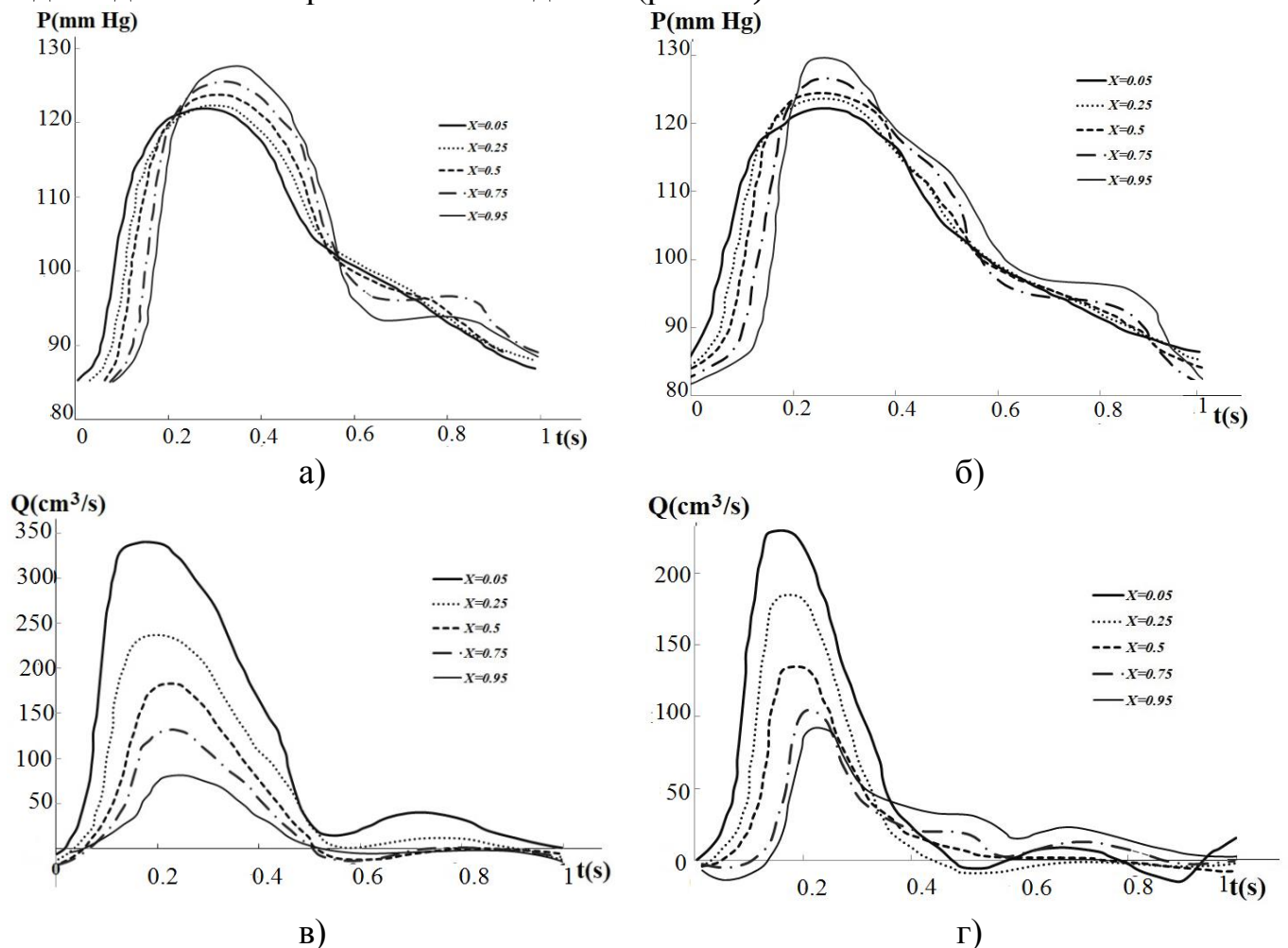


Рис. 15 Розподіл тиску $P(t)$ – (а, б) і витрати $Q(t)$ – (в, г) в різних місцях вздовж аорти, низький (а, в) і високий (б, г) опір клубових артерій.

ВИСНОВКИ

У роботі вирішене важливе науково-прикладне завдання – удосконалені моделі та методи ІС моніторингу стану АР людини, яка дає можливість розрахувати діагностичні показники артеріальної системи конкретного пацієнта, а саме параметри кривих тиску, швидкостей, коефіцієнти відбиття і провідність вздовж всього АР з необхідною достовірністю (точністю та адекватністю) за прийнятний час.

Запропонована ІС моніторингу заснована на моделі найбільш достовірної геометрії АР людини, а також на моделях руху крові по системі артерій з урахуванням активності стінки судин.

Удосконалено модель геометрії АР людини, яка основана на даних отриманих *in vitro* і *in vivo*. Отримана модель є найбільш достовірною та точною на сьогодні налічує понад 10^5 артеріальних сегментів. Розроблений метод відновлення дозволяє генерувати індивідуальну модель геометрії конкретної людини.

Удосконалено реологічну модель стінки судин. Проведена ідентифікація параметрів моделі відповідно з експериментальними даними, що дозволяє використовувати запропоновану модель при моделюванні руху крові по судинам. Дана модель враховує активні реакції стінки судин, тому описує реальну поведінку стінки судин *in vivo*.

Для моделювання мікроциркуляторного русла удосконалено 0D модель пружної камери. Запропоновану модель можна використовувати в якості граничних умов для артеріальної системи з урахуванням саморегуляції.

Удосконалена 2D модель руху крові по АР. Дана модель дозволяє обчислювати діагностичні показники АР, що відповідають експериментальним даним, при цьому вдалося суттєво знизити витрати ресурсів.

Вдосконалені математичні моделі та методи ІС моніторингу стану АР людини знайшли застосування в лікувально-діагностичному процесі в медичних закладах м. Харкова.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Наукові праці у наукових фахових виданнях України:

1. Кизилова Н. Н., Соловьева Е. Н. Анализ дискретных реологических моделей биоактивных мягких и жидких материалов // Вісник Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна. Серія «Математичне моделювання. Інформаційні технології. Автоматизовані системи управління». 2017. Вип. 35. С. 21–30. (*Особистий внесок здобувачки: запропонована 5-елементна реологічна модель біоактивного матеріалу*).

2. Соловйова О. М., Кізілова Н. М. Дисперсія хвиль у заповнених рідиною в'язкопружних трубках із закріпленою стінкою // Вісник Київського національного університету імені Тараса Шевченка. Серія «Фізико-математичні науки». 2017.

Вип. № 3. С. 221–224. (*Особистий внесок здобувачки: удосконалена двовимірна модель руху рідини вздовж трубки з в'язкопружного матеріалу*).

3. Соловйова О. М., Кізілова Н. М. Осциляції артеріальних судин з біоактивного матеріалу за наявності лінійного керування // Вісник Київського національного університету імені Тараса Шевченка. Серія «Фізико-математичні науки». 2018. Вип. № 2. С. 51–56. (*Особистий внесок здобувачки: проведення чисельних розрахунків на моделі біоактивного матеріалу за наявності лінійного керування*).

4. Кізілова Н. М., Соловйова О. М. Комп'ютерне моделювання в біомеханіці кровообігу // Вісник Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна. Серія «Математичне моделювання. Інформаційні технології. Автоматизовані системи управління». 2019. Вип. 41. С. 39–45. (*Особистий внесок здобувачки: участь у формулюванні задач дослідження, розробці концептуальної моделі*).

5. Solovyova E. N., Kizilova N. N. A system for monitoring the state of human cardiovascular system based on the most complete mathematical model of vascular bed // Вісник Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна. Серія «Математичне моделювання. Інформаційні технології. Автоматизовані системи управління». 2019. Вип. 42. С. 77–83. (*Особистий внесок здобувачки: розроблення математичної моделі АР людини*).

6. Соловйова О. М., Кізілова Н. М. Модель руху крові по артеріальному руслу з урахуванням біоактивності стінки судин // Вісник Київського національного університету імені Тараса Шевченка. Серія «Фізико-математичні науки». 2019. Вип. № 2. С. 87–91. (*Особистий внесок здобувачки: отримано аналітичний розв'язок задачі та проведені чисельні розрахунки*).

Наукові праці у виданнях, що входять до міжнародної наукометричної бази:

7. Zenin O. K., Kizilova N. N, Filippova E. N. Studies on the Structure of Human Coronary Vasculature // Biophysics. 2007. Vol. 52, Is. 5. P. 499–503. (Scopus). (*Особистий внесок здобувачки: проведено статистичний аналіз геометрії артеріальних систем внутрішніх органів*).

8. Kizilova N., Mizerski J., Solovyova H. Pulse wave propagation along human aorta: A model study // Journal of Theoretical and Applied Mechanics. 2020. Vol. 58, Is. 1. P. 17–34 (Scopus). (*Особистий внесок здобувачки: дослідження властивостей моделі аорти людини*).

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації в зарубіжних спеціалізованих виданнях:

9. Кизилова Н. Н., Филиппова Е. Н. Модель артериального русла как вязкоупругой камеры из биоактивного материала с учетом саморегуляции // Механика. Научные исследования и учебно-методические разработки. 2014. Вып. 8. С. 100–105. (*Особистий внесок здобувачки: запропоновано узагальнення нульвимірної (0D) моделі Франка з урахуванням саморегуляції*).

10. Филиппова Е. Н., Кизилова Н. Н. Отрицательное отражение волн как механизм увеличения проводимости разветвленных мягких волноводов // Механика. Исследования и инновации: Международный сборник научных трудов. 2016. Вып. 9. С. 122–129. *(Особистий внесок здобувачки: проведено моделювання АР, та досліджено вплив коефіцієнта відбиття хвиль на стан АР людини).*

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

11. Кизилова Н. Н., Филиппова Е. Н. Исследование проводимости русла коронарных артерий // Биология – наука XXI века: 8-я Международная Пущинская школа-конференция молодых ученых, 17–21 мая 2004 г. : тез. докл. Пущино, 2004. С. 84. *(Особистий внесок здобувачки: досліджені гідродинамічні властивості коронарного русла людини).*

12. Филиппова Е. Н., Кизилова Н. Н. Исследование стационарного и нестационарного течения крови в моделях внутриорганных артериальных русел // Математическое моделирование и биомеханика в современном университете : Международная школа-семинар, 23–27 мая 2005 г. : тез. докл. Ростов-на-Дону, 2005. С. 57–58. *(Особистий внесок здобувачки: дослідження стаціонарного та нестаціонарного руху крові на моделях внутрішніх органів).*

13. Филиппова Е. Н., Кизилова Н. Н. Исследование проводимости русел внутренних органов // Биология – наука XXI века : 10-ая Пущинская школа-конференция молодых ученых, 17–21 апреля 2006 г. : тез. докл. Пущино, 2006. С. 120–121. *(Особистий внесок здобувачки: проведення чисельних розрахунків, аналіз результатів).*

14. Кизилова Н. Н., Филиппова Е. Н. Отражение волн давления в вязкоупругих трубках при разных граничных условиях: приложение к анализу пульсовых колебаний стенок артерий // Всеукраїнська наукова конференція молодих вчених і студентів з диференціальних рівнянь та їх застосувань, присвячена 100-річчевому ювілею Я. Б. Лопатинського, 6–7 грудня 2006 р. : тези доп. Донецьк, 2006. С. 71–72. *(Особистий внесок здобувачки: планування та проведення чисельних розрахунків, аналіз результатів).*

15. Филиппова Е. Н. Исследование стационарного и волнового движения крови в артериальных руслах и их моделях // Современные проблемы математики и ее приложения в естественных науках и информационных технологиях : Международная научная конференция для студентов и аспирантов, 23–25 мая 2007 г. : тез. докл. Харьков, 2007. С. 146. *(Особистий внесок здобувачки: чисельні розрахунки, розробка моделей внутрішніх органів).*

16. Филиппова Е. Н., Кизилова Н. Н. Исследование проводимости коронарного русла для стационарного и волнового кровотока // Современные проблемы механики сплошной среды : труды XI Международной конференции, 26–29 ноября 2007 г., Ростов-на-Дону. Т. II. Ростов-на-Дону, 2007. С. 93–97. *(Особистий внесок здобувачки: розрахунки хвильової та стаціонарної провідності коронарного русла, аналіз результатів).*

17. Филиппова Е. Н., Кизилова Н. Н. Отражение волн в артериях: новые подходы к диагностике патологий // Тараповские чтения–2008 : Международная

школа-конференция, посвященная 145-летию кафедры теоретической механики, 21–25 апреля 2008 г. : тез. докл. Харьков, 2008 г. С. 139–142. *(Особистий внесок здобувачки: розробка моделі артеріального русла, проведення чисельних розрахунків).*

18. Филиппова Е. Н., Кизилова Н. Н. Распространение и отражение волн в заполненных жидкостью вязкоупругих трубках при разных условиях нагружения // Современные проблемы механики сплошной среды : труды XIII Международной конференции, 13–15 декабря 2009 г., Ростов-на-Дону. Т. II. Ростов-на-Дону, 2009. С. 181–185. *(Особистий внесок здобувачки: розробка моделі, аналітичний розв'язок задачі).*

19. Зенин О. К., Кизилова Н. Н., Филиппова Е. Н. Моделирование системного артериального русла человека // Биомеханика–2010 : Всероссийская конференция, 16–22 мая 2010 г. : тез. докл. Саратов, 2010. С. 79–80. *(Особистий внесок здобувачки: аналіз джерел, розробка моделі системного артеріального русла).*

20. Kizilova N., Philippova H., Zenin O. A realistic model of human arterial system: blood flow distribution, pulse wave propagation and modeling of pathology // Mechanika w medycynie : X Międzynarodowe Seminarium Naukowe, 17–18 сентября 2010 г., Boguchwała k/Rzeszowa, Poland, 2010. P. 103–118. *(Особистий внесок здобувачки: запропонована і досліджена модель геометрії АР людини).*

21. Филиппова Е. Н., Кизилова Н. Н. Распространение малых возмущений в трубках из биоактивного материала, заполненных вязкой несжимаемой жидкостью // Современные проблемы математики и ее приложения в естественных науках и информационных технологиях : Международная конференция, посвященная 50-летию механико-математического факультета Харьковского университета, 17–22 апреля 2011 г. : тез. докл. Харьков, 2011. С. 108. *(Особистий внесок здобувачки: аналіз літератури, розробка моделі).*

22. Филиппова Е. Н., Кизилова Н. Н. Математическая модель течения крови в сосуде как суперпозиции биоактивного windkessel элемента и пульсовой волны // Актуальные проблемы современной математики, механики и информатики : Тараповские чтения–2012 : Международная научная конференция, 1–31 мая 2012 г. : тез. докл. Харьков, 2012. С. 119. *Особистий внесок здобувачки: планування та проведення аналітичного розв'язку задачі, аналіз результатів).*

23. Филиппова Е. Н., Кизилова Н. Н. Моделирование биоактивных материалов в биомеханике кровообращения // Современные проблемы математики, механики, информатики : Тараповские чтения–2013 : Международная научная школа-конференция, посвященная 150-летию кафедры теоретической и прикладной механики, 29 сентября–4 октября 2013 г. : тез. докл. Харьков, 2013. С. 72–73. *(Особистий внесок здобувачки: аналіз джерел, планування та проведення чисельних розрахунків).*

24. Филиппова Е. Н., Кизилова Н. Н. Течение жидкости и распространение волн в вязкоупругих трубках из биоактивного материала // Математичне моделювання прикладних задач математики, фізики, механіки : Міжнародна науково-практична інтернет-конференція ХАДНУ, 12–16 жовтня 2013 р. : тез. доп. Харків, 2013. С. 60–63. *(Особистий внесок здобувачки: проведено огляд робіт).*

присвячених питанню моделювання руху рідини і розповсюдження хвиль у в'язкоупругих трубках з біоактивного матеріалу, запропонована модель).

25. Kizilova N., Philippova H. Mathematical Formulations for Multiscale Modeling of Cardiovascular Dynamics // Emerging Trends in Computational and Applied Mathematics : International Conference, 2–4 June 2014. : abstr. ITM University, Gurgaon, India, 2014. P. 10–11. *(Особистий внесок здобувачки: створена модель системи кровообігу людини).*

26. Филиппова Е. Н., Кизилова Н. Н. Особенности дисперсии волн, распространяющихся в заполненных жидкостью трубках из вязкоупругого материала // Сучасні проблеми механіки : III Міжнародна наукова конференція, 27–29 серпня 2015 р. : тез. доп. Київ, 2015. С. 85. *(Особистий внесок здобувачки: аналітичний розв'язок задачі).*

27. Filippova H. Conductivity of the coronary arterial trees for steady and wave blood flows // Современные проблемы естественных наук : Тараповские чтения–2016 : 5-я Международная научная онлайн-конференция, 1–15 марта 2016 г. : тез. докл. Харьков, 2016. С. 7–8. *(Особистий внесок здобувачки: порівняльний аналіз стаціонарного та хвильового руху крові коронарного русла, аналіз результатів).*

28. Solovyova H., Kizilova N., Mizerski J. Nonlinear model of blood flow through stenosed coronary arteries // Nonlinear Dynamics–2016 : proceedings of the 5th International Conference dedicated to the 90th anniversary of Academician V. L. Rvachev, September 27–30, 2016, Kharkiv, 2016. P. 384–389. *(Особистий внесок здобувачки: проведено чисельні розрахунки кривих тиску та швидкостей, та залежності тиску від швидкості для 1D моделі артеріального русла).*

29. Соловьева Е. Н., Кизилова Н. Н. Анализ дискретных моделей биоактивных мягких и жидких материалов // Методи дискретних особливостей в задачах математичної фізики: XVIII Міжнародний симпозіум, 26–28 червня 2017 р. : тез. доп. Харків, 2017. С. 198–201. *(Особистий внесок здобувачки: аналіз дискретних моделей біоактивних матеріалів).*

30. Соловьева Е. Н., Кизилова Н. Н. Компьютерное моделирование в биомеханике кровообращения // Комп'ютерне моделювання в наукоємних технологіях: праці V Міжнародної науково-технічної конференції, 22–25 травня 2018 р., Харків, 2018. С. 282–285. *(Особистий внесок здобувачки: збір та аналіз джерел, розробка моделі серцево-судинної системи).*

31. Kizilova N., Solovyova H., Mizerski J. Modeling of Pulse Wave Propagation and Reflection along Human // Biomechanics 2018 : International conference of the Polish society of biomechanics, 5–7 September, 2018. : abstr. Zielona Góra, 2018. P. 109–110. *(Особистий внесок здобувачки: статистичний аналіз даних, розробка моделі аорти).*

32. Kizilova N., Solovyova H., Mizerski J. Modeling of pulse wave propagation and reflection along humana aorta // Biomechanics in Medicine and Biology : proceedings of the International Conference of the Polish Society of Biomechanics, Springer Series «Advances in Intelligent Systems and Computing», September 5–7. 2018, Zielona Góra. Vol. 83. Zielona Góra, Poland, 2019. P. 23–35. *(Особистий внесок здобувачки: дослідження властивостей моделі аорти людини).*

33. Kizilova N. N., Solovyova E. N. Mathematical modeling of the bioactive arterial wall // Differential equations and control theory : 3rd International Scientific Conference, 25–27 September 2018. : abstr. Kharkiv, 2018. P. 31–32. *(Особистий внесок здобувачки: розробка моделі активного в'язкопружного матеріалу, аналітичне рішення задачі).*

34. Соловйова О. М., Кізілова Н. М. Система моніторингу стану серцево-судинної системи людини на основі математичної моделі судинного русла // Перспективні напрямки сучасної електроніки, інформаційних і комп'ютерних систем – 2019 : IV Всеукраїнська науково-практична конференція, 27–29 листопада 2019 р. : тез. доп. Дніпро, 2019. С. 41. *(Особистий внесок здобувачки: розробка концептуальної моделі інформаційної системи моніторингу стану артеріального русла).*

Наукові праці, які додатково відображають наукові результати дисертації:

35. Філіппова О. М., Кізілова Н. М. Дослідження руху в'язкої рідини у в'язкопружній камері з біоактивного матеріалу // Вісник Київського національного університету імені Тараса Шевченка. Серія «Фізико-математичні науки». 2015. Спецвипуск. С. 277–282. *(Особистий внесок здобувачки: проведені чисельні розрахунки на 0D моделі Франка з урахуванням саморегуляції та проведені порівняння з експериментальними даними.).*

36. Solovyova H. N., Kizilova N. N. Mathematical modeling of bioactive arterial wall // Вісник Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна. Серія «Математика, прикладна математика, механіка». 2018. Т. 88. С. 44–57. *(Особистий внесок здобувачки: проведена ідентифікація параметрів 5-елементної реологічної моделі біоактивного матеріалу відповідно з експериментальними даними).*

37. Кізілова Н. М., Соловйова О. М. Математичне моделювання розповсюдження пульсових хвиль вздовж аорти людини // Біофізичний вісник. 2018. Вип. 40. С. 26–39. *(Особистий внесок здобувачки: проведено фізичний аналіз будови аорти людини).*

АНОТАЦІЯ

Соловйова О.М. Моделі та методи інформаційної системи моніторингу стану артеріального русла людини. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття ступеня кандидата технічних наук. Спеціальність 01.05.02 – математичне моделювання та обчислювальні методи. – Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України, Харків, 2020.

У дисертаційній роботі розроблена концептуальна модель інформаційної системи (ІС) моніторингу стану артеріального русла (АР) людини. Запропонована ІС моніторингу дозволяє розраховувати діагностичні показники з необхідною точністю, при цьому значно знизивши витрати ресурсів. Розроблена ІС моніторингу ґрунтується на найбільш достовірній та точній моделі геометрії АР людини, а також

на математичних моделях руху крові по системі артерій з урахуванням біоактивності стінки судини. Удосконалена модель геометрії АР людини є найбільш достовірною на сьогодні; вона налічує понад 100000 артеріальних сегментів, що дозволило врахувати фізичні ефекти розповсюдження та відбиття хвиль. Розроблено метод відновлення індивідуальної геометрії АР людини. Удосконалена двовимірна модель руху крові по АР (2D модель), яка на відміну від існуючих, враховує біоактивні реакції стінки судин. Для урахування активної поведінки судин удосконалена реологічна модель стінки судин. Для моделювання мікроциркуляторного русла удосконалена нульвимірна модель АР (0D Windkessel модель). Запропонована модель враховує ефекти саморегуляції русла. Проведена практична реалізація розробленої ІС моніторингу стану АР людини. Для тестування даної ІС проведено розрахунки діагностичних показників на п'ятьох добровольцях. Порівняльний аналіз з експериментальними даними показав добру якісну та кількісну відповідність розрахованих параметрів кривих тиску та швидкості з відповідними параметрами, отриманими за допомогою ультразвукових вимірювань.

Ключові слова: активність стінки судин, інформаційна система моніторингу, модель геометрії артеріального русла, 0D Windkessel модель, 2D модель руху крові.

ABSTRACT

Soloviova O.M. Models and methods of information system for monitoring the state of human arterial human bed. – Qualification scientific paper: a manuscript.

Thesis submitted for obtaining the degree in Technical Sciences, Speciality 01.05.02 – Mathematical modeling and computational methods. – V. N. Karazin Kharkiv National University, Ministry of Education and Science of Ukraine, Kharkiv, 2020.

The thesis focuses on the methods and models of an information system (IS) for monitoring the state of human arterial bed (AB). A conceptual model of the IS for monitoring the state of the AB is developed. The monitoring IS gives an opportunity to carry out numerical computations of diagnostic indices with the required accuracy and to reduce the resource costs significantly. The developed IS is based on the model of the most valid and complex geometry of human arterial bed, and also on the models of blood flow along the AB accounting for the bioactivity of blood vessel walls.

The correspondent mathematical models for numerical computations of the blood flow parameters in the larger, middle and smaller arteries and veins have been modified for the complex structure and rheology of the vessel walls in order to provide more accurate results of the monitoring IS.

The most complete geometric model of human AB composed by more than 100,000 arterial segments and obtained by *in vitro* and *in vivo* measurements is used in the monitoring IS. Two correspondent databases (DB) of the *in vitro* (DB1) and *in vivo* (DB2) measurement data have been created. The systemic arterial tree has approximately 1000 arterial segments (with diameters $d = 32 - 1\text{mm}$), while each internal organ and muscle are described by more than 1000 arterial segments ($d = 1 - 0,1\text{mm}$). The geometric and hemodynamic parameters of arterial segments have been added to the DB1 and DB2. The

statistical analysis of the measurement data reveals significant regularities in the structure of the ABs, as well as the good correspondence between the *in vitro* and *in vivo* data. Based on the DB1 and DB2, the most complete on today model of human aorta consisting of 93 segments has been developed.

The lengths of the arterial segments were normalized to the height of the patient and averaged. Based on the averaged AB model, a generalized basic model (GBM) of human AB geometry and rheology composed of 980 tubes was constructed. A method of restoring an individual model of AB geometry and rheology for an individual (person-specific model) has been developed, based on the developed GBM. Based on the proposed method, the ABs of internal organs can be restored up to the vessels with diameters of 0.1 mm.

The modified mathematical models and methods of the IS give the opportunity to take into account the physical effects of wave propagation, reflection and interference. The 2D model of axisymmetric blood flow along each segment of the AB is improved, taking into account the bioactive properties of the vessel wall. The motion of a viscous incompressible Newtonian fluid along a thick-walled cylindrical tube made of viscoelastic bioactive material is considered based on the modified Navier-Stokes equations for the fluid and equations for the viscoelastic bioactive walls coupled via the boundary conditions at the common interfaces (2D model). The open outlets of the tubes are supplied by the terminal elements which are considered as the models of the microcirculatory ABs inside the internal organs and muscles. To solution of the coupled problem has been found by the Fourier series decomposition method. The expressions for the fluid velocities, wall displacements and pressures in the fluid and wall are obtained. The wave dispersion in the fluid-filled tubes as the dependences of the wave propagation velocity on its frequency has been studied.

The rheological model of the vessel wall has been modified to take into account the active behavior of the tube wall. Novel 5-element rheological model of the active viscoelastic material has been developed, carefully studied and validated. The proposed model consists of three elastic elements, one viscous and one bioactive element. It is shown that the 5-element rheological model with one active element corresponds better to the experimental data.

The Windkessel 0D model of the arterial vessel has been modified accounting for the bioactivity and used as a good model of the microcirculatory beds. This model represents the effects of auto-regulation of the vessel lumen and wall thickness via the arterial pressure and flow rate in the total AB.

The practical realization of the developed IS for monitoring the state of human ABs is carried out. The physiological data of ultrasound measurements on five volunteers were used to test the monitoring IS. Automatic numerical computations of the most important diagnostic parameters like wave reflection coefficient, wave velocity, wall rigidity, wall shear stress, pressure oscillations at the wall and some others are introduced in the developed monitoring IS. A comparative study showed very good correspondence of the calculated parameters of the pressure and velocity curves to the *in vivo* measured ones with ultrasonic or other methods.

Key words: activity of vessel wall, monitoring information system, geometry model of arterial bed, 0D Windkessel model, 2D model of blood flow.

СОЛОВЙОВА ОЛЕНА МИКОЛАЇВНА

**МОДЕЛІ ТА МЕТОДИ ІНФОРМАЦІЙНОЇ СИСТЕМИ МОНІТОРИНГУ
СТАНУ АРТЕРІАЛЬНОГО РУСЛА ЛЮДИНИ**

(Автореферат)

дисертації на здобуття наукового ступеня

кандидата технічних наук

Тираж 100 прим

Підписано до друку 25.06.2020.