

Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна

Міністерство освіти і науки України

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

Соловйова Олена Миколаївна

УДК 517.968.519.6

ДИСЕРТАЦІЯ
«МОДЕЛІ ТА МЕТОДИ ІНФОРМАЦІЙНОЇ СИСТЕМИ МОНІТОРИНГУ
СТАНУ АРТЕРІАЛЬНОГО РУСЛА ЛЮДИНИ»

Спеціальність 01.05.02 – «Математичне моделювання та обчислювальні
методи»
(Технічні науки)

Подається на здобуття кандидата технічних наук

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей,
результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело.

_____ О. М. Соловйова

Науковий керівник: Кізілова Наталія Миколаївна,
доктор фізико-математичних наук, професор.

Харків – 2020

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 за спеціальністю 01.05.02 – математичне моделювання та обчислювальні методи (Технічні науки). – Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України, Харків, 2020.

У дисертаційній роботі розроблено концептуальну модель інформаційної системи моніторингу стану артеріального русла людини. Розроблена інформаційна система моніторингу стану артеріального русла людини дозволяє проводити чисельні розрахунки тисків і швидкостей кровотоку в кожній артерії, аналізувати розподіл об'ємів крові та швидкостей кровотоку, розраховувати важливі діагностичні показники, що дає можливість виявляти порушення артеріального русла людини. Запропоновано інформаційну систему моніторингу завдяки удосконаленням моделям та методам дозволяє розраховувати діагностичні показники з необхідною точністю, при цьому значно знизивши ресурсовитратість. Розроблена інформаційна система моніторингу заснована на моделі геометрії артеріального русла людини, що є найбільш достовірною та точною, а також на моделях руху крові по системі артерій з урахуванням активності стінки судин.

З метою вирішення наукового завдання – розробки математичних моделей і методів для інформаційної системи моніторингу стану АР людини, вдосконалено відповідні моделі та методи.

Удосконалено модель геометрії артеріального русла людини, яка оснований на результатах геометричних даних вимірювань, отриманих *in vitro* та *in vivo*. Дана модель на відміну від існуючих є найбільш достовірною на сьогодні: налічує понад 100000 артеріальних сегментів, що дозволило

врахувати фізичні ефекти розповсюдження та відбиття хвиль. На основі отриманих даних були створені відповідні бази даних. Для системних артерій база даних 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 графи артеріальних русел позаорганних і внутрішньоорганних артерій і розраховані відповідні геометричні і гемодинамічні параметри. При аналізі даних були виявлені статистично значущі закономірності будови судинних дерев, а також залежності між даними, що отримані *in vitro* та *in vivo*. Удосконалено модель аорти, яка складається з 32-х розгалужень. На моделі аорти розраховані значення коефіцієнтів розгалужень та швидкості пульсових хвиль, які відповідають даним попередніх експериментальних вимірювань в аорті катетером з мікроманометром *in vivo*. Вперше на удосконаленій моделі геометрії артеріального русла було показано, що аорта людини є оптимальний хвилевід з ефектом підсмоктування. Отримані нові властивості артеріального русла людини важливі при розрахунках та аналізу діагностичних показників. Дані довжин артеріальних сегментів були нормовані, та після порівняння були усереднені. На основі усередненої моделі артеріального русла, удосконаленої моделі аорти та отриманих залежностей була побудована **базова модель** геометрії артеріального русла людини, яка налічує 970 трубок. Проведена валідація моделі геометрії артеріального русла людини. Удосконалено метод відновлення індивідуальної моделі геометрії артеріального русла для конкретної людини (personal-specific model) на основі отриманої базової моделі геометрії артеріального русла. Для побудови індивідуальної моделі можуть бути використані дані вимірювань деяких діаметрів та довжин людини методами ультразвукових вимірювань, магнітно-резонансної томографії або комп'ютерної томографії. Таким чином, артеріальні русла внутрішніх органів

на основі запропонованих моделей та методів можуть бути відновлені до судин з діаметрами 0.1 мм.

При моделюванні руху крові по артеріальному руслу загальноприйнятим є перехід до гідродинаміки, використовуючи рівняння Ейлера. Удосконалена двовимірна модель руху крові по артеріальному руслу (2D модель), яка на відміну від існуючих, враховує біоактивні реакції стінки судин, що дозволило підвищити точність розрахунків діагностичних показників, при цьому знизивши ресурсовитратність. Постановка задачі руху крові по артеріальному руслу 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. При розв'язанні задачі був використаний метод розкладання в ряд Фур'є. Отримані розкладання для компонент швидкостей рідини і переміщень стінки, та тисків для рідини і матеріалу стінки трубки. З урахуванням граничних умов отримано і досліджено дисперсійне співвідношення для швидкості розповсюдження хвиль. Проведені розрахунки гідродинамічних параметрів при різних умовах на границі рідина-стінка трубки, та показано, що граничні умови треба враховувати при моделюванні артеріального русла людини. При проведенні всіх чисельних розрахунків використовувалися параметри, що відповідають крові і стінкам артерій в нормі та при патологіях.

Для урахування активної поведінки стінки трубки удосконалена реологічна модель стінки судин. Запропоновано використовувати 5-елементну дискретну реологічну модель активного матеріалу, яка на відміну від існуючих, враховує активні реакції стінки судин. Запропонована модель складається з трьох пружних, одного в'язкого і одного біоактивного елемента, який створює миттєве напруження. Розв'язок реологічного співвідношення даної 5-елементної моделі було отримано при

ізотонічному, ізометричному і динамічному експериментах. 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 5-елементної моделі з одним активним елементом з 4-елементною. Проведена ідентифікація параметрів моделі відповідно з експериментальними даними, що дозволяє використовувати запропоновану модель при моделювання матеріалу стінки судин. Дана модель враховує активні реакції стінки судин, тому описує реальну поведінку стінки судин *in vivo*. Показано, що 5-елементна реологічна модель з одним активним елементом краще відповідає експериментальним даним, ніж існуючі моделі стінки судин.

Удосконалена нульвимірна модель артеріального русла (0D модель), яка в інформаційній системі моніторингу стану артеріального русла людини моделює мікроциркуляторне русло. На відміну від існуючих нульвимірних моделей, дана модель враховує ефекти саморегуляції русла, що підвищило точність отриманих результатів. Розв'язок задачі 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. 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 артеріальної системи людини. Дана модель враховує активний матеріал стінки судин і дозволяє врахувати розвиток патологій стінки судин.

Проведена практична реалізація розробленої інформаційної системи моніторингу стану артеріального русла людини. Для тестування даної

системи моніторингу стану артеріального русла людини були використані дані, що отримані за допомогою ультразвукових вимірювань на п'ятьох добровольцях. На основі отриманої *базової моделі* геометрії артеріального русла людини проведено розрахунки діагностичних показників на моделях руху крові по системі артерій з урахуванням активності стінки судин та проведено порівняння з експериментальними даними. Порівняльний аналіз показав кількісну та якісну відповідність розрахованих параметрів кривих тиску та швидкості з відповідними параметрами, отриманими за допомогою ультразвукових вимірювань. Експериментально підтверджено, що розроблена інформаційна система моніторингу стану артеріального русла людини може бути застосована для розрахунку діагностичних показників важливих при діагностуванні серцево-судинних захворювань у людини.

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

ABSTRACT

Olena M. Soloviova. Models and methods of information system for monitoring the state of arterial human bed. – Qualification scientific work is as a manuscript.

Thesis for a Candidate degree in Technical Sciences: speciality 01.05.02 – Mathematical modeling and computational methods (Technical science). – V. N. Karazin Kharkiv National University, Ministry of Education and Science of Ukraine, Kharkiv, 2020.

This thesis focuses on the methods and models of information system for monitoring the state of the human arterial bed. Developed information system for monitoring the state of human arterial bed allows to do numerical calculations of blood pressure and velocities in each artery, analyze the distribution of blood flow and velocities, calculate important diagnostic indices, which makes it possible to find human arterial bed disorders. The proposed monitoring information system due to advanced models and methods allows to calculate diagnostic indices with the required accuracy, while significantly reducing resource consumption. The developed information system of monitoring is based on the model of the most reliable and exact geometry of the arterial bed of the person, and also on models of movement of blood on the system of arteries taking into account activity of vessel wall.

In order to solve the scientific problem – the development of mathematical models and methods for monitoring the state of the human arterial bed, improved the corresponding methods and models.

Improved model of human arterial bed geometry, which is based on the results of geometric measurement data obtained *in vitro* and *in vivo*. This model, in contrast to the existing ones, is the most reliable today: it has more than 100,000 arterial segments, which allows it to take into account the physical effects of propagation and reflection of waves. On the basis of the received data the corresponding databases were created. For systemic arteries, the database has approximately 1000 arterial segments (with diameters $d = 32 - 1\text{mm}$),

intra-arterial data – more than 1000 arterial segments for each internal organ or muscle ($d = 1 - 0,1 \text{ mm}$). According to the results of measurements, arterial bed graphs of extraorgan and intraorgan arteries were constructed and geometric and hemodynamic parameters of arterial bed were calculated. The analysis of the data revealed statistically significant patterns in the structure of vascular trees, as well as the relationship between the data obtained *in vitro* and *in vivo*. The aortic model was improved, consisting of 32 branches. The values of branching coefficients and pulse wave velocities are calculated on the aortic model, which correspond to the data of previous experimental measurements in the aorta by a catheter with a micromanometer *in vivo*. For the first time on an improved model of the geometry of the arterial bed, it was shown that the human aorta is the optimal waveguide with the effect of suction. The obtained new properties of the human arterial bed are important in the calculation and analysis of diagnostic indices. Arterial segment length data were normalized and averaged after comparison. Based on the averaged arterial bed model, the improved aortic model and the obtained dependences, a basic model of human arterial bed geometry was constructed, which has 970 tubes. Validation of the model of human arterial bed geometry is carried out. The method of restoring the individual model of arterial bed geometry for a specific person (personal-specific model) on the basis of the obtained basic model of arterial bed geometry has been improved. Measurements of some human diameters and lengths using ultrasound, magnetic resonance imaging, or computed tomography can be used to build an individual model. Thus, arterial beds of internal organs on the basis of the proposed moles and methods can be restored to vessels with diameters of 0.1 mm.

At modeling the movement of blood along the arterial bed, it is common to consider hydrodynamics using the Euler equation. An improved two-dimensional model (2D model) of blood flow in the arterial bed, which, in contrast to existing ones, takes into account the bioactive reactions of the vessel wall, which increased the accuracy of calculations of diagnostic indices, while reducing resource consumption. The statement of the problem of the movement

of blood in the arterial bed is reduced to the consideration of the hydrodynamic problem of the movement of fluid through a system of deformed tubes. The motion of a viscous incompressible Newtonian fluid along a thick-walled cylindrical tube made of viscoelastic bioactive material at the end of which a system of tubes, which is a terminal bed, is given. The Fourier series decomposition method was used to solve the problem. Decompositions for the components of fluid velocities and wall displacements, and pressures for fluid and tube wall material are obtained. Taking into account the boundary conditions, the dispersion relation for the speed of wave propagation is obtained and investigated. The calculations of hydrodynamic parameters under different conditions at the liquid-wall boundary of the tube were performed, and it was shown that the boundary conditions should be taken into account at modeling human arterial bed. When performing all numerical calculations, parameters corresponding to blood and artery walls in normal and pathological conditions were used.

The rheological model of the vessel wall has been improved to take into account the active behavior of the tube wall. It is proposed to use a 5-element discrete rheological model of the active material, which, in contrast to the existing ones, takes into account the active reactions of the vessel wall.

The proposed model consists of three elastic, one viscous and one bioactive element that creates instantaneous stress. The solution of the rheological relation of this 5-element model was obtained by isotonic, isometric and dynamic experiments. The characteristic dependences of the dimensionless voltage on the dimensionless time for the 5-element rheological model without taking into account the delay are obtained. The effect of time delay on the behavior of the model is studied, and it is shown that the model with time delay is characterized by a smooth transition from stress to relaxation. A comparison of a 5-element model with one active element with a 4-element one is performed. The model parameters were identified in accordance with experimental data, which allows the use of the proposed model in modeling the material of the vessel wall. This model takes into account the active reactions of the vessel wall, so it describes the actual behavior of

the vessel wall in vivo. It is shown that a 5-element rheological model with one active element corresponds better to experimental data than existing models of the vessel wall.

An advanced zero-dimensional arterial bed model (0D model), which simulates the microcirculatory channel in the human arterial bed monitoring state. In contrast to the existing zero-dimensional models, this model takes into account the effects of channel self-regulation, which increases the accuracy of the results. The solution of the problem with the corresponding closing dependences and boundary conditions is obtained using small parameter expansion. It is shown that the behavior of the model of the active and passive viscoelastic wall has significant differences even for the case of a linear-elastic wall.

A numerical experiment using geometric and mechanical parameters of the model according to physiological parameters, which showed the importance of using a modified model of viscoelastic bioactive wall in deciding on the state of the human arterial system. This model takes into account the active material of the vascular wall and allows to take into account the development of pathologies of the vascular wall.

The practical implementation of the developed information system for monitoring the state of human arterial bed has been carried out. Data from ultrasound on five volunteers were used to test this human arterial bed monitoring system. Based on the obtained basic model of the geometry of the human arterial bed, diagnostic parameters were performed on models of blood flow through the arterial system, taking into account the activity of the vessel wall and compared with experimental data. Comparative analysis showed the quantitative and qualitative compliance of the calculated parameters of the pressure and velocity curves with the corresponding parameters obtained using the ultrasound method. It has been experimentally confirmed that the developed information system for monitoring the state of the human arterial bed can be used to calculate diagnostic indicators important in the diagnosis of cardiovascular disease in humans.

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

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. Соловійова 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. Вип. 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. Соловійова 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., Соловійова 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).*

ЗМІСТ

ВСТУП.....	22
РОЗДІЛ 1 АНАЛІЗ ІНФОРМАЦІЙНИХ СИСТЕМ МОНІТОРИНГУ СТАНУ АРТЕРІАЛЬНОГО РУСЛА ЛЮДИНИ, ВІДПОВІДНИХ МОДЕЛЕЙ ТА МЕТОДІВ.....	31
1.1 Аналіз інформаційних систем моніторингу стану артеріального русла людини.....	31
1.2 Аналіз моделей руху крові по артеріальній судині.....	36
1.3 Аналіз моделей стінки судин.....	42
1.4 Аналіз моделей руху рідини по активним трубкам.....	45
1.5 Аналіз моделей системного артеріального русла людини.....	49
Висновки до розділу 1.....	53
РОЗДІЛ 2 РОЗРОБКА МОДЕЛІ ІНДИВІДУАЛЬНОЇ ГЕОМЕТРІЇ АРТЕРІАЛЬНОГО РУСЛА ЛЮДИНИ.....	57
2.1 Статистичний аналіз параметрів артеріального русла, отриманих при вимірах артеріальних сегментів <i>in vitro</i> та <i>in vivo</i>	57
2.1.1 Аналіз даних системного внеорганного русла	60
2.1.2 Аналіз даних артеріальних русел внутрішніх органів на прикладі коронарного русла.....	64
2.1.3 Аналіз даних аорти людини.....	75
2.2 Валідація моделі артеріального русла, побудованої на основі отриманих закономірностей будови артеріальної системи людини.....	81
2.3 Базова модель артеріального русла та метод генерації індивідуальної моделі.....	87
Висновки до розділу 2.....	89

РОЗДІЛ 3 МОДЕЛЮВАННЯ РУХУ КРОВІ ПО АРТЕРІАЛЬНОМУ РУСЛУ ЛЮДИНИ.....	91
3.1 Двовимірний модель руху рідини по товстостінній в'язкопружній трубці з біоактивного матеріалу за наявності на кінці трубки термінального русла з саморегуляцією.....	91
3.1.1 Постановка задачі.....	91
3.1.2 Розв'язок задачі.....	95
3.1.3 Чисельні результати.....	99
3.2 Дискретні реологічні моделі в'язкопружного біоактивного матеріалу.....	103
3.2.1 Трьох-елементна реологічна модель з одним активним елементом.....	105
3.2.2 П'яти-елементна реологічна модель з одним активним елементом.....	107
3.2.3 Реологічні моделі з затримкою за часом.....	109
3.2.4 Чисельні результати.....	110
3.3 Модифікована модель Франка для випадку в'язкопружної біоактивної стінки.....	117
3.3.1 Постановка задачі.....	117
3.3.2 Аналіз розв'язку задачі для випадку гідродинамічної регуляції.....	121
Висновки до розділу 3.....	125
РОЗДІЛ 4 ПРАКТИЧНА РЕАЛІЗАЦІЯ ІНФОРМАЦІЙНОЇ СИСТЕМИ МОНІТОРИНГУ СТАНУ АРТЕРІАЛЬНОГО РУСЛА ЛЮДИНИ.....	127
4.1 Матеріали та методи.....	127

4.2 Чисельні розрахунки діагностичних параметрів артеріальної системи на удосконалених моделях ІС моніторингу стану артеріального русла людини.....	130
Висновки до розділу 4.....	139
ЗАГАЛЬНІ ВИСНОВКИ.....	140
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	143
ДОДАТОК А Список опублікованих праць за темою дисертації	166
ДОДАТОК Б Данні діаметрів та довжини артеріальних сегментів виміряних на п'яти препаратах.....	174
ДОДАТОК В Визначники для трьох різних умов на поверхні трубки.....	176
ДОДАТОК Д Документи, що підтверджують впровадження результатів дисертаційної роботи	177

ВСТУП

Обґрунтування вибору 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 інвазивними способами, наприклад, за допомогою ангіографії. Однак, інвазивне вимірювання має суттєві недоліки: травматичність процедури і високу вартість. Тому вигідніше використовувати чисельні методи і математичні моделі для розрахунку 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. О’Rourke, W.W. Nichols, N. Stergiopulos, К. 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, ресурсомісткі 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 розробці 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.

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

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 розроблена концептуальна модель ІС моніторингу стану АР людини для розрахунку діагностичних індексів ССС, яка, на відміну від

існуючих, заснована 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 індекси з необхідною достовірністю, при цьому значно знизивши ресурсовитратності.

2. Удосконалена модель геометрії АР людини, яка заснована 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. Удосконалена 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 ресурсовитратності та підвищити точність розрахунків діагностичних індексів.

4. Удосконалена реологічна модель стінки судин та проведена ідентифікація параметрів стінки судин, яка, на відміну від існуючих, враховує активні властивості стінки судин, що дозволило отримати адекватні результати.

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

Особистий внесок здобувачки. Всі результати дисертаційної роботи отримані авторкою самостійно. Вони викладені в тридцять сьоми 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.

Усі співавтори погодилися із задекларованим особистим внеском здобувачки у спільних публікаціях.

Апробація матеріалів дисертації. 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 Пушинской школе-конференции молодых ученых «Биология – наука

XXI века» (Пушино, 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 Пушинской 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-річчєвому 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, Россия, 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, Россия, 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 ее 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 симпозіумі «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.).

Структура та 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 рисунки на 2 окремих сторінках.

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.

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 індекси 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, моделі системи кровообігу людини використано в освітньому процесі кафедри біомедичної інженерії 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.). В державній установі «Національний інститут терапії імені Л. Т. Малої Національної академії медичних наук 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 збільшило кількість додаткових методів діагностики та прогнозування у пацієнтів з серцево-судинними захворюваннями (акт впровадження від 23.12.2019 р.).

РОЗДІЛ 1

АНАЛІЗ ІНФОРМАЦІЙНИХ СИСТЕМ МОНІТОРИНГУ СТАНУ АРТЕРІАЛЬНОГО РУСЛА ЛЮДИНИ, ВІДПОВІДНИХ МОДЕЛЕЙ ТА МЕТОДІВ

1.1 Аналіз інформаційних систем моніторингу стану артеріального русла людини

Згідно з даними Всесвітньої організації охорони здоров'я серцево-судинні захворювання (ССЗ) є основною причиною смерті в усьому світі [1]. За оцінками, в 2016 році від ССЗ померло 17,9 мільйонів чоловік, що склало 31% всіх випадків смерті в світі [1]. В результаті серцевого нападу та інсульту сталося 85% цих смертей, що сталися, головним чином, в результаті закупорювання судин, яке перешкоджає кровопостачанню серця або мозку. При даних захворюваннях необхідне екстрене надання медичної допомоги пацієнту: проведення оперативного моніторингу стану АР людини з метою діагностики, хірургічного втручання або призначення адекватного лікування.

На сьогодні діагностика здійснюється в основному за допомогою ангіографії, магнітно-резонансної або комп'ютерної томографії (МРТ або КТ) [2].

1. КТА – метод сканування кровоносних судин на комп'ютерному томографі, після введення в них рентген-контрастної речовини через внутрішньовенний катетер [3].

2. МРТ – метод, що заснований на природі магнітно-ядерного резонансу і не вимагає ін'єкцій [4].

Дані методи дають двовимірне зображення просвіту судин, яке суб'єктивно оцінюється лікарем при відсутності кількісної інформації про ступінь ураження судин. Однак оцінка ступеня патології судин має визначальне значення при постановці правильного діагнозу. Перед лікарем

стоїть завдання прийняття рішення про стентування уражених судин або призначення медикаментозного лікування. Правильне рішення даного завдання призводить до поліпшення якості життя пацієнта, зменшення кількості стентованих судин і, таким чином, скорочення фінансових витрат.

Тому для постановки об'єктивного діагнозу необхідні також дані ряду діагностичних показників – показників, що дають кількісну оцінку порушень процесів гемодинаміки [5]. До таких показників відносяться, наприклад, криві тиску P і швидкості кровотоку V , коефіцієнт відбиття Γ , швидкість розповсюдження пульсових хвиль c (pulse wave velocity, PWV) [6], напруження зсуву на стінці судини τ_w [7], осциляції діаметру у стінки судини $d(t)$ [8], фракційний резерв кровотоку (FFR) [9]. Наприклад, FFR визначається як відношення тиску після стенозу і тиску до нього [10]. За допомогою даного показника можна визначити ступінь критичності звуження судини, наприклад: $FFR > 0,80$ означає, що даний стеноз викликає помірний опір кровотоку і поки не вимагає стентування.

Діагностичні показники отримують головним чином інвазивними способами, наприклад, за допомогою ангіографії. Однак, як було сказано вище, інвазивне вимірювання має суттєві недоліки: вони травматичні, мають побічні ефекти, і вимагають додаткових фінансових витрат, тому в лікарській практиці досить рідко використовується. Дані діагностичні показники можуть бути обчислені апіорно за допомогою математичних моделей та обчислювальних методів. Для цих цілей розробляють ІС моніторингу стану АР людини, які засновані на відповідних математичних моделях [11]. Даний напрямок розвитку ІС моніторингу стану АР людини є новим. Перші результати були отримані близько 10 років тому. На даний момент їх можливості поширюються на частини (відділи) АР людини: коронарні артерії, мозкові артерії і ряду інших підсистем артеріальної системи людини.

Загальним для ІС моніторингу стану АР є те, що в даних системах використовуються дані неінвазивних вимірювань: КТА, МРТ та ін. Необхідні діагностичні показники можна отримати на основі чисельних розрахунків на математичних моделях ІС моніторингу стану АР людини, використовуючи дані неінвазивної діагностики. В якості математичних моделей розглядають нульвимірні (0D), одновимірні (1D), двовимірні (2D), тривимірні (3D) моделі руху рідини вздовж циліндричної трубки [12,13]. При цьому терміни 0D, 1D, 2D, 3D пов'язані з кількістю просторових координат необхідних для опису розподілу характеристик руху рідини – поля швидкостей і тисків у рідині.

Одна з широко відомих ІС моніторингу компанії HeartFlow® [14,15] функціонує для проведення моніторингу стану кровообігу коронарних артерій. Дана ІС використовує дані КТ, які можуть бути отримані пацієнтом в будь-якій місцевій клініці і передані в електронному вигляді в компанію HeartFlow® по мережі [16]. На основі набору алгоритмів, які включають в себе штучний інтелект, що використовується для постійної оптимізації та підвищення продуктивності, за даними КТ пацієнта створюється індивідуалізована тривимірна модель коронарних артерій. ІС компанії HeartFlow® проводить моніторинг стану АР коронарних артерій виходячи з даних діагностичного показника $vFFR$ – віртуальний фракційний резерв кровотоку. Розрахунки віртуального $vFFR$ виконуються вздовж всіх візуалізованих артеріальних судин на тривимірній моделі (3D) руху крові по судинам, заснованої на рівняннях Нав'є-Стокса в тривимірній постановці. Дана модель описує розподіл тисків, швидкостей, щільності і температури рідини, що рухається. Для вирішення цих задач існують спеціально розроблені обчислювальні методи. В якості граничних умов на вході артеріального дерева (всі артерії і розгалуження артеріального русла) задаються дані вимірювань тисків конкретного пацієнта. На виході артеріального дерева в якості граничних умов застосовуються 0D моделі, що описують гемодинаміку мікроциркуляторного АР.

Ще одна ІС моніторингу АР людини, функціонально багато в чому схожа з HeartFlow®, що займається моніторингом стану АР коронарних артерій – VIRTUheart™ [17,18,19]. На відміну від HeartFlow®, в даній системі використовуються дані ротаційної ангіографії – метод тривимірного моделювання, який дозволяє поєднувати достоїнства стандартної і субтракційної ангіографії з КТ в одній агіографічній установці [20,21,22]. Чисельні розрахунки поля тиску і швидкості в рідині проводяться на тривимірній моделі АР коронарних артерій в пакеті ANSYS CFX. На основі отриманих даних розраховується діагностичний показник vFFR. Схема роботи вище описаних ІС моніторингу стану АР людини, представлена на рис.1.1.

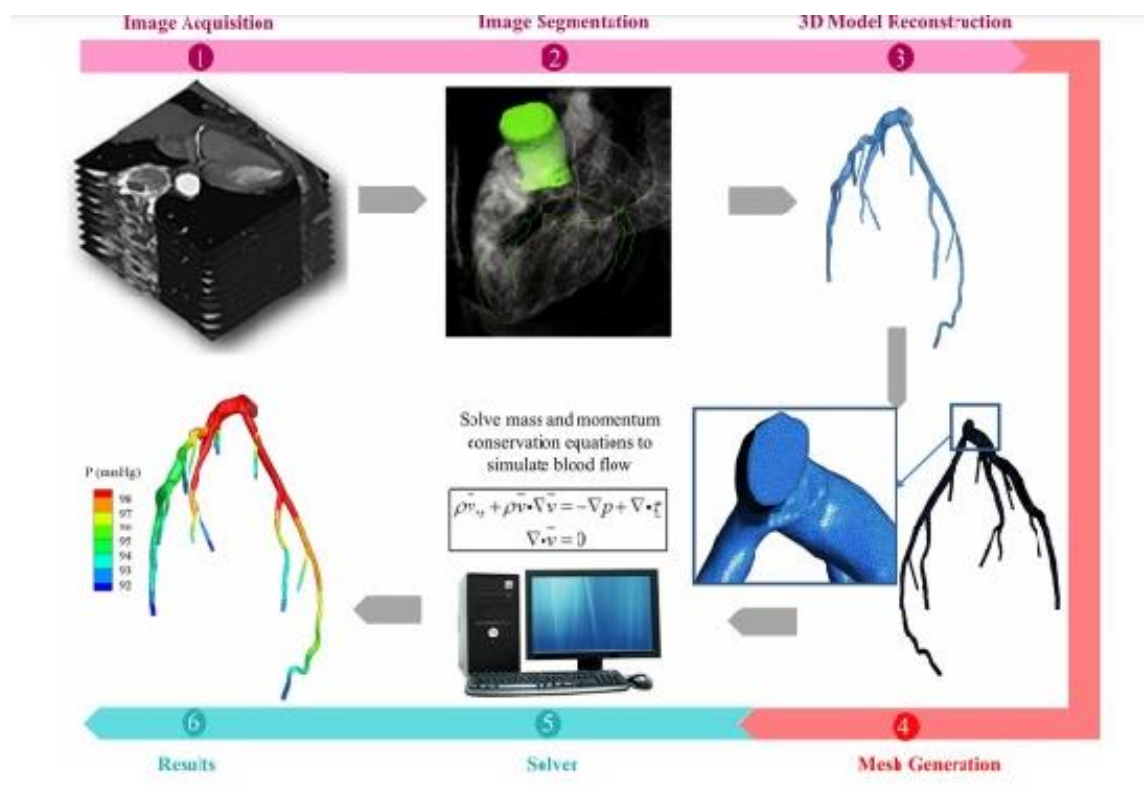


Рис. 1.1 Схема ІС моніторингу стану АР людини (з [18])

ІС моніторингу стану АР людини компанії Siemens® [23] на підставі даних КТА відновлює 1D модель артеріальних судин. З метою зменшення обчислювальних і тимчасових витрат чисельні розрахунки проводяться за

допомогою 1D моделі руху крові по артеріальним судинам. Для збільшення точності розрахунків дана ІС використовує розроблену інтелектуальну систему. Дані система на основі навчання на 12000 згенерованих геометричних моделях коронарних артеріальних систем будує геометричну модель для конкретного пацієнта на основі його індивідуальних даних геометрії [24]. ІС компанії Toshiba® – Medical Systems Corporation core laborator [25] також проводить чисельні розрахунки на 1D моделі, що призводить до значного скорочення часу розрахунків. Достоїнством даної ІС можна відзначити врахування в деякій мірі взаємодію крові з артеріальною стінкою судини.

Дані ІС моніторингу АР людини пропонують досить ефективний спосіб отримання діагностичних показників неінвазивними методами. Проте на сьогодні точність діагностичного показника VFFR, розрахованого на основі ІС моніторингу, порівняно з показником FFR, вимірним інвазивно, складає 90% (для ІС, заснованих на 3D моделях) і 82% (для ІС, заснованих на 1D моделях). Нижча точність пов'язана з рядом недоліків ІС моніторингу [18].

1. Неповна модель геометрії АР – геометрична модель кровообігу коронарних артерій, як видно з рис. 1.1, складається всього з 12–15 артеріальних сегментів коронарного дерева.

2. ІС, що існують, проводять моніторинг лише окремої частини АР людини.

3. Нульвимірні моделі, за допомогою яких моделюється АР, геометричні параметри якого невідомі, не налаштовуються для конкретного пацієнта.

4. У моделях ІС моніторингу не враховується або враховується не повною мірою взаємодія руху крові та судинної стінки.

5. У моделях ІС моніторингу не враховується ефект саморегуляції АР людини.

Також у разі потреби проведення оперативного моніторингу стану АР людини недоліком даних систем потрібно відзначити швидкість проведення чисельних розрахунків. ІС, що засновані на 3D моделях руху рідини, вимагають великих обчислювальних потужностей комп'ютерів, а чисельні розрахунки можуть займати більше 24 годин. Великі економічні витрати обумовлюють при цьому високу вартість проведення моніторингу стану АР конкретного пацієнта – порядку дві тисячі доларів. Для ІС моніторингу, заснованих на спрощених моделях руху крові по судинам, вдалося скоротити чисельні розрахунки, час яких склав менше ніж 30 хв [18]. Однак, як відзначалося вище, при цьому значно знизилася точність розрахунків. На сьогодні ІС моніторингу стану АР людини функціонують лише для окремих частин системи, не враховуючи при цьому складну структуру артеріальної системи кровообігу людини. На даний момент є актуальною задача розробки ІС моніторингу стану АР людини, яка включала б всі частини системи з урахуванням вирішення описаних вище недоліків.

1.2 Аналіз моделей руху крові по артеріальним судинам

В описаних в підрозділі 1.1 ІС моніторингу розрахунки діагностичних показників проводяться за допомогою математичних моделей, що описують рух крові по артеріальним руслам. При моделюванні руху крові по артеріальному руслу загальноприйнятим є перехід до гідродинаміки, використовуючи рівняння Ейлера [26]. Моделюванням руху крові по артеріям займалися ряд вчених, які в своїх роботах підтвердили застосування теорії гідромеханіки до даної задачі [27–29].

Застосування теорії гідродинаміки до процесів течії крові по АР можливо в силу наступних припущень.

1. Кров розглядається як однорідна в'язка рідина. Звичайно, в реальності кров є концентрованою суспензією, що складається з клітин крові (43–48% від загального об'єму крові) і плазми крові [30]. Але у великих

судинах при течіях з великими числами Рейнольдса $Re > 500$ неньютонівські властивості крові не проявляються.

2. Стінку судини розглядають як циліндричну трубку, що має в'язкопружні властивості [30].

3. Останніми роками зросли обчислювальні можливості, що дозволило вирішувати задачі гідродинаміки в системах податливих трубок. Медична техніка зробила можливим проводити прецизійні виміри параметрів кровотоку, як у великих, так і в середніх і малих артеріях. Неодноразово було підтверджено досить високу відповідність результатів чисельних розрахунків фізичних параметрів відповідно до теорії гідромеханіки даним вимірів на артеріях [30].

Таким чином, при моделюванні руху крові по судинам, можна розглядати рух рідини по товстостінній циліндричній трубці з в'язкопружного матеріалу при наступних припущеннях.

1. Рідина однорідна і нестислова.

2. Рідина ньютонівська та її в'язкість не залежить від швидкості зсуву у великих і середніх судинах з діаметрами > 0.5 мм.

3. Виконується умова прилипання частинок рідини до стінок судин, що деформуються.

Рух в'язкої нестисливої рідини описується, як відомо, системою рівнянь, що складається з рівнянь Нав'є-Стокса і рівняння нерозривності [31]:

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

$$\nabla \cdot \vec{v} = 0, \quad (1.1)$$

де $\vec{v}$ – вектор швидкості рідини, p – гідростатичний тиск, ρ і μ – щільність і динамічна в'язкість рідини відповідно, $\vec{f}$ – зовнішні сили, діючі на рідину.

Залежно від функціонального типу судин використовується математична модель відповідної розмірності, а саме 3D моделі зазвичай використовують при моделюванні великих судин [32], 1D або 2D моделі – для середніх і малих артерій [33,34], 0D – для моделювання руху рідини по мікроциркуляторному руслу [35].

В ІС моніторингу стану АР людини, викладених в підрозд. 1.1, при моделюванні руху крові по великим артеріальним судинам застосовані 3D або 1D моделі руху рідини в трубці.

При постановці 3D задач рідина вважається однорідною нестисливою ньютонівською, а її рух описується рівняннями Нав'є-Стокса (1.1) в тривимірній постановці. В цьому випадку розподіл поля швидкостей і тисків отримують для трьох просторових координат [36]. Тривимірні задачі вирішуються методом кінцевих елементів за допомогою пакетів ANSYS, COMSOL, ABAQUS та ін., спеціально розроблених для розрахунків руху рідин [37,38].

Попри те, що 3D моделі описують реальний рух рідини по трубці, ці моделі вимагають високих обчислювальних і тимчасових витрат. З метою скорочення часу розрахунків в ІС моніторингу стану АР людини для моделювання руху крові застосовують 1D моделі руху рідини в циліндричній трубці. Ця модель представляє собою нелінійні диференціальні рівняння Нав'є-Стокса в часткових похідних (1.1) в одновимірній постановці з урахуванням однієї просторової координати [39]. Незважаючи на низьку розмірність, ця модель враховує розповсюдження хвиль тиску і швидкості по системі трубок. Також 1D модель дає можливість врахувати нелінійні ефекти, що входять в рівняння Нав'є-Стокса і використовувати нелінійні умови безперервності динамічного тиску в місцях розгалуження трубок [40]. У цій моделі можливо урахування розгалуження трубок, які моделюється введенням «пористості» стінки, а також можливо включити доданок, що відповідає за в'язкість рідини. При розв'язанні задачі застосовуються різні чисельні методи: метод кінцевих різниць [41–43],

метод кінцевого об'єму [44,45], метод кінцевих елементів [46–51]. Також як і для 3D моделі, для чисельних розрахунків застосовують обчислювальні методи CFD. На відміну від 3D моделей розрахунки на 1D моделях займають хвилини.

Важливою характеристикою руху крові по AP є його пульсуюча природа [30]. Тому при моделюванні руху крові треба застосовувати теорію пульсуючого руху і відповідні фізичні закони.

У разі двовимірному руху (2D модель) в'язкої нестисливої ньютонівської рідини по циліндричній трубці початкова нелінійна система рівнянь Нав'є-Стокса (1.1) записується в циліндричних координатах. Ця система рівнянь може бути лінеаризована в силу припущень, описаних вище [30].

У повну систему рівнянь 2D моделі необхідно додати рівняння руху циліндричної оболонки і відповідні граничні умови, які зв'язують рідину і трубку [52]. В результаті отримуємо зв'язану задачу взаємодії рідина–стінка (fluid – structure interaction, FSI), яка може бути вирішена аналітично різними методами: методом розкладання по малому параметру, за допомогою розкладання в ряд Фур'є та ін. [54].

Для моделювання найменших судин – системи мікроциркуляції, використовують зазвичай 0D модель, яка вперше була математично сформульована О. Франком [54]. У цій моделі уся сукупність судин моделюється у вигляді однієї пружної камери, що характеризується гідравлічним опором R і податливістю C . Пізніше були запропоновані трьохелементні моделі, узагальнена модель Франка з урахуванням інерції стінок для товстостінної камери [55], а також ряду додаткових параметрів і їх різних комбінацій [56]. В силу електромеханічної аналогії ці параметри можна представити у вигляді ланцюга постійного струму, який складається з джерела струму з випрямлячем, ємності і опору. Чотирьохелементні моделі, що враховують інерцію стінок камери, включають ще один елемент – котушку індуктивності. Такі моделі

дозволяють точніше описати характеристичний імпеданс системи при низьких частотах [57], проте вони включають додаткові параметри, які складно встановити з вимірних даних тиску і витрати [58,59].

Нульвимірні моделі правильно описують уповільнення руху крові по артеріях у кінці діастоли [60]. В силу своєї простоти і досить об'ємної інформації 0D моделі широко використовуються в гемодинаміці: в якості граничних умов при застосуванні для моделювання системного АР [61], при аналізі даних, що описують динамічні процеси [62,63]. Також ці моделі використовують в клінічній практиці при оцінці артеріального тиску [64], для опису руху крові в аорті [65], а потім і в довільній системі взаємозв'язаних пружних камер [66]. В ІС моніторингу стану АР людини 0D моделі використовуються як граничні умови для візуалізованих судин останнього порядку розгалуження [67].

Для стаціонарного руху крові по судинам, як циліндричним трубкам, застосовується рівняння Пуазейля [30] $Q = \frac{\pi d^4 (P_1 - P_2)}{128 \mu L}$, де Q – об'ємна витрата, $P_1 - P_2$ – перепад тисків, L – довжина трубки, d – внутрішній діаметр трубки. Формула Пуазейля застосовується для опису руху рідини в малих артеріях, для яких рух крові вважається постійним.

Розглянуті моделі мають ряд недоліків. Суттєвим недоліком 3D моделі являються високі обчислювальні та тимчасові витрати. При цьому для спрощення чисельних розрахунків стінка трубки найчастіше приймається жорсткою [68]. Як буде показано далі, стінка судин не є жорсткою, вона має в'язкопружні властивості, що значно впливає на динаміку руху крові в судинах [30].

Для того, щоб врахувати взаємодію стінки, необхідно розглядати зв'язану задачу взаємодії рідина–стінка (fluid – structure interaction, FSI). Ця задача в декілька десятків разів збільшує чисельні витрати: 6,6 годин для жорсткої стінки порівняно з 145 годин для FSI, розрахунки проводилися для

аорти [69]. Тому використання цієї моделі в ІС моніторингу приведе до невинуватених обчислювальних витрат.

Використання 1D моделей значно спрощує чисельні розрахунки, проте має ряд недоліків, які призводять до зменшення точності отриманих результатів на цій моделі.

1. Частіше всього в 1D моделях рідина розглядається нев'язкою, тому не враховується дисперсія хвиль: швидкість пульсової хвилі, характеристична хвильова провідність трубок, а також вхідна провідність термінальних елементів не залежать від частоти.

2. Відсутність радіальної компоненти, товщина стінки трубки входить в модель неявно (через рівняння стану – рівняння в часткових похідних, що зв'язує тиск в трубці та площу поперечного перерізу трубки).

3. На кінці трубки можливо задати тільки резистивний опір термінального елемента.

Тоді як 2D моделі руху рідини по циліндричній трубці при невисоких обчислювальних витратах дозволяють врахувати реальні властивості руху крові по артеріальним судинам.

1. Врахування дисперсії за рахунок в'язкості рідини і в'язкопружності стінки трубки [70].

2. Присутність товщини стінки трубки у явному вигляді, можливість описати механічні властивості артеріальної стінки до окремих її слоїв з різними реологічними властивостями [71].

3. Врахування взаємодії рідина–стінка (FSI) [72].

4. Можливість завдання на зовнішній поверхні трубки різних граничних умов, що значно розширює застосування моделі.

5. Висока швидкість розрахунків.

Не дивлячись на суттєвий недолік 0D моделей, який полягає в тому, що вони не враховують розповсюдження хвиль тиску і швидкості по системі судин, використання цих моделей для опису гемодинаміки

мікроциркуляторного русла дає результати, що відповідають експериментальним даним.

1.3 Аналіз моделей стінки судин

Моделювання руху крові по АР пов'язане з відповідними моделями для стінки судин. Стінка судин має складну структуру і складається з трьох основних компонент: еластину, колагену і гладких м'язів [30]. Складна структура стінки судин впливає на механічну поведінку судини, тому вибір реологічної моделі для стінки судин залежить від необхідної міри деталізації: чи розглядається стінка однорідною або неоднорідною, ізотропною або анізотропною, в пасивному стані або активному.

На ранньому етапі досліджень стінку розглядали як лінійно-пружний і ізотропний матеріал [73,74]. Стінки судини деформуються, тобто артерії можуть змінювати свою форму у відповідь на прикладені до них сили: під впливом крові, а також під впливом навколишніх тканин. Значний вклад був зроблений G. Morgan і J. Kiely [75], J. Womesly [76], A. Barnard та ін. [77], H. Atabek і H. Lew [78], I. Mirsky [79]. Задача розповсюдження хвиль в рідині по трубці розв'язувалась на основі припущення про тонку ізотропну пружну стінку.

Динамічну поведінку стінки трубки можна описувати модулем пружності E' у комплексній формі [80–85], з урахуванням в'язких властивостей стінки. В'язкопружні властивості стінки при застосуванні до артерій також були представлені Уомерслі в комплексній формі в різних математичних формулюваннях [86], як для модуля пружності, так і для коефіцієнта Пуассона.

У розглянутих вище ІС моніторингу стану АР людини з метою спрощення обчислювальних процедур в 3D моделях руху рідини по циліндричній трубці стінка трубки передбачається жорсткою [14–19, 23–25], таким чином, в цих моделях не враховується вплив руху рідини на стінку трубки, а також розповсюдження пульсових хвиль.

Тести одновісного навантаження на стінку судин виявляють нелінійну залежність напруження–деформація, з більшою розтяжністю при низькому напруженні і низькою розтяжністю при напруженні, що збільшується. Цей феномен добре відомий для резиноподібних матеріалів, що називаються еластомерами. Теорія еластомерів була використана у фізіології [87], також авторами роботи [88]. У багатьох роботах при моделюванні стінки судин використовуються постульовані залежності функції щільності енергії деформації $W_{k\varepsilon}$, що залежить від інваріантів тензора деформації. Найвдаліші моделі засновані на експоненціальній і степеневій формі для функції $W_{k\varepsilon}$, хоча широко використовуються також поліноміальні, логарифмічні, і змішаного виду функції [89–92]. Для біологічних тканин рівняння для $W_{k\varepsilon}$ виведене Y. Fung [93].

В 1D моделях стінка трубки моделюється за допомогою рівняння стану. Це співвідношення представляє собою залежність між тиском в трубці і площею поперечного перерізу трубки. Зазвичай цей закон виходить з механічної моделі для переміщення стінки трубки: розглядається узагальнена модель мембрани [94] при припущенні, що судина має довільний переріз:

$$\rho_w h_0 \frac{\partial^2 \eta}{\partial t^2} - \gamma \frac{\partial \eta}{\partial t} - a \frac{\partial^2 \eta}{\partial x^2} - c \frac{\partial^3 \eta}{\partial t \partial x^2} + b \eta = p - p_e \quad (1.2)$$

де η – радіальне переміщення стінки трубки при постійному тиску, що дорівнює p_e , і яке виражається як функція площі поперечного перерізу

$$\eta = \frac{\sqrt{S} - \sqrt{S_0}}{\sqrt{\pi}}; S_0, h_0 - \text{площа перерізу і товщина стінки в початковому стані,}$$

a, b, c, γ – чотири позитивні коефіцієнти.

Рівняння стану в часткових похідних зв'язує тиск з площею поперечного перерізу судини. Для спрощення цієї моделі вводять різні припущення, наприклад, що домінуючий вплив має пружна реакція, тоді приходимо до алгебраїчного співвідношення, яке зв'язує тиск і площу поперечного перерізу:

$$p - p_e = \bar{b}\eta = \beta(\sqrt{S} - \sqrt{S_0}), \quad (1.3)$$

де $\beta = \frac{Eh_0\sqrt{\pi}}{S_0}$ – функція, що залежить від x . В літературних джерелах можна знайти різні форми виразу $p(S)$ [95].

Багатошаровість стінки, відмінність властивостей матеріалу стінки також грають істотну роль при розповсюдженні пульсових хвиль по трубці [96]. Існують моделі, в яких розглядається двошарова або тришарова стінка, механічні властивості шарів якої різні [97]. Існують також моделі, які включають мікроструктуру тканини (розподіл волокон, включень, кристалів та ін.) [98].

Як показано в роботі [99], нелінійні ефекти стінки є суттєвими при наявності різних патологій стінки, тому для опису механічних властивостей реальної судини можна використовувати класичні рівняння теорії пружності або в'язкопружності в лінеаризованій постановці. При цьому ефект в'язкопружності можливо врахувати введенням нульвимірних реологічних моделей в'язкопружної стінки [100], представлених пружинами і демпферами. Ці моделі засновані на припущенні однорідності та ізотропності матеріалу, що дозволяє досліджувати гістерезис, релаксацію і повзучість – властивості, які описують реальну стінку судин [30]. В моделі Фойгта пружина і демпфер розташовані паралельно, тому їх деформації рівні, а напруження системи дорівнює сумі напружень пружини і демпфера [101]:

$$\sigma_{ij} = \lambda(\varepsilon_{kk} + \theta_\lambda \dot{\varepsilon}_{kk})\delta_{ij} + 2\mu(\varepsilon_{ij} + \theta_\mu \dot{\varepsilon}_{ij}), \quad (1.4)$$

де λ , μ – коефіцієнти Ламе, θ_λ , θ_μ – часи релаксації.

Складніші реологічні моделі, наприклад, модель Зінера і узагальнена модель Кельвіна-Фойгта точніше описують динамічну поведінку стінки [102]:

$$\hat{\sigma} + \sum_{k=1}^{m_1} \lambda_{1k} \frac{\delta^k \hat{\sigma}}{\delta t^k} = 2G \left(\hat{e} + \sum_{k=1}^{m_2} \lambda_{2k} \frac{\delta^k \hat{e}}{\delta t^k} \right), \quad (1.5)$$

де $\hat{\sigma}, \hat{e}$ – тензор напружень і деформацій відповідно, G – модуль зсуву матеріалу, λ_{1k} і λ_{2k} – коефіцієнти реологічної моделі, $\delta/\delta t$ – тензорна похідна за часом, $m_{1,2}$ – цілі числа, які визначаються вибором моделі. Фізичний сенс коефіцієнтів λ_{11} і λ_{21} суть часи релаксації напружень і деформацій матеріалу, що визначаються відповідно при ізометричних та ізотонічних експериментах.

Таким чином, для стінки судини розроблені різні математичні моделі, кожна з яких має свої достоїнства і недоліки. Як показано в порівняльному дослідженні, чисельні розрахунки для 3D моделі руху рідини вздовж жорсткої трубки займають 30 хв., тоді як для 3D моделі руху рідини, що враховує взаємодію рідина – стінка [103], чисельні розрахунки займають 5 годин тільки для однієї трубки. При розгляді системи артеріальних судин час розрахунків відповідно збільшиться в рази. Рівняння в'язкопружності разом з рівняннями для рідини в лінійній постановці, описує осесиметричний рух крові в двовимірній постановці для трубки кругового перерізу.

1.4 Аналіз моделей руху рідини по активним трубкам

У розглянутих в підрозд. 1.1 ІС моніторингу стану АР людини, а також відповідних моделях руху крові (підрозд. 1.2, 1.3), артеріальні судини розглядаються як пасивні упругодеформовані, в'язкопружні або жорсткі трубки. Проте артеріальні судини мають здатність змінювати просвіт, товщину і жорсткість стінки залежно від величини тиску в судині P і напруження зсуву на стінці τ_w [[104] за рахунок біоактивності. Середній шар стінок артерій і великих вен містить гладком'язові клітини (ГМК), які мають скорочувальну активність, а внутрішній епітеліальний шар містить механочутливі клітини. При збільшенні/зменшенні τ_w від епітеліального шару передається сигнал до ГМК, що викликає її

скорочення/розслаблення (механогенна реакція на потік) і, таким чином, підтримку артеріального тиску.

При підвищенні тиску в судині його стінки розтягуються, що викликає рефлекторне скорочення ГМК, зменшення просвіту судини, збільшення товщини і окружної жорсткості її стінки (ефект Бейліса). Це, у свою чергу, призводить до підтримки постійного кровотоку і не допускає надмірного потоку крові до внутрішніх органів при підвищенні тиску. Відповідно, при зниженні тиску спостерігаються протилежні зміни, причому реакція ГМК викликана як приростом тиску ΔP , так і його осциляціями dP/dt . Ці рефлекторні зміни просвіту накладаються на пасивне розширення/звуження артерій при підвищеному/зниженому тиску і спрямовані на підтримку постійної витрати крові [104]. Окрім цього, активні зміни просвіту, товщини і жорсткості стінки можуть бути обумовлені нервовою і гуморальною регуляцією (активатори змін – іони Ca^{++} , K^+ , Na^+ і гормони). При цьому у відповідні рівняння математичної моделі повинні входити концентрації активаторів.

Ні в одній з розроблених ІС моніторингу стану АР людини не враховується біоактивність стінок артеріальних судин, яка може призводити до істотних відмінностей розрахованих гідродинамічних параметрів від вимірюваних *in vivo* в силу наявності регуляції по потоку і по тиску. Розглянемо які на сьогодні існують моделі руху рідини по активним трубкам і проаналізуємо використання цих моделей при моделюванні АР людини.

Одна з перших нульвимірних моделей артеріальної судини з урахуванням ефекту Бейліса була запропонована в роботі [105] у виді:

$$\frac{dP}{dt} = F(P, R, \gamma) + \Lambda(P, R, \gamma) \frac{dR}{dt}, \quad (1.6)$$

де R – радіус судини, Λ – модуль миттєвої пружної відповіді матеріалу стінки, γ – параметр управління, наприклад, концентрація(ї) активатора(ів),

$F(P, R, \gamma)$ – функція, що визначає деформацію стінки при повільних процесах.

В рівняння моделі додається концентрація активатора, наприклад, масові концентрації активних іонів/молекул. При цьому для замикання системи рівнянь моделі необхідно задати співвідношення, що визначають звільнення активатора ендотеліальними клітинами.

$$\frac{dC_i}{dt} = -\alpha_i C_i + \psi_i(P) + \beta_i \frac{dP}{dt}, \quad (1.7)$$

де α_i – швидкість поглинання активатора, $\psi_i(P)$ і β_i – швидкості виробництва активатора при даному гідростатичному тиску P в судині і коливаннях тиску dP/dt .

Для 0D моделі для пасивної судини, описаної в підрозд. 1.2, залежність об'єму камери від тиску монотонно зростає [106,104], тоді як для активних судин з реакцією Бейліса ця залежність має спадаючу ділянку [105].

У роботі [107] запропонована 0D модель із запізненням при найзагальніших припущеннях залежності між параметрами моделі. Були отримані умови для параметрів моделі, при яких пасивні і активні властивості стінки відповідно стабілізують і дестабілізують судину (тобто просвіт встановлюється або необмежено росте). Узагальнена 0D модель на випадок в'язкопружної стінки камери, наприклад, для матеріалу реологія якого відповідає моделі Кельвіна-Фойгта з урахуванням активної реакції по аналогії з [105] запропонована в роботах [108,109].

При заміні в моделі [105] повних похідних за часом на частинні ця модель біоактивності може бути використана при рішенні 1D задач для однорідної трубки з урахуванням локальної регуляції просвіту за рахунок активаторів.

Одновимірною моделлю для активної судини може бути також отримана з 1D моделі для пасивної судини для випадку стаціонарного руху при відсутності відтоку рідини через стінку трубки, при цьому замість рівняння імпульсу використовують формулу Пуазейля [110–112]. Для

замикання задачі вводять відповідні реологічний закон для радіусу судини і рівняння дифузії для концентрацій активаторів. У потоці крові вводяться дві області – ядро течії і пристінний шар з меншою в'язкістю, а в стінці судини виділяють внутрішній шар гликокаликс (рецепторна частина) епітелію, потім власне клітини епітелію, м'язовий шар, нем'язовий судинний шар і тканини, що оточують судину, тому для різних шарів вводять різні коефіцієнти дифузії. Для обліку запізнювання реакції ГМК на зміни тиску і тертя в судині використовують відповідні часи запізнювання. З активаторів найбільш важливими є іони кальцію Ca^{++} і оксид азота NO [112].

У роботах [113,114] для реологічного співвідношення використана залежність у вигляді комбінації пасивного і активного закону пружності (застосовують апроксимацію експериментальної кривої) і змін радіусу судини залежно від концентрації оксиду азоту:

$$F(P, R) = R - (F_{pas}(P) - F_{act}(C_i))(1 + \Phi(C)), \quad (1.8)$$

де $\Phi(C) = \theta(1 + th(\pi \lg(\xi C)))$ – апроксимація експериментальної кривої зміни радіусу судини залежно від концентрації NO, $\theta, \xi = const$,

$F_{act}(C_i)$ – апроксимація експериментальної кривої, а $F_{pas} = R_{max} - a \frac{R_{max} - R_0}{P + a}$,

де R_0, R_{max}, a – постійні, що задані за результатами експериментів на судинах [115].

В рівнянні балансу концентрації активаторів замість рівняння для дифузійного перенесення задавалося рівняння, що визначає вивільнення активатора ендотеліальними клітинами:

$$\Theta = -\alpha_i C_i + \psi_i(\sigma) + \beta_i \partial P / \partial t, \quad (1.9)$$

де $\sigma = (PR - P_e(R + h)) / h$ – середнє окружне нормальне напруження в стінці, P_e – тиск в навколишніх тканинах, h – товщина стінки, яку можна виразити з умови нестисливого матеріалу стінки $S_w = \pi((R + h)^2 - R^2) = const$.

Таким чином, більшість опублікованих на сьогодні робіт відносяться до нульвимірних і квазіодновимірних моделей стаціонарного

руху крові. При цьому питання, пов'язані з розповсюдженням малих збурень в заповнених рідиною трубках за наявності скорочувальної активності стінки залишаються відкритими. Тому моделі руху рідини по активним трубкам необхідно удосконалити з метою використання цих моделей при моделюванні АР людини.

1.5 Аналіз моделей системного артеріального русла людини

Для моніторингу стану АР людини потрібні розрахунки діагностичних показників вздовж усього артеріального дерева людини, включаючи АР внутрішніх органів, оскільки для постановки правильного діагнозу потрібний повний аналіз розподілу тисків і швидкостей з урахуванням ефектів запозичення і обкрадання.

На сьогодні ІС моніторингу стану АР людини існують тільки для судинних систем окремих частин системи кровообігу, а інша частина враховується тільки у вигляді граничних умов на вході і виході. Досліджуються також моделі системного АР людини.

Моделювання руху крові по АР зв'язане з наступними труднощами.

1. Судинна система людини складається з більше ніж 10^6 артерій і вен, геометричні і механічні властивості яких залишаються не до кінця вивченими.
2. В артеріальній системі присутні біфуркації і трифуркації (розгалуження артерії на дві або три дочірні артерії).
3. Як вже відзначалося в підрозд.1.3, стінка судини характеризується пасивною в'язкопружною і біоактивною поведінкою.

Тому на даний момент залишається відкритим питання побудови відповідної моделі АР людини, що враховує приведені вище особливості. Моделювання руху крові по АР можна розділити на два етапи: моделювання геометрії системного артеріального дерева і моделювання руху крові по системі судин.

Особливості судинної системи п.1, п.2 пов'язані з моделюванням топології системи. Оскільки кількість артерій, для яких на даний момент отримані детальні геометричні дані, а також реологічні параметри, дуже обмежена, в літературі застосовуються різні підходи для опису артеріальної системи людини. При моделюванні АР людини широке поширення отримали фрактальні моделі [116–118], які характеризуються властивістю самоподібності. В основному, існуючі моделі представлені симетричними бінарними деревами. Проте розгалуження артерій у більшості випадків несиметричні [119], тому АР людини повинне моделюватися асиметричними біфуркаціями [120]. Ця модель краще описує властивості, що притаманні АР людини.

Основною складністю при теоретичному описі геометрії АР є великий розкид даних довжин і діаметрів судин. Порівняння теоретичних даних, отриманих на основі закону оптимальності по Мюррею:

$$M = \frac{d_1^3 + d_2^3}{d_0^3}, \quad (1.10)$$

де d_0 – батьківська судина, d_1 , d_2 – дочірні судини, з фізіологічними даними дає сильні відхилення [121,122]. Параметри розгалужень змінюються вздовж усього дерева, отже, і фрактальна розмірність змінює своє значення. Тому для моделювання АР було запропоновано ввести поняття мультифрактальності [123]. Мультифрактали – неоднорідні фрактальні об'єкти, для повного опису яких на відміну від регулярних фракталів, необхідно вводити додаткову розмірність.

При побудові математичних моделей системного артеріального дерева використовують моделі низької розмірності (0D, 1D) або високої розмірності (2D, 3D). В силу своєї простоти, у зв'язку з невеликими обчислювальними витратами низько-розмірні моделі широко використовуються при дослідженні динаміки артеріальної системи і добре відтворюють зміни форми пульсової хвилі при розповсюдженні вздовж аорти.

Для постановки правильного діагнозу потрібна модель, що включає детальний і точний опис АР людини: реальні дані геометричних і механічних параметрів, а також адекватні математичні моделі руху крові по судинам.

Історично перша модель русла системних артерій, заснована на даних вимірів довжин і діаметрів артерій, а також модулів Юнга стінок судин, містить 55 системних артерій (аорта і її великі розгалуження), включаючи живлячі артерії внутрішніх органів [124]. Модель була розширена в роботах [125,126] до 128 артерій. У цих моделях артерії розглядаються як товстостінні циліндричні трубки, для кожної з яких по формулі Уомерслі розраховується характеристичний імпеданс $Z_0 = \rho c_0 (1 - \sigma^2)^{-1/2} (1 - F_{10})^{-1/2}$, де F_{10} – функція Бесселя, ρ – щільність крові, константа розповсюдження хвилі $\gamma = i\omega(1 - F_{10})^{-1/2} / c_0$, c_0 – хвильова швидкість, яка розраховується на основі формули Моенса–Кортевега:

$$c_0 = \sqrt{h_0 E / 2 \rho R_0}. \quad (1.11)$$

В'язкопружна поведінка для стінки враховується за допомогою динамічного модуля пружності $E_{dyn} = E + i\mu\omega$. Тоді вхідний імпеданс повного артеріального дерева можна розрахувати на основі електромеханічної аналогії для ланцюгів змінного струму. Усі термінальні трубки моделюються опором, що визначається через характеристичний імпеданс термінальної трубки та розрахований коефіцієнт відбиття пульсових хвиль на термінальних трубках:

$$Z_t = Z_0 \frac{1 + \Gamma_t}{1 - \Gamma_t}, \quad (1.12)$$

де $Z_0 = \rho c / (\pi R^2)$.

Для урахування інерційних властивостей артерій були запропоновані моделі системного артеріального русла, засновані на 1D моделях руху рідини [127,128]. Як відзначалося в підрозд. 1.2, одновимірна модель руху рідини для випадку однієї трубки має деякі обмеження, тому при моделюванні

системи трубок автори використовують різні припущення. У роботах [129,130] розглянута трубка, що звужується, а вплив розгалужень артерій враховується введенням «пористості» стінки. У роботі [131] модель була поліпшена, але при цьому вона включає всього 8 трубок. Автори роботи [132] розробили модель 55 трубок на основі 1D теорії, але в цій моделі пульсова хвильова швидкість приймалася постійною, а в'язкопружність стінки не враховувалася. У роботі [133] системне артеріальне дерево представлено 45 трубками, в моделі враховується в'язкопружна поведінка стінки, граничні умови для артеріол і капілярів приймаються у вигляді лінійного опору. Розраховані на основі моделі хвилі тисків і швидкостей в різних місцях артеріального дерева добре відповідають експериментальним даним.

Останніми роками відзначається величезний інтерес до розробки багатомасштабних математичних моделей кровообігу, заснованих на комбінації моделей різної розмірності (від нульвимірних до тривимірних) і різного ступеня деталізації (ньютонівська/неньютонівська модель крові, лінійні/нелінійні моделі реологій для стінки, наявність управління і так далі) [134–136]. Детальні чисельні розрахунки параметрів кровотоку в складних руслах внутрішніх органів, що налічують сотні тисяч судин, можливі лише при використанні спрощених одновимірних або лінеаризованих двовимірних моделей.

Таким чином, на сьогодні залишається відкритим питання розробки моделі АР людини, заснованої на детальних геометричних і механічних даних про будову артеріальної системи людини, що описує реальні фізичні процеси в системі кровообігу, при помірних обчислювальних і тимчасових витратах.

Висновки до розділу 1

В результаті аналізу існуючих ІС моніторингу стану АР людини, а також моделей, на основі яких виконуються чисельні розрахунки діагностичних показників, можна сформулювати наступні висновки цієї задачі.

1. ІС моніторингу розроблені на даний момент тільки для АР окремих внутрішніх органів, наприклад, коронарних артерій, мозкових артерій, не враховуючи при цьому повної геометрії системи (підрозд.1.1). Так, моделі русел внутрішніх органів містять всього 10–15 артеріальних сегментів.

2. ІС моніторингу при чисельних розрахунках діагностичних показників використовують переважно 3D моделі, які, незважаючи на свою перевагу – реальну геометрію розрахункової області, вимагають великих обчислювальних та часових витрат (підрозд. 1.2). Проте при серцево-судинних захворюваннях часто потрібне швидке прийняття рішень.

3. В існуючих моделях судини розглядаються як пасивні упругодеформовані або в'язкопружні трубки, проте, в силу наявності регуляції по потоку і по тиску, в моделях необхідно враховувати біоактивність стінок судин (підрозд. 1.3). Як показано, в підрозд. 1.4, біоактивність може приводити до істотних відмінностей розрахованих гідродинамічних параметрів від виміряних *in vivo* (експеримент на живому організмі).

Тому актуальним є наукове завдання – розробка моделей і методів для ІС моніторингу стану АР людини, яка дозволила би моделювати реальні процеси руху крові по системі кровообігу людини в цілому, включаючи системне АР і русла окремих внутрішніх органів з урахуванням саморегуляції системи кровообігу.

Для вирішення цього завдання на основі проведеного огляду літератури запропонована концептуальна модель ІС моніторингу АР людини (Рис.1.2) [137].

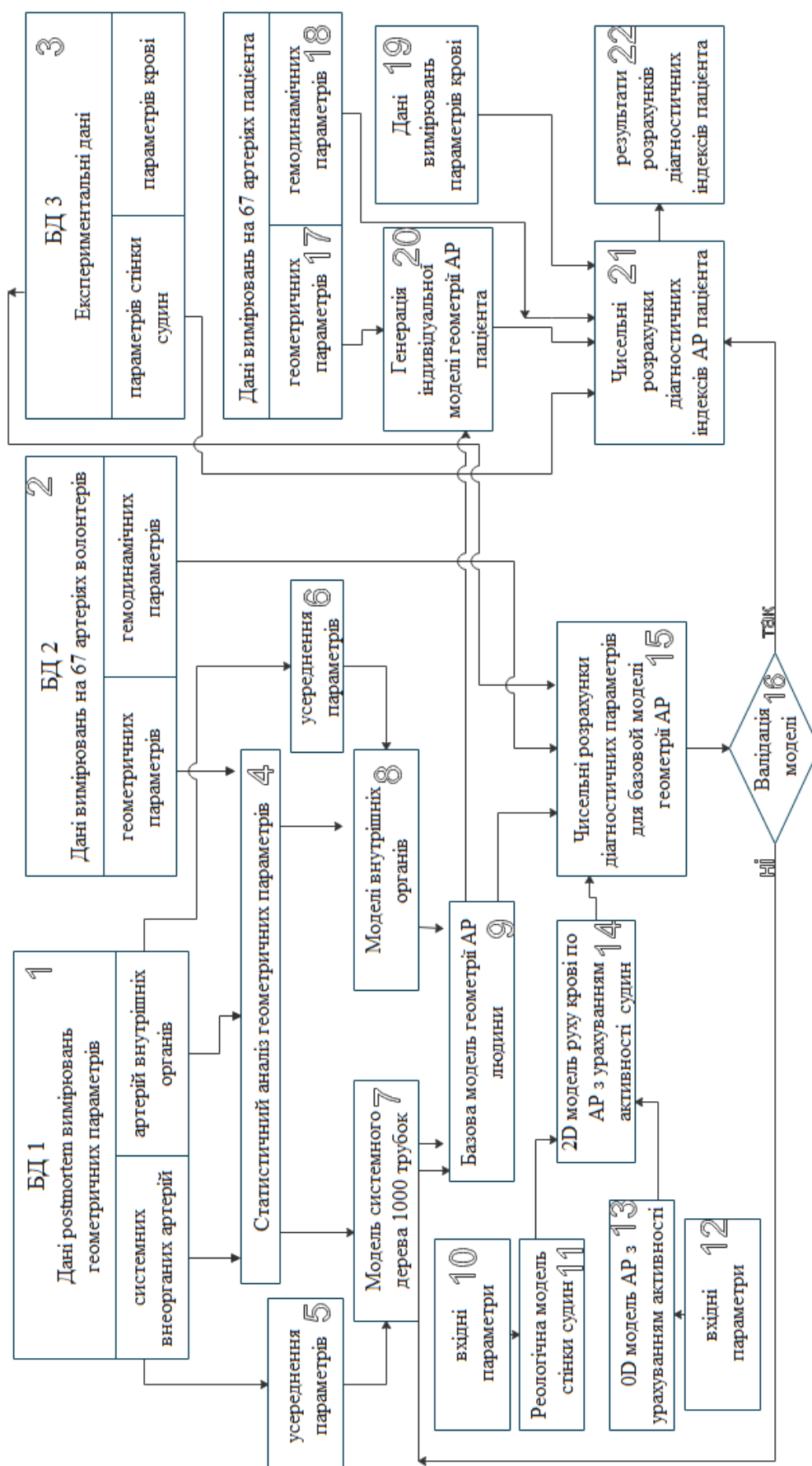


Рис. 1.2 Концептуальна модель ІС моніторингу стану АР людини [137]

В якості початкових даних ІС моніторингу АР пропонується використовувати дані *in vitro* (технологія виконання експериментів, коли досліди проводяться «в пробірці» – поза живим організмом) вимірів довжин і діаметрів системних внеорганих артерій (близько 1000 артерій) і внутрішньоорганих артерій (для кожного органу >1000 артерій) (блок 1) [138], які формують базу даних 1 (БД 1). Для створення моделей геометрії системного внеорганих русла і русел внутрішніх органів необхідно провести усереднення початкових даних (блок 5 і блок 6).

Дані вимірів довжин і діаметрів, отриманих *in vivo* на волонтерах, а також дані доплерівських кривих тисків і швидкостей кровотоку, значення щільності і в'язкості крові формують базу даних 2 (БД 2) (блок 2).

Необхідні параметри для матеріалу артеріальної судини: значення щільності матеріалу стінки, модуля Юнга, в'язкість стінки, можуть бути отримані з експериментальних даних [30] шляхом статистичних апроксимацій великих масивів даних вимірів на сегментах артеріальних судин. Отримані дані параметрів матеріалу стінки судини формують базу даних 3 (БД 3) (блок 3).

На основі БД 1, БД 2 і БД 3 необхідно розробити індивідуалізовану модель (*patient – specific model*) геометрії АР – *базова модель* АР людини (блок 9), основу на індивідуальних даних геометричних параметрів АР конкретного пацієнта, виміряних *in vivo* за допомогою КТ. Ця модель включає модель внеорганих артеріального дерева і моделі внутрішньоорганих артеріальних дерев, та може бути згенерована за даними пацієнта (блок 17). Для цього запропоновано провести статистичний аналіз даних БД 1 та БД 2 з метою виявлення залежностей між параметрами моделі (блок 4).

Як показано в підрозд 1.2 та підрозд. 1.5 при проведенні розрахунків тисків і швидкостей кровотоку для АР, що налічує тисячі трубок, доцільніше використовувати 2D модель руху крові в артеріях (блок 14). Дану модель запропоновано удосконалити з урахуванням активних

реакцій матеріалу стінки судини (блок 11). При цьому ефект саморегуляції термінального мікроциркуляторного русла може бути включений за допомогою узагальнення 0D моделі для випадку в'язкопружної біоактивної стінки (блок 13).

Адекватність запропонованої моделі може бути підтверджена експериментальними даними (блок 15). Розроблена модель геометрії AP настраюється для конкретного пацієнта (блок 20), виходячи з індивідуальних даних вимірів довжин, діаметрів, тисків і швидкостей кровотоку. Далі можуть бути проведені розрахунки тисків і швидкостей кровотоку вздовж усього артеріального дерева по запропонованим математичним моделям для індивідуальної геометрії конкретного пацієнта (блок 21).

Основні положення цього розділу викладені у публікаціях автора [108, 109, 137, 138].

РОЗДІЛ 2

РОЗРОБКА МОДЕЛІ ІНДИВІДУАЛЬНОЇ ГЕОМЕТРІЇ АРТЕРІАЛЬНОГО РУСЛА ЛЮДИНИ

2.1 Статистичний аналіз параметрів АР, отриманих при вимірах *in vitro* та *in vivo*

Геометрія АР людини характеризується певними залежностями геометричних параметрів. Ці залежності можуть бути використані при побудові моделі геометрії АР людини. При цьому геометрія і топологія АР має істотні відмінності, як для системного АР, так і для різних внутрішніх органів. Тому для побудови моделі геометрії АР необхідно отримати відповідні закономірності. До таких закономірностей відносяться залежності між діаметрами у біфуркаціях, а також залежність довжини від діаметру вздовж всього АР. Для цих цілей необхідно провести статистичний аналіз геометричних даних АР людини.

В якості вхідних даних для моделі геометрії АР людини були використані результати детальних *postmortem opening* вимірів на тілах (вік 38–62 років (52 ± 9), зріст 155–177 см (169 ± 7)) [139]. В ході досліджень були виміряні довжини L_j та діаметри системних (внеорганных) артерій d_j . При вимірюванні діаметри системних артерій знаходилися в стані максимальної релаксації, що дозволило отримати дані до малих артерій з діаметром $d = 1-1,5$ мм, що не представляється можливим виконати інвазивним способом [138].

Значення L_j , d_j артеріальних сегментів внутрішніх органів і м'язів були виміряні на пластмасових зліпках, методика отримання яких детально описана в роботі [140]. Дані вимірів були внесені у базу даних БД 1. У різних зразках було виміряно 870–1027 артеріальних сегментів внеорганных артерій, оскільки будова системних русел має істотні індивідуальні особливості [141]. Виміряні значення для сегментів аорти і її

розгалужень (93 сегменти) для всіх вимірних наборів приведені в Додатку 2 [142]. Для внутрішньоорганних русел на пластикових зліпках були виміряні параметри для більше ніж 10^4 артерій – до сегментів з діаметрами $d=0.1$ мм [138].

По отриманим даним були складені детальні індивідуальні топологічні моделі АР системних внеорганних артерій та артерій внутрішніх органів у вигляді графів з відповідними довжинами, діаметрами і кутом розгалуження для кожного елементу графа. Ці графи є бінарними деревами з деякою кількістю трифуркацій (коронарна, міжреберна, поперекова і деякі інші) рис. 2.1 [140].

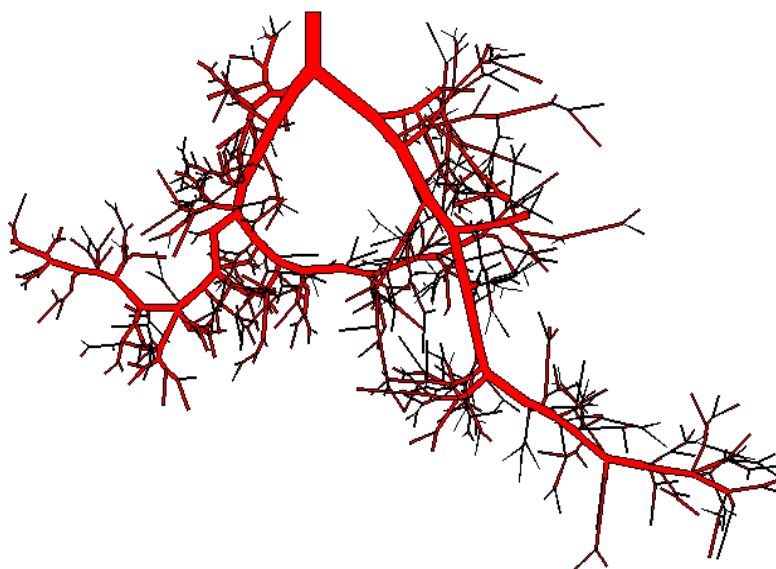


Рис. 2.1 Граф правої коронарної артерії людина [140]

Аналогічні ультразвукові виміри були проведені на п'яти здорових волонтерах (вік 18–42 рік (3110), зріст 155–177 см (168 ± 5)) [138]. На 67 сегментах артерій системного дерева були проведені виміри значень L_j і d_j , а також за допомогою Допплера були виміряні криві швидкості $U(t)$ кровотоку. Виміряні значення параметрів були внесені у базу даних БД2. Ескіз моделі 67 системних артерій, внутрішньоорганні русла і їх комп'ютерна візуалізація, а також деякі з вимірних кривих $U(t)$ в артеріях представлені на рис. 2.2 [137].

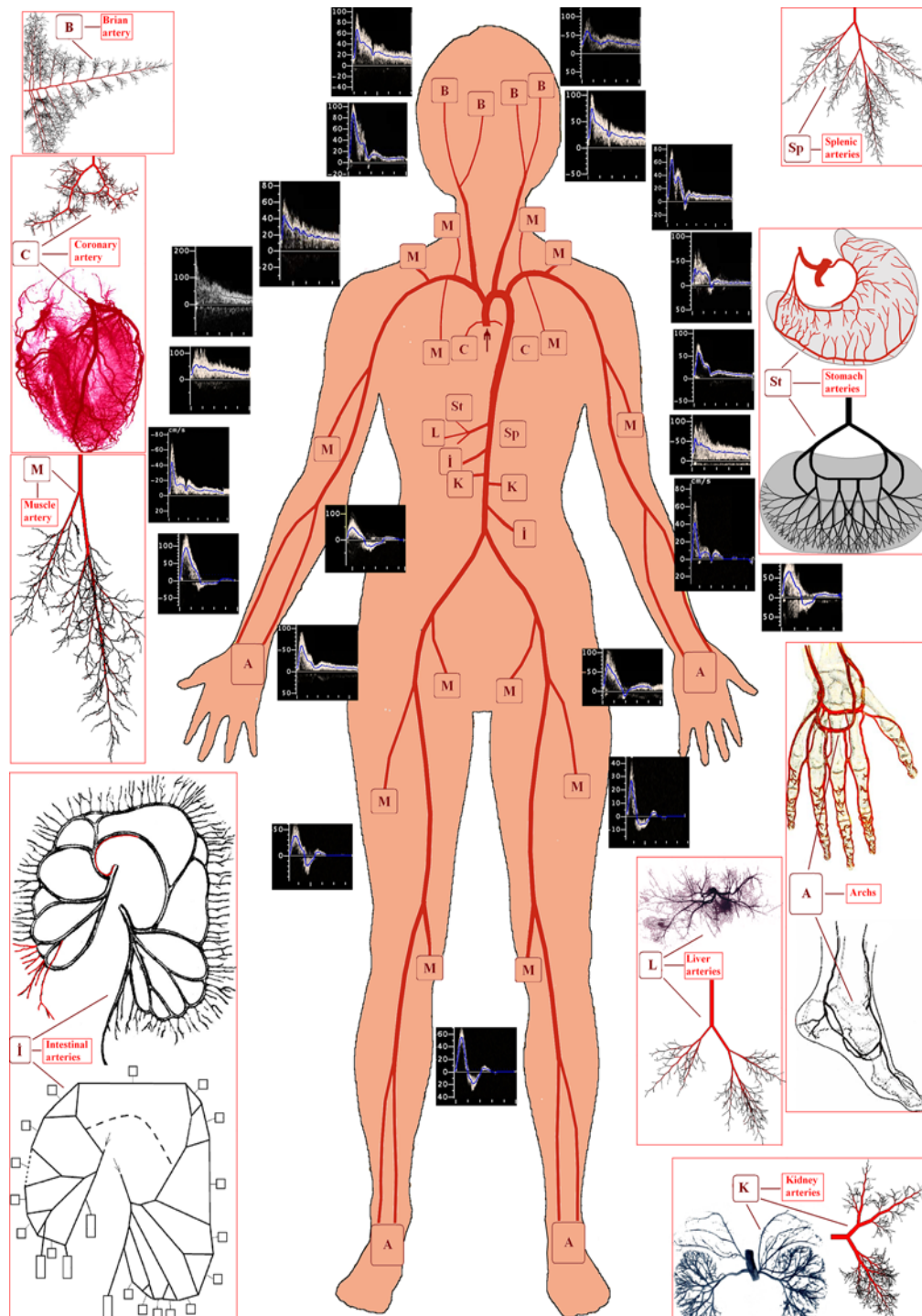


Рис. 2.2 Схема системного судинного дерева з ультразвуковими вимірами кривих $Q(t)$; букви відповідають різним внутрішнім органам (І – кишківник, М – м'яз, К – нирки, А – дуги долонь і стоп, L – печінка, Sp – селезінка, St – шлунок, В – мозок, С – коронарні артерії) [137]

В силу значних варіацій довжин у різних індивідів, довжини артеріальних сегментів були нормовані на зріст індивіда. Після нормування довжини артерії її внутрішній діаметр масштабувався так, щоб отримати трубку кругового перерізу з тією ж самою гідравлічною провідністю.

Для виявлення залежностей між геометричними параметрами АР був проведений статистичний аналіз даних БД 1 і БД2, а також розраховані наступні параметри в кожному артеріальному сегменті (трубці):

1. Коефіцієнт розгалуження $K = \frac{d_1^2 + d_2^2}{d_0^2}$ у біфуркації або в трифуркації $K = \frac{d_1^2 + d_2^2 + d_3^2}{d_0^2}$. Для випадку $K > 1$ загальна площа поперечного перерізу після розгалуження стає більше, що призводить до зниження швидкості кровотоку, і навпаки.

2. Коефіцієнт оптимальності по Мюррею у біфуркації і, відповідно, для трифуркації, що при розгалуженні робить мінімальний опір постійному току крові.

3. Коефіцієнт асиметрії розгалуження $\xi = \min\{d_1, d_2\} / \max\{d_1, d_2\}$.

4. Гідравлічна провідність $Y_j^h = 128\mu(d_j)L_j / (\pi d_j^4)$.

5. Локальна PWV для першої гармоніки ($f = 1$ Гц).

6. Характеристична хвильова провідність $Y_j^0 = (\pi d_j^2) / (4\rho c_j)$.

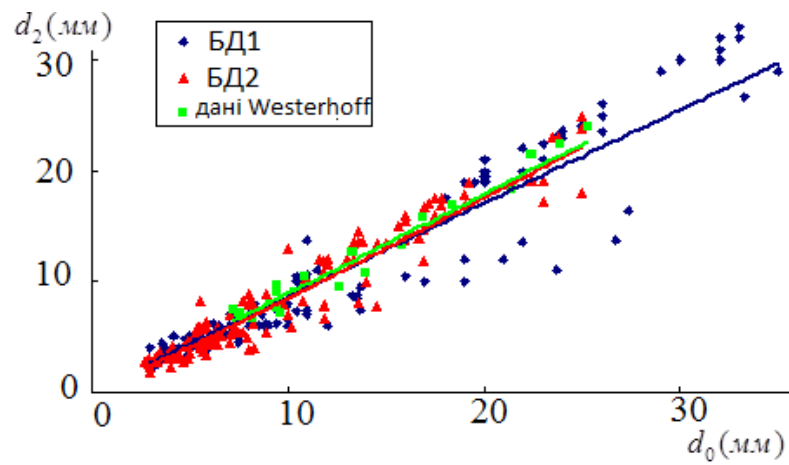
7. Вхідна хвильова провідність $Y_{in} = Q / P$.

8. Коефіцієнт відбиття хвиль Γ .

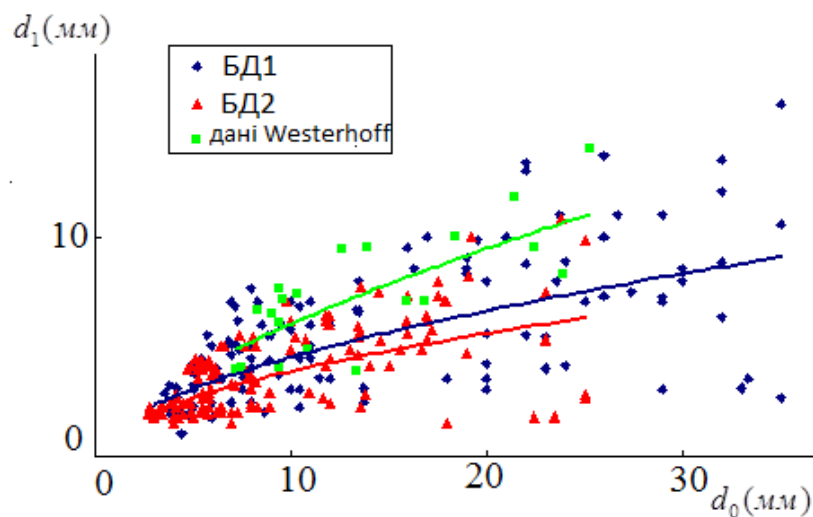
2.1.1 Аналіз даних системного внеорганного русла

Шляхом проведення кореляційно-регресійного аналізу для системних артерій були виявлені статистично значимі залежності між діаметрами у біфуркаціях $d_1(d_0)$ – залежність меншого з дочірніх діаметрів від

батьківського і $d_2(d_0)$ – залежність більшого з дочірніх діаметрів від батьківського (рис. 2.3).



а)



б)

Рис. 2.3 Залежність діаметру більшої (а) і меншої (б) з двох дочірніх артерій від діаметру батьківської артерії для БД1, БД2, даних Westerhof [138]

Для $d_1(d_0)$ залежність нелінійна при великому розкиді значень. Для $d_2(d_0)$ виявлена лінійна залежність у виді $d_2 = \alpha d_0^\beta$, де значення α, β приведені в таблиці 2.1 для БД1, БД2, і даних Westerhof [124]; величина R^2 – квадрат коефіцієнта кореляції цих вимірів з теоретичною кривою, яка

є результатом апроксимації даних вимірів методом найменших квадратів. Таким чином, $d_2 \sim d_0$.

Таблиця 2.1

Значення α, β, R^2 для БД 1, БД 2 і даних Westerhof [138]

Бази даних	α	β	R^2
БД1	0.883	0.99	0.915
БД2	0.756	1.05	0.902
Westerhoff	0.873	1.01	0.933

Між відповідними залежностями даних БД 1 і БД 2 мають місце відмінності в апроксимаціях (рис. 2.3а). Але при цьому виявлена хороша кореляція між значеннями діаметрів відповідних артерій з БД 1 d_j^I і БД2 d_j^{II} (рис. 2.4).

Для середніх значень діаметрів БД 1 та БД 2 залежність $\langle d \rangle^I$ ($\langle d \rangle^{II}$) лінійна при значних індивідуальних варіаціях. Таким чином, значення діаметрів БД 2 (d_j^{II}) можуть бути розраховані на основі даних БД 1 (d_j^I). Цей висновок є суттєвим при побудові індивідуальної моделі геометрії конкретного пацієнта.

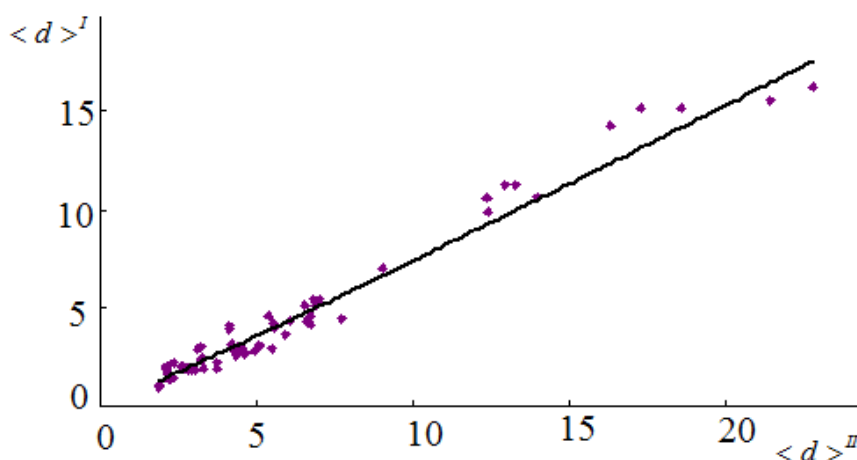
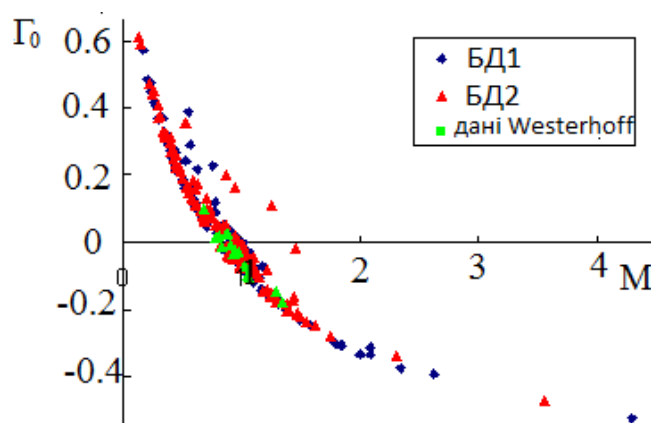
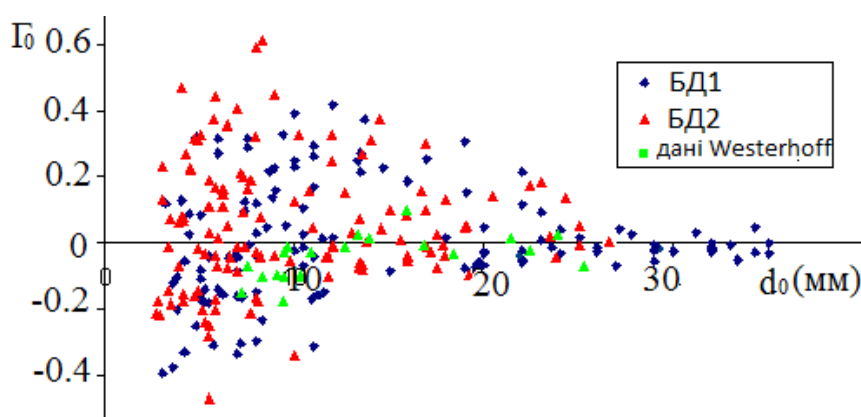


Рис. 2.4 Залежності між діаметрами одних і тих же артерій БД 1 і БД 2 (усереднені дані БД 1 і БД 2) [138]

Отримані залежності для коефіцієнта відбиття від параметра Мюррея. Показано, що для оптимальних розгалужень закон Мюррея виконується з $M \sim 1$. При хвильовому руху розгалуження добре погоджені, так що коефіцієнт відбиття $\Gamma_0 \sim 0$ (рис. 2.5а). Залежності $\Gamma_0(d_0)$ і $\Gamma_0(\xi)$ показали, що великі системні артерії добре погоджені з тенденцією до негативного коефіцієнта розгалуження, тоді як для середніх і малих артерій коефіцієнт розгалуження приймає як негативні, так і позитивні значення і знаходиться в діапазоні значень: $-0.5 < \Gamma < 0.6$, а їх середні значення $\langle \Gamma_0^I \rangle = \langle \Gamma_0^{II} \rangle \sim 0$. Відхилення від $\Gamma_0 \sim 0$ значніше для випадків *in vivo*, ніж *in vitro* (БД 2) (рис. 2.5б).



а)



б)

Рис. 2.5 Залежність коефіцієнта відбиття хвилі від коефіцієнта оптимальності (а) і діаметру основної артерії (б) [138]

2.1.2 Аналіз даних артеріальних русел внутрішніх органів на прикладі коронарного русла

Як відзначалося вище, АР внутрішніх органів мають відмінності в структурі геометрії і топології. За отриманими даними був проведений аналіз параметрів АР усіх внутрішніх органів. Як приклад, в роботі приведен аналіз параметрів русла правої коронарної артерії людини.

Русло коронарних артерій істотно відрізняється від АР інших внутрішніх органів. За результатами аналізу геометричних параметрів можна виділити артерії трьох різних функціональних типів: артерії доставляючого типу (підсистема I) і розподіляючого типу (підсистеми II та III). В ході кореляційного аналізу геометричних параметрів коронарного русла (КР), так само як і для системних артерій, були виявлені ряд залежностей між параметрами судин у біфуркаціях. При цьому результати аналізу показали статистично достовірні відмінності параметрів підсистем I – III [140]. Середні значення діаметрів $\langle d_0 \rangle$, $\langle d_1 \rangle$, $\langle d_2 \rangle$ батьківської, меншої і більшої з двох дочірніх артерій відповідно монотонно зменшуються від першої до третьої підсистеми (табл. 2.2), а коефіцієнт асиметрії розгалужень ζ збільшується. Менші значення ζ відповідають більш асиметричним розгалуженням. Таким чином, можна говорити про те, що усі біфуркації КР асиметричні, причому найбільш несиметричними ($\zeta = 0,5$) являються розгалуження доставляючих артерій (підсистема I). Як видно з таблиці 2.2, коефіцієнти асиметрії розгалужень повинні відрізнятися для перших двох порядків розгалужень, для підсистем розподіляючих і доставляючих артерій.

Таблиця 2.2

Геометричні параметри I – III підсистем артерій КР [140]

N	$d_{0\min}$ мм	$d_{0\max}$ мм	$\langle d_0 \rangle$ мм	$d_{1\min}$ мм	$d_{1\max}$ мм	$\langle d_1 \rangle$ мм	$d_{2\min}$ мм	$d_{2\max}$ мм	$\langle d_2 \rangle$ мм	$\langle \xi \rangle$	$\langle \mu \rangle$	$\langle K \rangle$
I	1,1	2,7	1,657	0,2	1,6	0,718	0,6	2,3	1,567	0,485	0,991	1,129
II	0,3	1,5	0,710	0,1	0,8	0,365	0,2	1,5	0,628	0,624	0,882	1,076
III	0,2	1,4	0,541	0,1	1,0	0,295	0,1	1,5	0,440	0,715	0,791	1,011

Коефіцієнт розгалуження K також різний для різних підсистем русла, для підсистеми I значення K більше одиниці, з монотонним зменшенням вздовж русла підсистеми II, і для підсистеми III значення $K \sim 1$, що відповідає сталості сумарної площі поперечного перерізу артерій від розгалуження до розгалуження і підтримки постійної швидкості кровотоку в них. Отриманні результати відповідають даним літератури [143].

Показано, що коефіцієнт оптимальності для коронарних артерій близький до одиниці, причому для розподіляючих артерій $\langle M \rangle \sim 1$ для тих, що доставляють (III підсистема), $\langle M \rangle \sim 0,8$ [140].

Артерії внутрішніх органів, так само як і системні великі артерії, характеризуються залежністю між діаметрами у біфуркаціях. Проведено аналіз залежностей $d_1(d_0)$, $d_2(d_0)$, $d_1(\zeta)$, $d_2(\zeta)$ (рис. 2.6, 2.7).

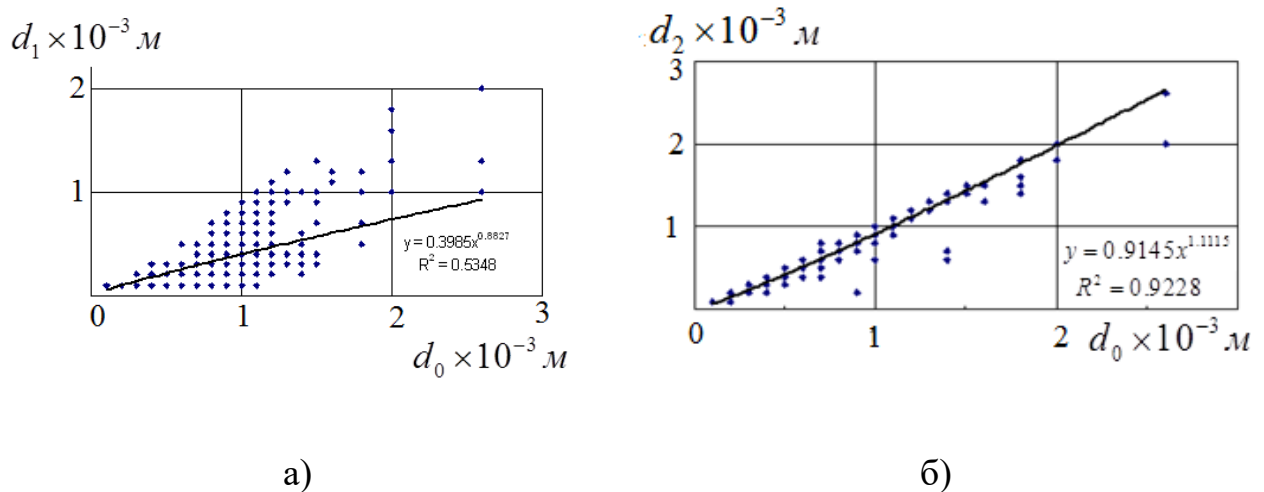


Рис. 2.6 Розподіл $d_1(d_0)$ (а) і $d_2(d_0)$ (б) і їх апроксимації (неперервна лінія) для русла правої коронарної артерії [140]

Для артерій КР виявлені статистично достовірні залежності (табл. 2.3) для діаметру більшої з двох дочірніх артерій від батьківської артерії $d_2(d_0) = \alpha + \beta d_0$, яка являється лінійною, і залежність для діаметру меншої артерії від коефіцієнта асиметрії (рис. 2.7), яка також

близька до лінійної, причому кореляція дещо вища в розподіляючих артеріях КР, ніж в тих, що доставляють. Дані залежності мають місце для артерій усіх підсистем КР.

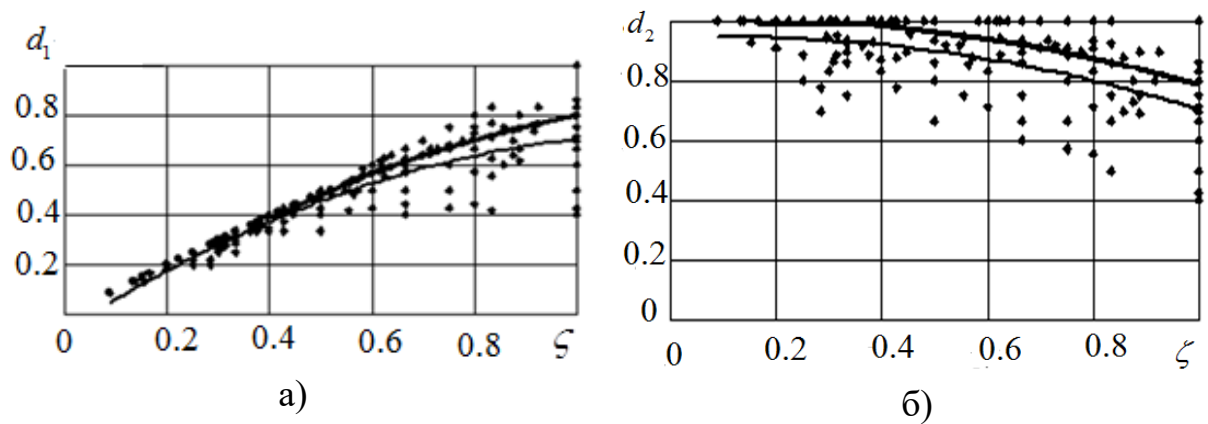


Рис. 2.7 Теоретичні залежності $d_1(\zeta)$ (а) і $d_2(\zeta)$ (б) для оптимальних розгалужень (неперервні лінії), відповідні розподіли і їх апроксимації (штрихові лінії) для біфуркацій одного з русел правої коронарної артерії [140]

Таблиця 2.3

Статистичні залежності $\tilde{d}_{1,2}(\zeta)$, $d_{1,2}(d_0)$, $L = \alpha d^\beta$ для окремих підсистем I – III КР [140]

Статистичні залежності	Підсистема I			Підсистема II			Підсистема III		
	α	β	R^2	α	β	R^2	α	β	R^2
$\tilde{d}_1(\zeta) = \alpha \zeta^\beta$	0,873	0,917	0,958	0,777	0,809	0,865	0,726	0,770	0,756
$\tilde{d}_2(\zeta) = \alpha \zeta^\beta$	0,871	0,085	0,160	0,772	0,190	0,263	0,727	0,230	0,217
$d_1(d_0) = \alpha + \beta d_0$	0,243	0,318	0,105	0,429	0,061	0,510	0,424	0,062	0,524
$d_2(d_0) = \alpha + \beta d_0$	0,979	0,055	0,927	0,982	0,069	0,937	0,878	0,036	0,907

У досліджених КР виявлена статистична залежність між довжиною і діаметром артеріального сегменту причому для різних підсистем коефіцієнти і достовірність статистичної апроксимації різні. Значення β

різні для підсистем I – II ($\beta > 0$) і III ($\beta < 0$), тоді як значення α практично не відрізняються для різних підсистем.

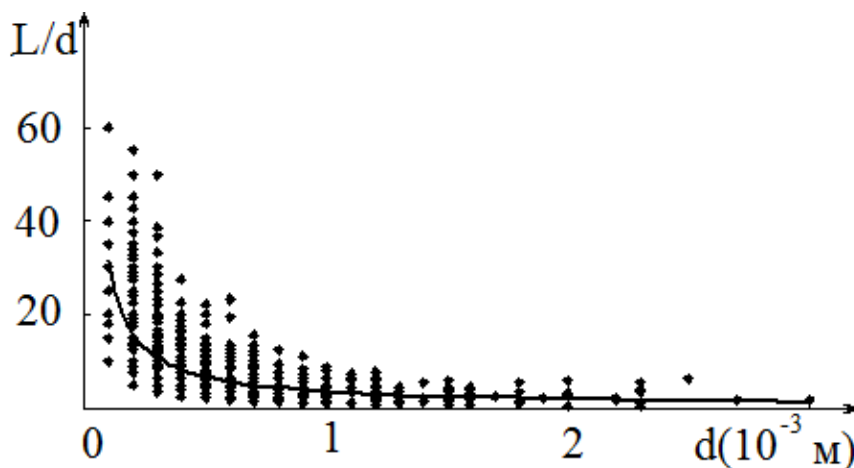


Рис. 2.8 Графік залежності між довжиною і діаметром сегменту [140]

Як відзначалося вище, артеріальна система КР суттєво відрізняється від артеріальних систем інших внутрішніх органів. На відміну від інших внутрішньоорганних артеріальних систем, розвиток КР в зростаючому організмі протікає під впливом періодичних пережимів малих артерій і пов'язаними з цим додатковими відбиттями пульсових хвиль. Ці ефекти визначають складну структуру кривих тиску $P(t)$ і швидкості кровотоку $V(t)$ зареєстрованих в коронарних артеріях [144]. Інтерпретація кривих $P(t)$ і $V(t)$ повинна проводитися на моделях, що враховують закономірності будови КР, які визначаються умовами його розвитку і функціонування в працюючому серці і, таким чином, можуть істотно відрізнятися від особливостей будови інших внутрішньоорганних русел.

Проведено порівняльний аналіз будови і розрахунку стаціонарної і хвильової провідності КР та русел різних внутрішніх органів, а також індивідуальних відмінностей провідності КР в нормі і при патологіях [145]. При розрахунках стаціонарної провідності приймалося, що рух рідини в кожному артеріальному сегменті (трубці) являється пуазейлевським, і провідність артеріального сегменту може бути розрахована по формулі

$Y_j = \pi d_j^4 / (128 \mu L_j)$. Умови безперервності тиску і об'ємної витрати на біфуркації:

$$P_j^0|_{x=L_j^0} = P_j^1|_{x=0} = P_j^2|_{x=0}, \quad Q_j^0 = Q_j^1 + Q_j^2, \quad (2.1)$$

де $x \in [0; L_j]$ поздовжня координата, що відлічується від вхідного перерізу до кінця j -го сегменту сегменту, а індекси 0,1,2 відповідають батьківському і двом дочірнім судинам у біфуркації. З умови (2.1) отримаємо закони складання провідності при паралельному і послідовному з'єднанні судин, аналогічні законам для електричних ланцюгів постійного струму [73]. Методика розрахунку стаціонарної провідності судинного русла і обґрунтування її застосування приведені в [146]. Оскільки використаний спосіб виготовлення корозійних препаратів дозволяє отримувати зліпки артерій з діаметрами $d \geq 0.1 \text{ мм}$, то артерії з меншими діаметрами і капіляри моделювалися термінальними елементами з відповідною провідністю, обчислені за допомогою модифікованої моделі Франка для випадку в'язкопружної біоактивної стінки (підрозд. 3.3).

Для малих судин з діаметром $d < 1-2 \text{ мм}$, для яких істотні неньютонівські властивості крові (ефект Фареуса-Линдквіста) [147], використовувалася апроксимація $\mu = aD^b$, де $a = 0.074$, $b = 0.107$ відповідно до якої в'язкість крові зменшується від 4,5 до 2 сПз при зменшенні діаметру артерій від 10 до 0,005 мм.

В результаті розрахунків стаціонарної провідності були отримані значення Y_k^{tot} окремих гілок внутрішніх органів при різних значеннях $Re(Y_t)$ та $Im(Y_t)$, провідність внутрішніх органів в цілому, а також залежності $Y^{tot}(X)$ та $Y_k^{tot}(X)$, де k – номер гілки, а X – поздовжня координата, що відлічується вздовж самого довгого шляху, утвореного артеріальними сегментами, починаючи від вхідного перерізу живлячих артерій, відповідних внутрішніх органів [145]. Величина $Y^{tot}(X)$ для кожного перерізу з координатою X характеризує провідність русла,

розташованого вниз за течією від X і визначає об'єм крові, що надходить в нього.

Результати розрахунків показали, що провідність окремих підсистем внутрішніх органів сильно варіює, і розкид значень складає $Y_k = 9.53 \cdot 10^{-11} - 3.15 \cdot 10^{-9} (m^3 / c) / H / m^2$ залежно від числа артеріальних сегментів і способу їх з'єднання. Наприклад, при послідовному з'єднанні трубки з термінальним елементом, провідність яких i , відповідно, повна провідність Y_1^n отриманої системи завжди менша ніж провідність вхідної трубки: $Y_1^n - Y_1 = -Y_1^2 / (Y_1 + Y_t) < 0$. Отже, повна провідність русла тим вище, чим більше в ньому міститься розгалужень (паралельних з'єднань), тобто і шляхів для відтоку крові. Значення безрозмірної провідності окремих гілок коронарного русла (КР) наведені на рис. 2.9.

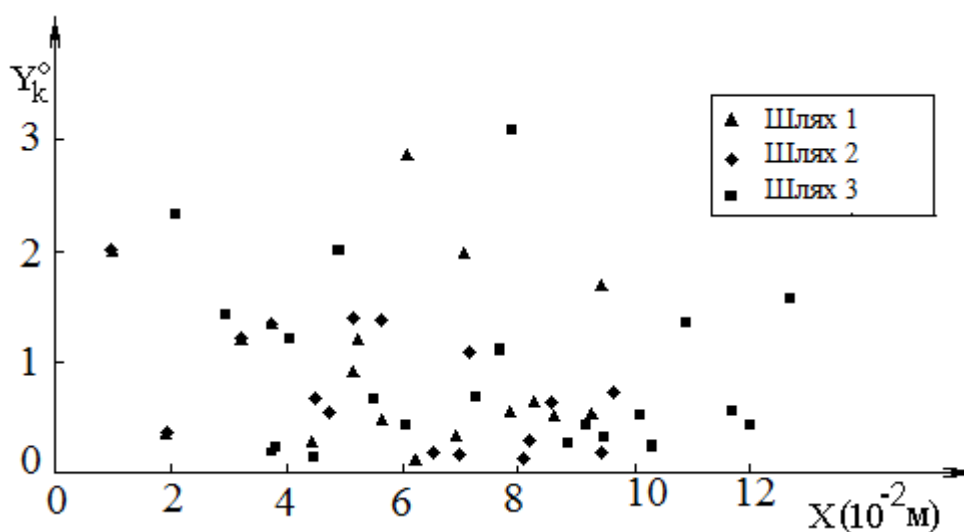


Рис. 2.9 Залежність провідності окремих підсистем для трьох різних магістральних шляхів КР [145]

Якщо розрахувати стаціонарну провідність тієї частини внутрішніх органів, яка включає всі підсистеми, розташовані вниз за рухом крові від ділянки з координатою X , то виявляється, що провідність підсистем погоджена таким чином, що чергування послідовних і паралельних з'єднань артерій внутрішніх органів призводить до появи вздовж їх головних гілок

відносно протяжних ділянок з постійною провідністю. Результати, що наведені на рис. 2.10 показують, що, наприклад, для русла коронарних артерій, вздовж шляху 3 є три протяжні ділянки, що включають відповідно до 5, 6 і 6 суміжних артеріальних підсистем. При руху крові вздовж цього шляху її надходження в кожен підсистему визначається співвідношенням між її провідністю і провідністю частини русла, що лежить нижче, яка, як показали розрахунки, практично постійна вздовж відповідної ділянки. Таким чином, клітини міокарду, забезпечуються кров'ю через артерії гілок однієї і тієї ж ділянки, що знаходиться в однакових гідродинамічних умовах по відношенню до хвильового кровотоку. Аналогічні ділянки з практично постійною провідністю виявлені вздовж усіх гілок коронарного русла, а також усіх досліджених внутрішніх органів.

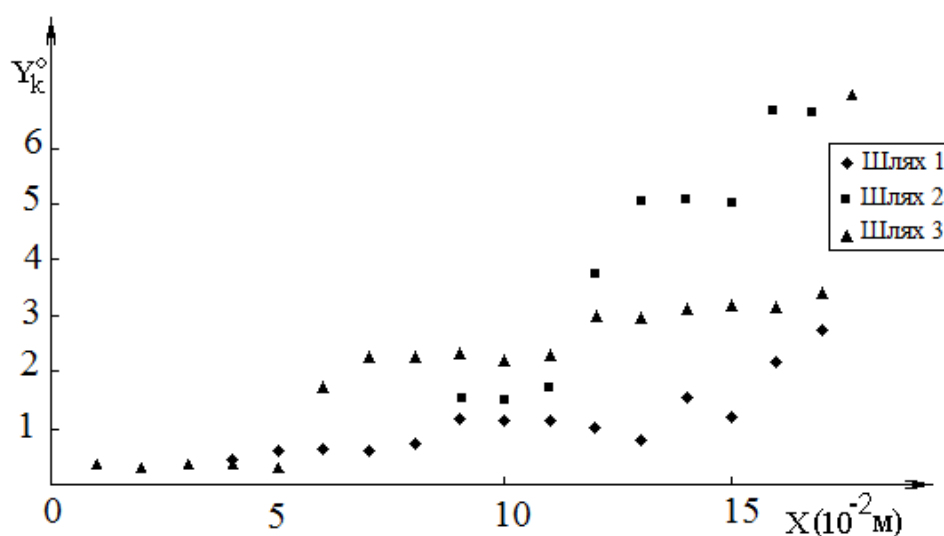


Рис. 2.10 Повна провідність КР, розташованого вниз за течією від перетину з координатою X від поздовжньої координати X , відлічуваної вздовж трьох різних магістральних шляхів [145].

Були розглянуті можливі нормальні і патологічні зміни в геометрії судинних русел, зміни довжин (30%) і діаметрів (10%) рис. 2.11, що відповідає максимально зафіксованим варіаціям, при цьому топологія русла залишалася незмінною. Результати розрахунків показали, що вплив значного

розкиду довжин і діаметрів викликає незначні зміни величини повного опору русла.

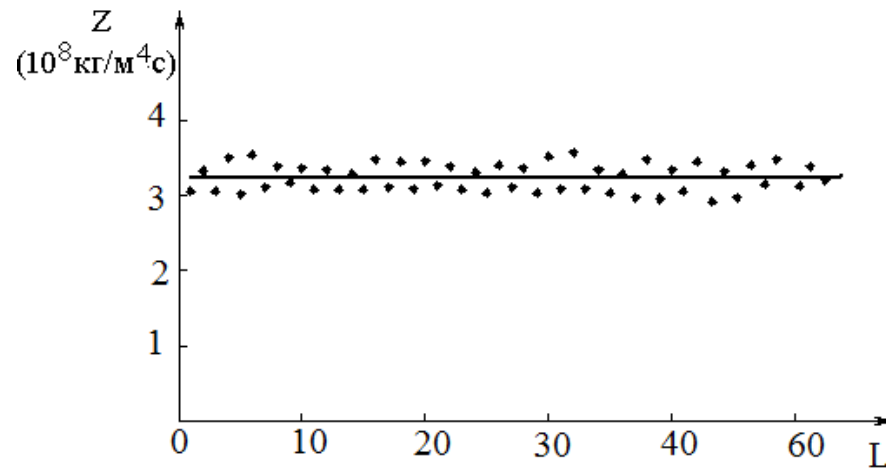


Рис. 2.11 Графік зміни повного гідравлічного опору русла правої коронарної артерії при випадкових варіаціях довжин (30%) і діаметрів (10%) окремих сегментів при незмінній топології русла. [145]

Хвильовий рух крові в артеріальному сегменті описувався на основі двовимірної моделі руху рідини по товстостінній в'язкопружній трубці з біоактивного матеріалу (підрозд. 3.1.). Коливання тиску $p(t)$ і об'ємного кровотоку $Q(t)$ у кожній судині є результат суперпозиції падаючої та відбитої хвилі:

$$p(t) = P_f^0 e^{i\omega t} (e^{-i\omega x/c} + \Gamma e^{i\omega(x-2L)/c}) \quad (2.2)$$

$$Q(t) = Y^0 P_f^0 e^{i\omega t} (e^{-i\omega x/c} - \Gamma e^{i\omega(x-2L)/c}), \quad (2.3)$$

де f — частота хвилі, $\omega = 2\pi f$, L — довжина судини, P_f^0 — амплітуда хвилі, що падає, $Y^0 = S / (\rho_f c)$ — характеристична хвильова провідність судини, S — площа перерізу, ρ_f — щільність крові, Γ — коефіцієнт відбиття хвиль, який для біфуркації трубки з хвильовою провідністю Y^1 на дві дочірні трубки з провідністю Y^2 і Y^3 суть:

$$Y_{in} = Y^0 \frac{1 - \Gamma e^{-2i\omega L/c}}{1 + \Gamma e^{-2i\omega L/c}} \quad (2.4)$$

На ділянках біфуркацій судин задавалися умови неперервності тиску і об'ємної витрати (2.1). При цьому відбиття пульсових хвиль на біфуркаціях визначається співвідношенням між характеристичною провідністю $Y_{1,2,3,4}^0$ артерій у біфуркації і трифуркаціях відповідно.

Реальна хвильова провідність повинна розраховуватися по формулі

$$Y_{in} = Y^0 \frac{1 - \Gamma e^{-2i\omega L/c}}{1 + \Gamma e^{-2i\omega L/c}}, \quad (2.5)$$

яка враховує відбиття хвиль на кінці трубки від системи, що пролягає нижче.

Величина c_j може бути або виміряна для кожного з артеріальних сегментів русла, що не представляється можливим навіть для відносно крупних артерій внутрішніх органів, або розрахована на підставі прийнятої моделі розповсюдження пульсових хвиль в артеріях. Значення c_j визначається розтяжністю артерій [30], яка залежить від її радіусу R_j , товщини h_j , в'язкості μ_j і модуля пружності стінки E_j . Значення c_j були обчислені на основі двовимірної моделі руху рідини по товстостінній в'язкопружній трубці з біоактивного матеріалу за наявності термінального русла з саморегуляцією на кінці трубки (підрозд. 3.1). Порівняння розрахунків було проведене при наступній залежності апроксимації швидкості пульсової хвилі від діаметру артерії $c = 1.4162d^{-0.3722} (R^2 = 0,8143)$, яка отримана на основі даних вимірів. Згідно даної залежності швидкість хвилі змінюється від 5–6 до 43,6 м/с в артеріях з діаметрами від 0,025 м (аорта) до 0,0001 м (термінальні гілки внутрішніх органів).

Методика розрахунку повної хвильової провідності бінарного дерева, утвореного заповненими рідиною м'якими трубками, заснована на аналогії нестационарного руху рідини і змінного струму в електричних ланцюгах і пов'язана з підсумовуванням хвильової провідності паралельно розташованих трубок та підсумовуванням хвильової провідності послідовно

розташованих трубок, починаючи від найдрібніших елементів з провідністю Y_t , які відповідають капілярам [145].

В результаті рішення задачі підрозд. 3.1 були отримані вирази для повної хвильової провідності $Y = Y' + iY'' = \sqrt{(Y')^2 + (Y'')^2} \exp(i \cdot \arctg(Y''/Y'))$ та коефіцієнта відбиття, і досліджений їх амплітудно-частотний спектр для артеріальних дерев різної структури з різними механічними властивостями. У середовищі MatLab 14a.0 був розроблений комплекс програм і досліджений вплив індивідуальних варіацій довжин і діаметрів артеріальних сегментів на провідність русла, розподіл тисків і кровотоку. Виявлено ряд закономірностей в умовах відбиття хвиль на розгалуженнях судин.

Грунтуючись на обчисленні характеристичної провідності Y_0^j усіх сегментів відповідних внутрішніх органів проведено дослідження розподілів коефіцієнтів відбиття і залежності останніх від інших параметрів системи, а також розраховувалася хвильова провідність органів Y_{in} і окремих гілок органів Y_{ink} .

Результати розрахунків показали, що коефіцієнт відбиття для основної гармоніки пульсової хвилі з частотою $f = 1 \text{ Гц}$ характеризується великим розкидом значень $\Gamma \in [-0,33; 0,6]$. Достовірних кореляцій Γ з діаметром батьківської артерії і коефіцієнтом асиметрії розгалужень не виявлено. Виявлено зв'язок коефіцієнта відбиття хвиль з коефіцієнтом розгалуження по відношенню до стаціонарного руху крові, яка характеризується параметром оптимальності M [145]. Відповідна залежність $\Gamma(M)$ представлена на рис. 2.12, а відповідна апроксимація має вигляд $\Gamma = 0.953\mu^{0,359} - 1$ ($R^2 = 0.9718$). При $M > 1$ площа дочірніх судин більше площі батьківського $K > 1$, що призводить до зменшення швидкості стаціонарного руху крові в дочірніх судинах при течії з постійною витратою.

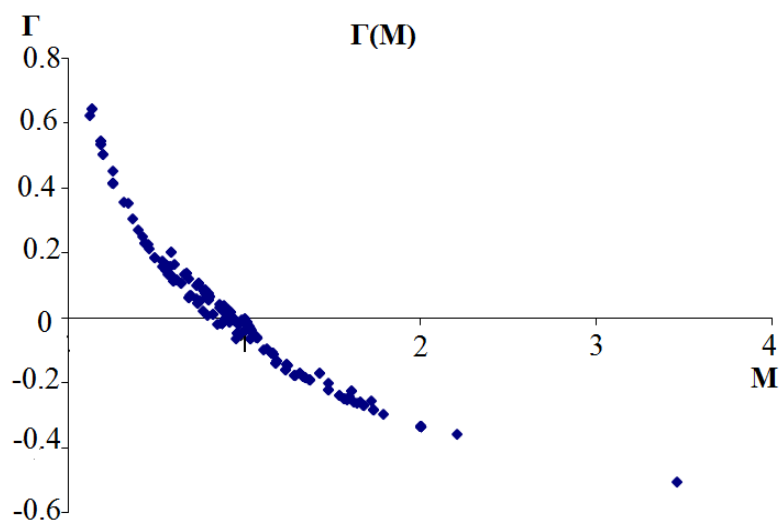


Рис. 2.12 Залежність коефіцієнта відбиття хвиль Γ від параметра M , що характеризує оптимальність розгалуження по відношенню до стаціонарного кровотоку [145]

Наші розрахунки показують, що в цьому випадку має місце негативне відбиття, при якому хвиля стиснення, що падає, відбивається як хвиля розрідження, що призводить до зменшення тиску на дистальному кінці артерії і прискоренню надходження крові в судини, що лежать нижче, разом з відповідною гармонікою пульсової хвилі [145]. Якщо ж $M < 1$, то, відповідно, $K < 1$, і кровоток в дочірніх судинах прискорюється. Такі розгалуження в артеріальних системах внутрішніх органів характеризуються позитивним коефіцієнтом відбиття. Таким чином, співвідношення між властивостями розгалужень внутрішніх органів по відношенню до стаціонарного і хвильового потоку крові пов'язані з основною гармонікою хвилі тиску та взаємно доповнюють один одного. На розгалуженнях з $K > 1$ стаціонарний кровотік зменшується, а хвильовий рух прискорюється за рахунок відсмоктуючого ефекту. При $K < 1$ на прискорений стаціонарний рух крові накладається ретроградна хвильова компонента кровотоку, обумовлена негативним відбиттям хвилі. При цьому розгалуження, які оптимальні для стаціонарного кровотоку ($M \sim 1$) характеризуються близьким до нуля коефіцієнтом відбиття хвиль (рис. 2.12).

Виявлені закономірності властиві усім дослідженим органам. Таким чином, властивості внутрішньоорганного АР відрізняються від хвилевих властивостей великих (системних) артерій, оскільки воно не лише забезпечує зниження зворотного руху крові, але також прискорює надходження крові у внутрішній орган за рахунок узгодженості хвильової провідності судин у біфуркації. Розрахунки виконані на моделях, представлених в третьому розділі, та враховують детальну усереднену модель коронарного русла. Результати чисельних розрахунків розподілу об'ємної витрати в моделі русла показали хорошу відповідність результатам вимірів на судинах.

2.1.3 Аналіз даних аорти людини

Аорта є головною судиною, яка направляє, контролює і змінює кровоток в різних частинах тіла, внутрішніх органах, м'язах і тканинах. Також, саме в аорті відбуваються різні патологічні зміни, що призводять до серцево-судинних захворювань. Існуючі моделі геометрії аорти засновані на даних вимірів 55 артерій [124] на одному трупному препараті і налічують тільки 7 розгалужень.

З набору даних системних вне органних артерій були вибрані дані, що відповідають аорті і її розгалуженням (рис. 2.13). Довжина аорти від клапана аорти до біфуркації аорти складає $L_{\Sigma} = 60\text{--}68$ см, включаючи 32 розгалуження. Дані довжин і діаметрів представлені в Додатку 2. Аорта відрізняється від інших артерій значним звуженням діаметру вздовж усієї довжини. Оскільки діаметри були виміряні посередині артеріальних сегментів, їх значення були інтерпольовані на вході і виході кожного сегменту відповідно залежності зменшення діаметру аорти $(d_0 - d_{21}) / L_{\Sigma}$, де L_{Σ} – відстань від аортального клапана до заданого перерізу вздовж аорти. Таким чином, для чисельних розрахунків були використані дані діаметрів, обчислені на рівнях біфуркацій [142].

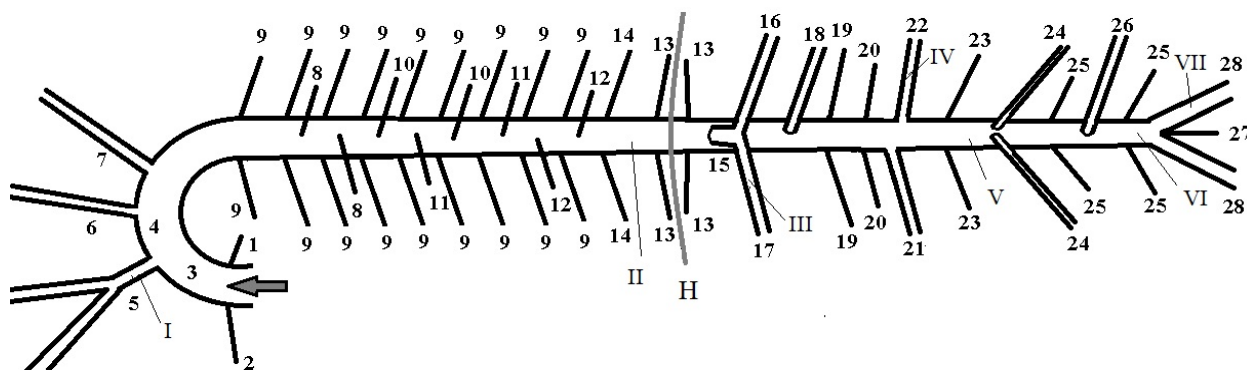


Рис. 2.13 Модель аорти. Ліва (1) та права (2) коронарні артерії, корінь аорти (3), дуга аорти (4); артерії: плечоголовна (5), ліві сонна (6) та підключична (7), бронхіальні (8), 10 пар хребетних (9), езофагеальні (10), медіастинальні (11), перикардіальні (12), діафрагмальні (13), підреброві (14), чревного 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 [148]

Сигнал $P(t)$ на вході в аорту був задан характерний для здорових людей [149,30] в вигляді:

$$p = \sum_{n=0}^{\infty} P_n \exp(i\omega n t), \quad (2.6)$$

де $n = 8$ гармонік.

Хвилі тиску та потоку були розраховані в середині кожного сегменту на моделі аорти (рис 2.13), та відповідні залежності виміряні *in vivo* на ділянках I–VII, що були використані для ідентифікації індивідуальних параметрів. Оцифровані сигнали також були представлені в вигляді розкладень Фур'є (2.6). Після чого було проведене порівняння з відповідними гармоніками обчислених сигналів. Частота в (2.6) була визначена індивідуальним пульсом та отримана з даних ультразвукових вимірювань. Після ідентифікації параметрів на отриманій моделі були

досліджені вплив жорсткості стінки, коефіцієнта відбиття, геометрії, а також чутливість моделі до механічних параметрів.

За отриманими даними довжин та діаметрів були розраховані та досліджені геометричні та механічні параметри аорти людини. Результати розрахунків коефіцієнта розгалуження для різних наборів даних вздовж довжини аорти представлені на рис. 2.14.

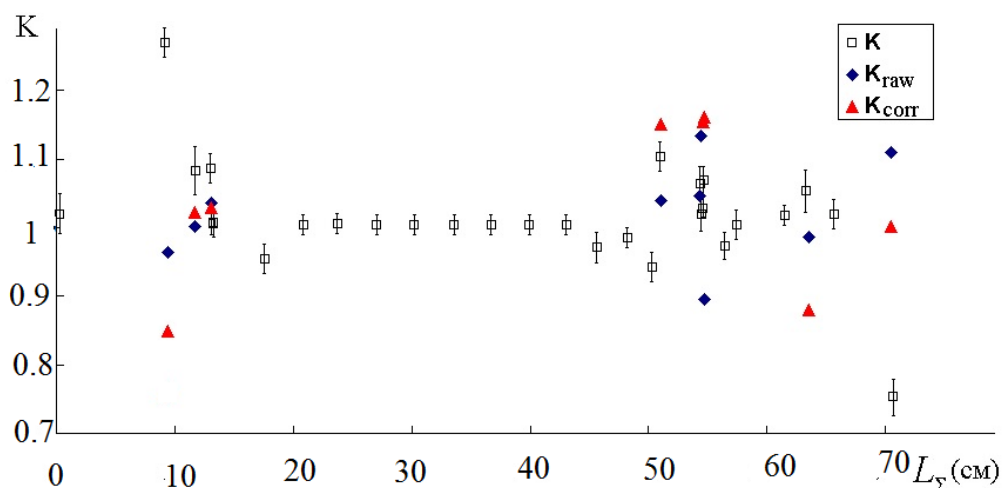


Рис. 2.14 Розподіл коефіцієнта розгалуження вздовж аорти: $\square$ – результати власних обчислень на 5 наборах даних, $\diamond$ – за даними [124], Δ – за даними [151]

Усереднені значення коефіцієнта розгалуження $\langle K \rangle = 0.2 \sum_{i=1}^5 K_i$ для наборів даних позначені квадратами, а вертикальна лінія відповідає стандартному відхиленню значення коефіцієнта розгалуження ΔK так, що всі виміряні значення знаходяться в діапазоні $\Delta K \in [\langle K \rangle - \Delta K, \langle K \rangle + \Delta K]$ [150]. Результати розрахунків коефіцієнта розгалуження добре відповідає експериментальним даним [30]. З рис. 2.14 видно, що всі розгалуження окрім плечоголовного стовбура і біфуркації аорти мають значення K близькі до одиниці, а, саме, знаходяться в діапазоні значень 1 ± 0.1 . Для порівняння представлені результати з робіт [124] – оригінальні виміри на аорті та [151] – відкориговані значення довжин і діаметрів, для яких

значення для коефіцієнта розгалуження K також близько до одиниці, але розкид значень K при цьому значний.

Для більшості розгалужень коефіцієнт оптимальності по Мюррею відповідає оптимальному значенню ($M = 1 \pm 0.1$) для стаціонарного руху крові, яке відповідає нульовій гармоніці розкладання Фур'є, що переносить велику масу ударного об'єму крові (рис.2.15). Найменш оптимальною залишається біфуркація аорти. Порівняння проведене з даними з [124,151], які також показують оптимальну геометрію $M = 1 \pm 0.1$, але при великому розкиді значень.

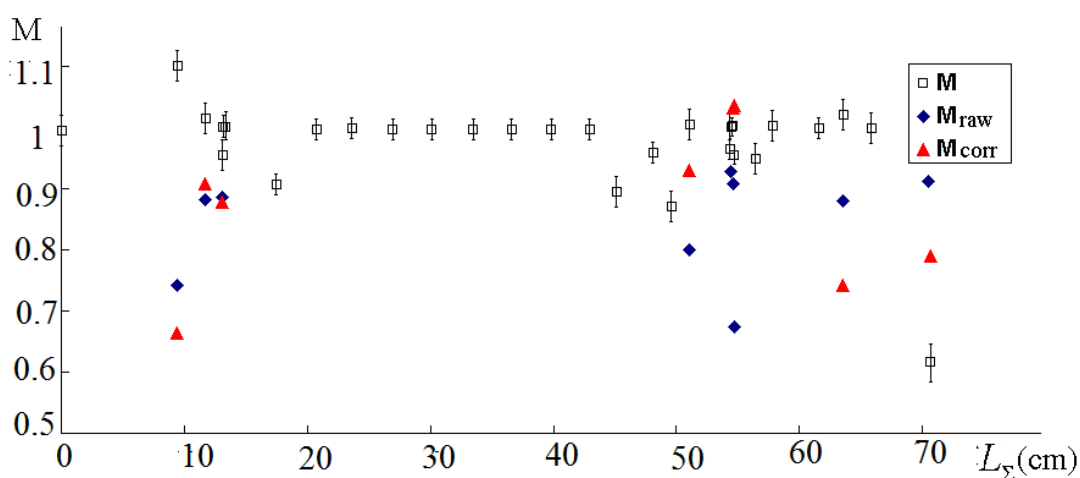


Рис. 2.15 Розподіл параметра Мюррея M вздовж аорти: □ – результати власних обчислень на 5 наборах даних, ◆ – за даними [124], ▲ – за даними [151]

Результати розрахунків швидкості розповсюдження пульсових хвиль наведені на рис. 2.16. Для порівняння наведені також значення швидкості, обчислені за даними [124] і результатами вимірів *in vivo* в 6 локаціях аорти людини [151]. Обчислені нами значення PWV добре відповідають результатам вимірів і розрахунків [124,151]. У великих еластичних судинах $c = 5\text{--}6$ м / с, що відповідає артеріям здорової людини. Повільний ріст PWV пов'язан з поступовим звуженням аорти, яке особливо виражене при переході від грудної до черевної аорти після діафрагми ($L_{\Sigma} \sim 50$ см

на рис. 2.16). Незначне зниження швидкості при $L_{\Sigma} \sim 72$ см пов'язано з незначним розширенням аорти поблизу місця її біфуркації [30].

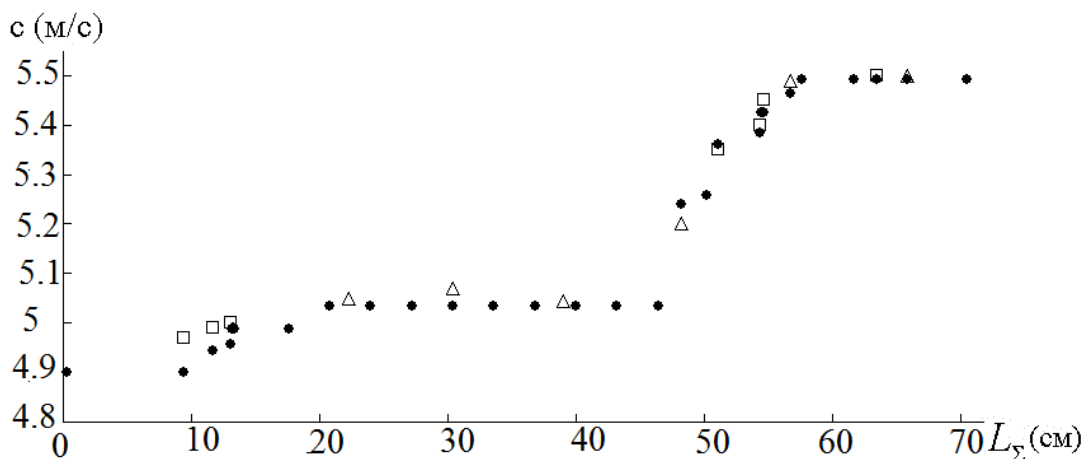


Рис. 2.16 Швидкість розповсюдження пульсових хвиль вздовж аорти;

• – результати власних розрахунків, □ – розрахунки за даними [124],
Δ – результати вимірів в 6 локаціях вздовж аорти [151]

Розрахунки коефіцієнта відбиття хвиль показали, що аорта людини є майже оптимальним хвилеводом, якщо артеріальні судини знаходяться в стані максимальної релаксації (рис. 2.17). Значення Γ близькі до нуля практично для всіх розгалужень крім деяких характерних ділянок (позначені стрілками на рис. 2.17), причому на більшості розгалужень, отже будова аорти забезпечує не просто відсутність відбиття, але також слабкий підсмоктуючий ефект за рахунок негативного відбиття хвиль, сприяє потоку крові і зменшує навантаження на серце. Найбільш значні негативні відбиття мають місце на участках від розгалуження лівої сонної і підключичної, верхньої та нижньої мезенхимної артерій (рис. 2.17), тобто на тих ділянках, де позитивне відбиття хвиль (рис. 2.14). Незначні коефіцієнти відбиття (тобто з витратою $<5\%$ початкової енергії хвилі) має місце на початку і кінці ділянки розгалужень хребетних артерій, ниркових артерій і біфуркації аорти. Добре відомо, що зона біфуркації аорти є зоною ризику, позитивне відбиття хвиль на якій поступово веде до ушкодження стінок і до розвитку аневризми аорти [30]. Також небезпечною з точки зору

будови аорти як хвилеводу, являється зона розгалуження ниркових артерій, в яких найчастіше розвивається стеноз однієї або обох ниркових артерій [152], що відповідає даним наших розрахунків.

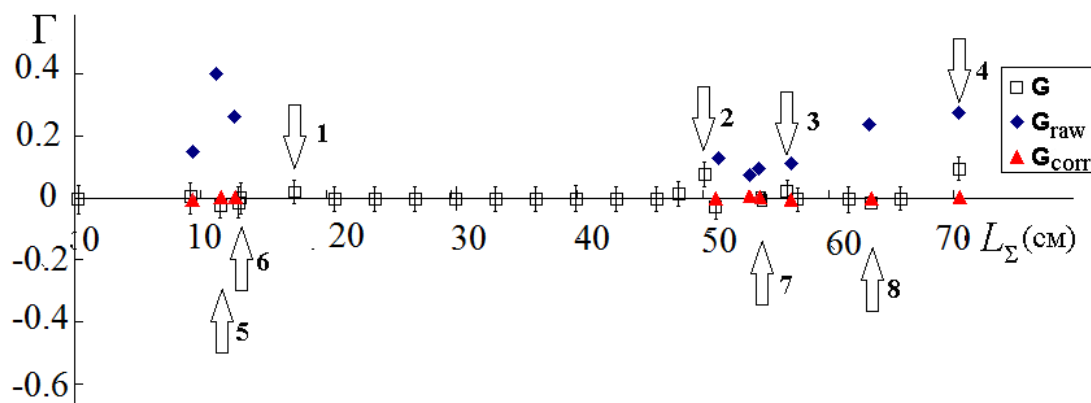


Рис. 2.17 Розподіл коефіцієнта відбиття хвиль вздовж аорти. Стрілки означають початок (1) і кінець (2) ділянки розгалужень хребетних артерій, ниркових артерій (3), біфуркації аорти (4), лівих сонних (5) і підключичної (6), верхньої (7) і нижньої (8) мезенхімних артерій; $\square$ — результати власних розрахунків, $\diamond$ — розрахунки за даними [124], Δ — розрахунки на відкоригованих даних [151]

Дані вимірів [124] дають значно великі за величиною позитивні коефіцієнти відбиття (ромби на рис. 2.17) практично на всіх розгалуженнях. Слід зауважити, що на рівні біфуркації аорти Γ входить в діапазон коефіцієнтів відбиття, розрахованих на 5 наборах даних вимірів. Очевидно, що для відкоригованих даних [151] Γ приймає нульові значення вздовж аорти (трикутники на рис. 2.17).

Розраховані нами коефіцієнти відбиття дозволяють запропонувати новий погляд на аорту людини як оптимальний хвилевід. При розповсюдженні пульсової хвилі, згенерованої при скороченні серця і викиду ударного об'єму крові в аорту, хвиля на більшості розгалужень практично не відбивається і її енергія не втрачається ($\Gamma = 0$), але в цілому

ряді розгалужень має місце підсмоктування за рахунок негативного відбиття хвиль на розгалуженнях з $\Gamma < 0$. Слід зауважити, що отримані нами підтвердження про будову аорти як оптимальний хвилевід з ефектом підсмоктування, є новими. У роботі [151] за оптимальний дизайн було прийнято умову відсутності будь-якого відбиття ($\Gamma = 0$), але за результатами нашого дослідження більшість розгалужень мають невеликий негативний коефіцієнт відбиття, який дозволяє поступово збільшувати швидкість руху крові від розгалуження до розгалуження вздовж аорти. В той же час для усій дослідженій індивідуальній геометрії є ті ж ділянки (1–3 на рис. 2.16) з позитивним відбиттями хвиль, а також біфуркація аорти (ділянка 4). Відомо, що у тварин з розвиненою хвостовою артерією (щури, собаки, вовки та ін.), замість біфуркації – трифуркація аорти, в якій має місце узгодження хвильової провідності ($\Gamma = 0$), а головне місце відбиття хвиль розташоване на рівні стегнових артерій, на відміну від людей [30].

2.2 Валідація моделі артеріального русла, побудованої на основі отриманих закономірностей будови артеріальної системи людини

Як вже відзначалося в підрозд. 2.1, геометрія артеріальної системи характеризується певними закономірностями у вигляді залежностей між діаметрами у біфуркаціях і співвідношеннями довжина-діаметр [153]. Дані залежності були отримані в підрозд. 2.1 шляхом численних вимірів на препаратах і медичних зображеннях та при проведенні статистичного аналізу. Отримані залежності можуть бути використані для генерації моделей геометрії судинних систем як бінарних дерев. Такі моделі з високою мірою точності відповідають артеріальним руслам легенів, печінки, нирки, надниркових залоз, селезінки та інші.

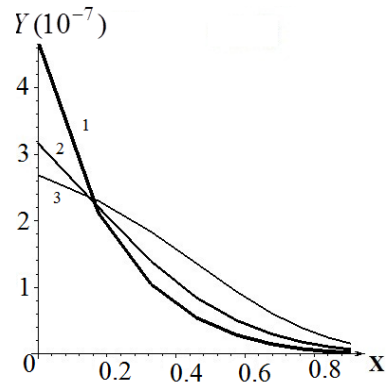
У дисертаційній роботі проведені розрахунки хвильової провідності АР людини, модель якого представляє собою м'який хвилевод у вигляді бінарного дерева, утвореного трубками з в'язкопружного матеріалу. У вхідному перерізі кореневої трубки моделі артеріального русла як бінарного

дерева задавався тиск $P(t)$ у вигляді його Фур'є-розкладання (2.6). У місцях біфуркацій виникають відбиті хвилі, параметри яких визначається коефіцієнтом відбиття (2.4). У загальному випадку $\Gamma = \Gamma_1 + i\Gamma_2$, де Γ_1 визначає амплітуду, а Γ_2 – фазу відбитої хвилі. Вважатимемо, що трубки останнього порядку розгалуження закінчуються пучками капілярів, провідність яких $Y_t = Y_t^0(y_1 + iy_2)$, де Y_t^0 – характеристична провідність трубки, яка закінчується термінальним елементом, а y_1 і y_2 відповідають резистивним і ємнісним властивостям термінального елемента, а $\Gamma_t = y_1 + iy_2$ – коефіцієнт відбиття хвиль на термінальних елементах. В артеріальній системі в ролі термінальних елементів виступають капіляри.

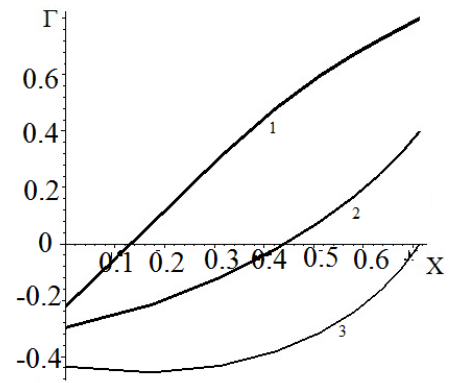
Чисельні розрахунки були проведені при наступних наборах параметрів системи: $n=10$ – число порядків розгалужень в дереві, $\zeta = 0.2, 0.4, 0.6, 0.8, 1$ та $\gamma = 2, 3, 4$ – коефіцієнти асиметрії і розгалуження біфуркацій [153], $d_1 = 3 \text{ мм}$ – діаметр кореневої трубки, $L(d) = 5d$, $y_1 = 0, 0.5, 1, 2$, $y_2 = -0.5, 0.1, 0, 0.1, 0.5$, $\rho_f = 1050 \text{ кг/м}^3$, $\mu = 4 \cdot 10^{-3} \text{ Па} \cdot \text{с}$, $f = 1 \text{ Гц}$. При $y_1 = 0$ провідність термінальних елементів має ті ж значення, що і трубок, від яких вони відходять, так що відбиття хвиль відсутнє. При $y_2 = 0$ має місце чисте резистивне відбиття, коли фаза відбитої хвилі співпадає з фазою хвилі, що падає. Якщо $y_2 > 0$ чи $y_2 < 0$, то відбита хвиля зміщується по фазі хвилі, що відносно падає, в напрямі проти течії або за течією відповідно [154].

На рис. 2.18 представлені характерні результати розрахунків розподілів амплітуди провідності і коефіцієнта відбиття хвиль вздовж найбільш довгого з шляхів від кореня дерева до термінальних елементів. Для симетричних дерев з $\xi = 1$ усі шляхи мають однакову довжину, але в асиметричних деревах довжини шляхів істотно відрізняються [155]. Довжина шляху відлічується від вхідного перерізу кореневої трубки ($X = 0$) до ділянки з'єднання трубки останньої генерації зі своїм

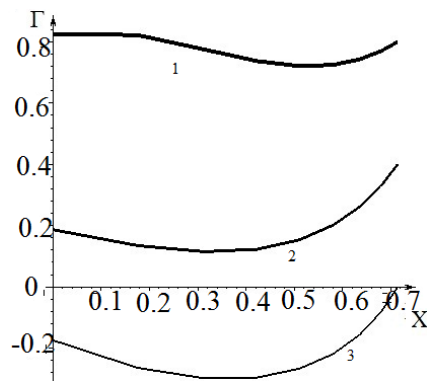
термінальним елементом ($X = X^* = \sum_{k=0}^n L_{2^k}$, n – число генерацій в дереві), так що координата $X = 0$ відповідає бінарному дереву в цілому, а координати $X \in [0, X^*]$ – окремим гілкам (підсистемам) дерева.



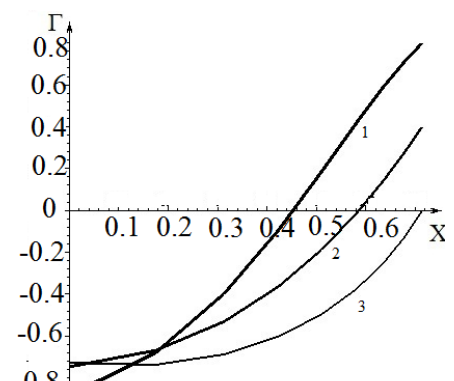
а)



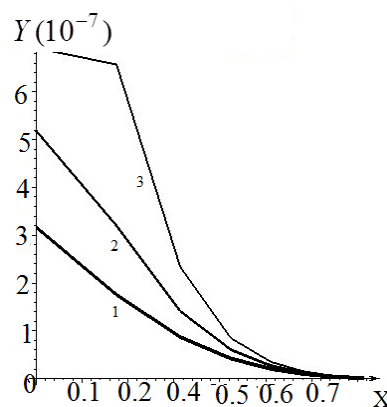
б)



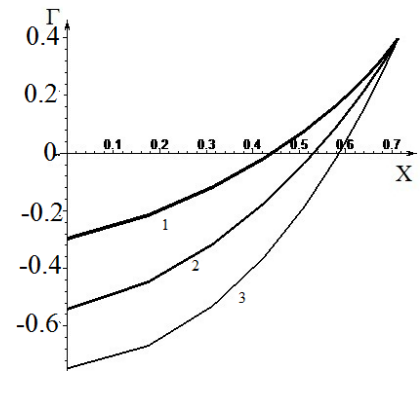
в)



г)



д)



е)

Рис. 2.18 Залежності $Y(X)$ (а,д) та $\Gamma(X)$ (б,в,г,е) для бінарного дерева з $\xi = 1$. Криві 1,2,3 відповідають значенням $y_1 = 0, 0.4, 0.8, y_2 = 0$ (а,б), $y_2 = 0.5$ (в), $y_2 = -0.5$ (г) і $y_1 = 0.4, y_2 = -0.5, -0.25, 0$ (д,е) [154]

За відсутності фазового зміщення на термінальних елементах ($y_2 = 0$) коефіцієнт відбиття $\Gamma(X)$ монотонно зменшується по мірі з'єднання трубок у біфуркаціях (X зменшується), так що на певній ділянці X_m усередині дерева $\Gamma(X_m) = 0$ і відбита хвиля відсутня (рис. 2.18а), а величина провідності відповідної гілки дерева, що пролягає нижче, збільшується (рис. 2.18б). Далі по мірі збільшення гілки (зі зменшенням X) коефіцієнт відбиття стає негативним, а провідність різко зростає.

У разі позитивного фазового зміщення ($y_2 > 0$) коефіцієнт відбиття хвиль залишається позитивним для $y_1 > 0$, тобто для усіх гілок дерева провідність залишається менше провідності попередньої трубки. Негативний коефіцієнт відбиття має місце тільки при $y_1 = 0$ (рис. 2.18в). Таким чином, збільшення провідності, зумовлене збільшенням числа шляхів для поширення хвилі і збільшенням масопереносу рідини по відповідній системі трубок, в даному випадку нівелюється позитивним відбиттям на розгалуженнях і позитивним фазовим зміщенням на термінальних елементах. У разі фазового зміщення в протилежному напрямку ($y_2 < 0$) спостерігається прямо протилежний ефект: коефіцієнт відбиття різко знижується від розгалуження до розгалуження (рис. 2.18г), а провідність, відповідно, росте. Слід зазначити, що відповідні криві $\Gamma(X)$ при $y_2 = 0$ є опуклими вгору, а при $y_2 < 0$ – опуклими вниз, що відповідає більше вираженому зниженню коефіцієнта відбиття за рахунок негативного фазового зміщення на термінальних елементах. Чим більше величина цього зміщення, тим значніше зниження коефіцієнта відбиття (рис. 2.18д) і збільшення провідності (рис. 2.18е).

Для асиметричних бінарних дерев виявлений ефект перестає бути монотонним зі збільшенням X . Так, при $\xi = 0.6$ коефіцієнт відбиття монотонно збільшується зі зменшенням X при $y_2 > 0$ тільки якщо $y_1 = 0$, а при $y_1 > 0$ спочатку зростає, а потім зменшується до позитивних значень

(рис. 2.19а). Відповідна провідність при цьому немонотонно росте тільки за рахунок збільшення числа можливих шляхів для поширення хвиль і росту швидкості поширення по мірі зменшення діаметру трубки. При $y_2 < 0$ ефект знову змінюється на протилежний і навіть при $y_1 > 0$ має місце негативне відбиття (рис. 2.19б). В асиметричних руслах істотно зростає довжина найдовшого шляху вздовж дерева, тому як криві $\Gamma(X)$, так і $Y(X)$, стають немонотонними (рис. 2.19в, г).

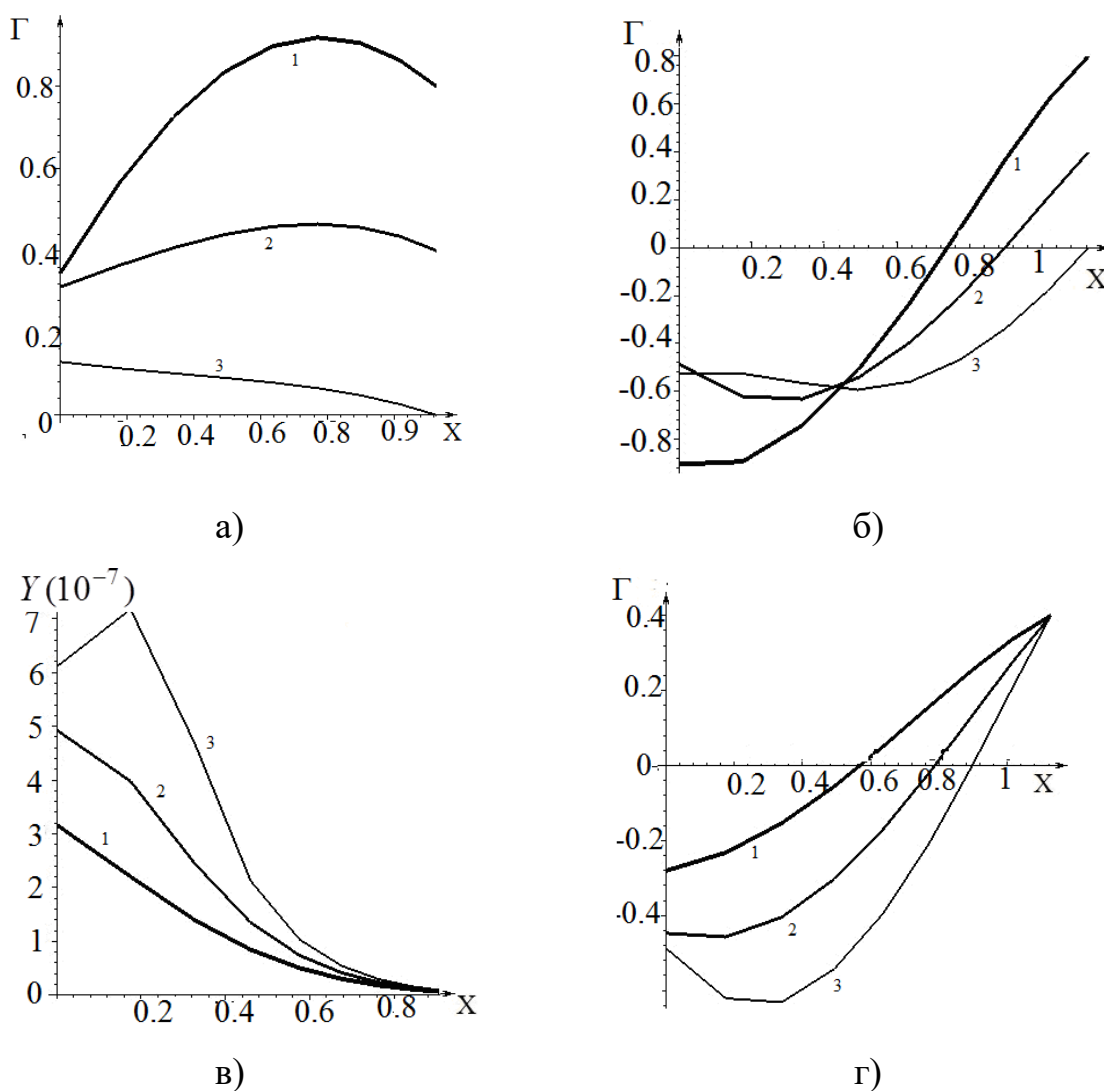


Рис. 2.19 Залежності $\Gamma(X)$ (а,б,г) та $Y(X)$ (в) для бінарного дерева з $\xi = 0.6$. Криві 1, 2, 3 відповідають значенням $y_1 = 0, 0.4, 0.8$, $y_2 = 0.5$ (а), $y_2 = -0.5$ (б) та $y_1 = 0.4, y_2 = -0.5, -0.25, 0$ (в,г) [154]

В сильно асиметричних руслах ($\xi \leq 0.5$) коефіцієнт відбиття залишається позитивним і при $y_1 = 0$, якщо $y_2 > 0$ і навіть при $y_2 < 0$ він зменшується несуттєво (рис. 2.20а, б).

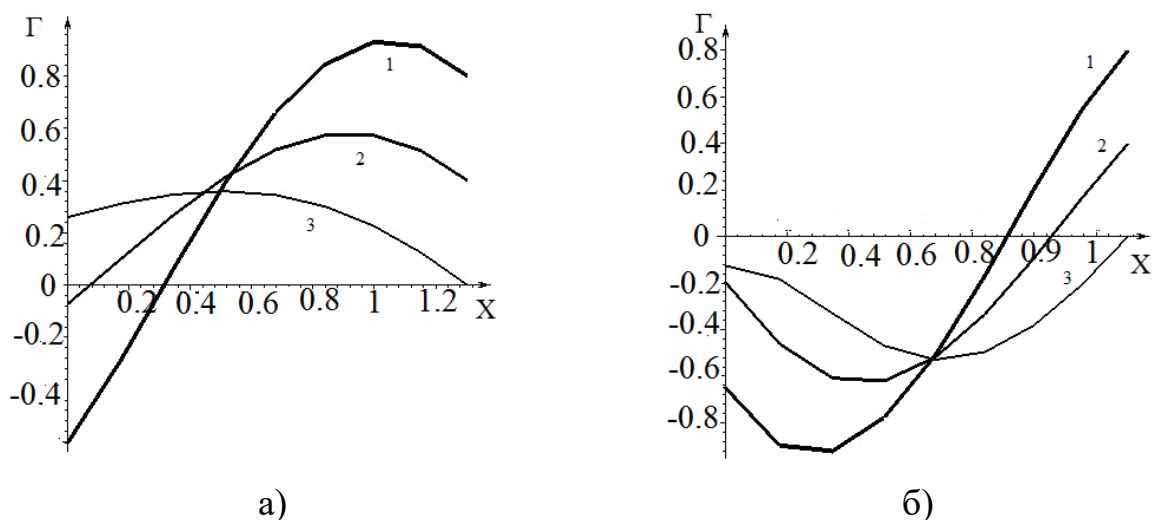


Рис. 2.20 Залежності $\Gamma(X)$ для бінарного дерева з $\xi = 0.4$, $y_2 = 0.5$ (а) та $y_2 = -0.5$ (б) при $y_1 = 0, 0.4, 0.8$ (криві 1, 2, 3 відповідно) [154]

Таким чином, при співвідношеннях між діаметрами трубок в розгалуженнях і співвідношеннях довжина-діаметр, які відповідають закономірностям, виявленим в АР внутрішніх органів, має місце негативне відбиття хвиль на біфуркаціях. Це призводить до відбиття хвилі швидкості, що падає, не проти, а за течією рідини і, таким чином, до збільшення провідності системи на цій гармоніці. В артеріальних системах діаметри артерій можуть змінюватися і підтримуватися в певному діапазоні значень за рахунок біоактивності матеріалу стінки артерій. Таким чином, розроблена модель враховує досліджений ефект негативного відбиття хвиль, який відповідає експериментальним даним, отриманим для артеріальних систем легенів і серця.

2.3 Базова модель артеріального русла людини та метод генерації індивідуальної моделі

Системні дерева п'яти індивідів з нормованими довжинами і діаметрами після порівняння були усереднені. На основі усереднених даних побудована *базова модель геометрії* АР для ІС моніторингу, що налічує 970 системних артерій, серед яких 36 аортальних сегментів та 57 бічних гілок (рис. 2.13), які являються живлячими артеріями внутрішніх органів, таких як серце (N1,2), селезінка (N16), печінка (N17), нирки (N21,22), кишечник (N18,26), та інші, що живлять залози, м'язи, та інші тканини. Більшість артерій, живлячих дихальну систему та хребетний стовбур відсутні, як і в моделі 55-трубок [124]. Але на відміну від моделі 55-трубок, в якій тільки одна міжреберна артерія, в нашій моделі геометрії АР налічується 9 пар міжреберних (N4 на рис. 2.13) та 13 пар інших середніх артерій. Ці артерії створюють невеликий, але неперервний вклад в провідність АР, розподіл тисків та потоку [148]. За рахунок ефекта синергії негативного коефіцієнта відбиття, вплив додаткових артерій може бути суттєвим. Показано, що їх присутність прискорює потік крові завдяки підсмоктувачому ефекту [150].

Отримані статистичні залежності дозволяють за результатами вимірів діаметру живлячої артерії внутрішнього органу відновити його АР до судин з діаметрами $d \geq 0.1$ мм [156,157]. Відновлені моделі деяких з внутрішніх органів наведені на рис. 2.2. Процедура розрахунку значень довжин і діаметрів артеріального русла внутрішніх органів полягає в наступному:

1. За даними діаметру живлячої (батьківської) артерії розраховуються діаметри дочірніх артерій, діаметр більшої з двох артерій $d_{\max}(d_0) = \alpha + \beta d_0$ і діаметр меншої з двох артерій $d_{\min}(\zeta) = \alpha \zeta^\beta$.

2. По отриманим значенням діаметрів обчислюються довжини відповідних артерій відповідно до залежності $L_j = \alpha d_j^\beta$.

3. По отриманим значенням діаметрів дочірніх артерій, обчислюються діаметри наступної біфуркації і так далі до артерій з діаметрами $d \geq 0.1\text{мм}$, з урахуванням встановлених значень коефіцієнтів α і β , що, залежать від функціонального типу артерії.

4. Обчислення кутів розгалуження для кожної отриманої біфуркації артеріального русла.

5. Валідація отриманої моделі геометрії артеріального русла, порівняння з встановленими залежностями наступних параметрів: коефіцієнта розгалуження K , параметра Мюррея M , коефіцієнта відбиття Γ .

6. Розрахунки провідності AP. У разі потреби проведення коригування геометрії AP відповідно з встановленими залежностями між параметрами.

Висновки до розділу 2

На підставі даних внеорганного АР, а також русел внутрішніх органів, отриманих *in vitro* та *in vivo*, отримано ряд достовірних статистичних залежностей між діаметрами артерій у біфуркаціях, довжинами і коефіцієнтом асиметрії розгалужень. Показано, що геометрія артеріальної системи людини характеризується певними залежностями геометричних параметрів, причому дані залежності відрізняються для артерій різних внутрішніх органів і системних артерій. Порівняння з результатами аналогічних досліджень, представлених в літературі, вказує на індивідуальні варіації у будові внутрішньоорганних русел. Виявлена значна асиметрія розгалужень всіх підсистем КР, тому при моделюванні русел коронарних артерій фрактальними системами слід використовувати моделі з асиметричними розгалуженнями, причому коефіцієнт асиметрії повинен збільшуватися по мірі переходу від великих до малих артеріальних сегментів. Розроблена модель аорти, що складається з 32-х відгалужень. На моделі аорти були розраховані геометричні та гідродинамічні параметри з метою встановлення фізичних властивостей аорти. На основі отриманих залежностей в розд.3 були розраховані швидкості пульсових хвиль, які відповідають даним попередніх експериментальних вимірювань в аорті катетером з мікроманометром *in vivo*. Розрахунки коефіцієнта відбиття хвиль Γ показали, що аорта людини є оптимальний хвилевід з ефектом підсмоктування.

На основі усередненої моделі АР, розробленої моделі аорти та отриманих статистичних залежностей, була побудована та занесена в БД 1 базова модель геометрії АР людини, яка налічує 970 трубок. Дана модель дозволяє проводити перерахунки параметрів усіх трубок для конкретного пацієнта.

Проведено аналіз будови і розрахунки хвильової провідності системного русла і русел внутрішніх органів і м'язів, а також індивідуальних відмінностей хвильової провідності АР в нормі і при патологіях. У

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

На основі отриманих закономірностей, удосконаленої базової моделі геометрії AP розроблено метод відновлення індивідуальної моделі геометрії AP 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. На основі отриманих статистичних залежностей та результатів вимірювань діаметрів живільних артерій внутрішніх органів AP внутрішніх органів можуть бути відновлені до судин з діаметрами $d = 0.1$.

Результати досліджень даного розділу наведено в публікаціях здобувачки: [138], [140], [142], [145], [148], [150], [154].

РОЗДІЛ 3

МОДЕЛЮВАННЯ РУХУ КРОВІ ПО АРТЕРІАЛЬНОМУ РУСЛУ ЛЮДИНИ

3.1 Двовимірний рух рідини по товстостінній в'язкопружній трубці з біоактивного матеріалу за наявності на кінці трубки термінального русла з саморегуляцією

3.1.1 Постановка задачі

Розглянемо рух в'язкої нестисливої рідини вздовж товстостінної циліндричної трубки з в'язкопружного біоактивного матеріалу, на кінці якої задано термінальне русло (рис. 3.1). Для рідини зробимо наступні припущення: рідина нестислива, однорідна і ньютонівська; рух рідини ламінарний і вісесиметричний; конвективними прискореннями можна знехтувати.

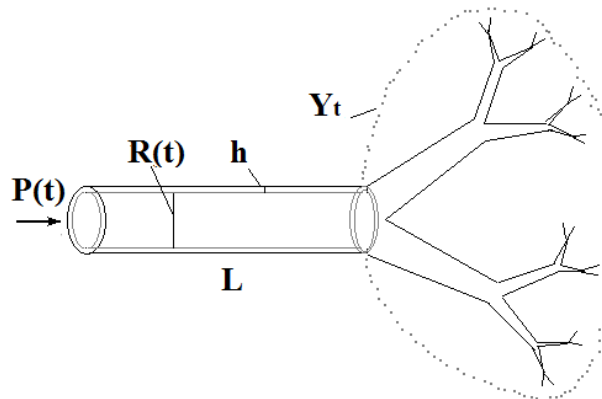


Рис. 3.1 Модель АР органа [160]

При заданих припущеннях система рівнянь (1.1) матиме вигляд [31]:

$$\frac{1}{r} \frac{\partial}{\partial r} (r v_r) + \frac{\partial v_x}{\partial x} = 0 \quad (3.1)$$

$$\rho \frac{\partial v_r}{\partial t} = -\frac{\partial p}{\partial r} + \mu \left(\frac{\partial^2 v_r}{\partial r^2} + \frac{1}{r} \frac{\partial v_r}{\partial r} - \frac{v_r}{r^2} + \frac{\partial^2 v_r}{\partial x^2} \right) \quad (3.2)$$

$$\rho \frac{\partial v_x}{\partial t} = -\frac{\partial p}{\partial x} + \mu \left(\frac{\partial^2 v_x}{\partial r^2} + \frac{1}{r} \frac{\partial v_x}{\partial r} + \frac{\partial^2 v_x}{\partial x^2} \right) \quad (3.3)$$

де ρ и μ – щільність рідини і динамічна в'язкість, p – тиск,

$\vec{v} = (v_r, 0, v_x)$ – вектор швидкості.

Для стінки трубки були зроблені наступні припущення: стінка лінійна, нестислива, товстостінна, в'язкопружна, ізотропна і біоактивна.

Рівняння для стінки трубки при заданих припущеннях мають наступний вигляд:

$$\frac{1}{r} \frac{\partial}{\partial r} (r u_r) + \frac{\partial u_x}{\partial x} = 0 \quad (3.4)$$

$$\rho_w \frac{\partial^2 \vec{u}}{\partial t^2} = \text{div} \Sigma, \quad (3.5)$$

де $\vec{u} = (u_r, 0, u_x)$ – вектор переміщення, $\hat{\Sigma} = -p_w \hat{\delta} + \hat{\sigma}$ та p_w – тензор напруження і щільність матеріалу стінки відповідно.

Задача (3.1.1)–(3.1.5) була розв'язана в роботі [158] для пасивного в'язкопружного матеріалу, для випадку довгої трубки (відкритий кінець трубки – відсутність відбиття) за умови відсутності напруження на зовнішній поверхні трубки.

Пропонується для матеріалу стінки трубки використати 5-елементну дискретну реологічну модель активного матеріалу, яка запропонована та детально досліджена в підрозд. 3.2, реологічне співвідношення для якої має вигляд:

$$\begin{aligned} & \mu k_2 \ddot{\sigma} + ((k_2 + \mu)E_3 + (E_2 + k_1)\mu)\dot{\sigma} + E_3(k_1 + E_2)\sigma = \\ & = E_1 E_3 (E_2 + k_1)\varepsilon + (E_1 E_3 (k_2 + \mu) + (E_2 + k_1)(E_1 + E_3)\mu)\dot{\varepsilon} + \mu(E_1 + E_3)k_2 \ddot{\varepsilon}, \end{aligned} \quad (3.6)$$

Підставляючи реологічне співвідношення (3.6) в (3.5) отримаємо рівняння для стінки в переміщеннях:

$$\begin{aligned} & \rho_s \left(J_1 \frac{\partial^4 u_r}{\partial t^4} + J_2 \frac{\partial^3 u_r}{\partial t^3} + J_3 \frac{\partial^2 u_r}{\partial t^2} \right) + J_1 \frac{\partial^3 p_s}{\partial r \partial t^2} + J_2 \frac{\partial^2 p_s}{\partial r \partial t} + J_3 \frac{\partial p_s}{\partial r} = \\ & = L_3 \Delta u_r + L_2 \frac{\partial}{\partial t} \Delta u_r + L_1 \frac{\partial^2}{\partial t^2} \Delta u_r \end{aligned} \quad (3.7)$$

$$\begin{aligned} \rho_s \left(J_1 \frac{\partial^4 u_x}{\partial t^4} + J_2 \frac{\partial^3 u_x}{\partial t^3} + J_3 \frac{\partial^2 u_x}{\partial t^2} \right) + J_1 \frac{\partial^3 p_s}{\partial x \partial t^2} + J_2 \frac{\partial^2 p_s}{\partial x \partial t} + J_3 \frac{\partial p_s}{\partial x} = \\ = L_3 \Delta u_x + L_2 \frac{\partial}{\partial t} \Delta u_x + L_1 \frac{\partial^2}{\partial t^2} \Delta u_x \end{aligned} \quad (3.8)$$

де $J_1 = \mu k_2$, $J_2 = (k_2 + \mu)E_3 + (E_2 + k_1)\mu$, $J_3 = E_3(k_1 + E_2)$, $L_1 = \mu(E_1 + E_3)k_2$,

$$L_2 = E_1 E_3 (k_2 + \mu) + (E_2 + k_1)(E_1 + E_3)\mu, \quad L_3 = E_1 E_3 (E_2 + k_1),$$

$$\Delta u_x = \frac{\partial^2 u_x}{\partial r^2} + \frac{1}{r} \frac{\partial u_x}{\partial r} + \frac{\partial^2 u_x}{\partial x^2}, \quad \Delta u_r = \frac{\partial^2 u_r}{\partial r^2} + \frac{1}{r} \frac{\partial u_r}{\partial r} - \frac{u_r}{r^2} + \frac{\partial^2 u}{\partial x^2}.$$

Граничні умови на поверхні рідина-стінка об'єднують задачі (3.1–3.4), (3.7–3.8) і визначаються, як відомо [30], наступним чином:

а) умова осьової симетрії і обмеженості компонент швидкості для рідини на осі трубки при $r = 0$

$$v_r = 0, \quad \frac{\partial v_x}{\partial r} = 0; \quad (3.9)$$

б) безперервність осьових і радіальних компонент швидкості для рідини і стінки на границі $r = R_1(t) = a$

$$\vec{v} = \frac{\partial \vec{u}}{\partial t}; \quad (3.10)$$

в) безперервність компонент напруження для рідини і стінки на границі $r = R_1(t) = a$

$$P_n = \Sigma_n, \quad P_\tau = \Sigma_\tau, \quad (3.11)$$

де $P_{ik} = -p\delta_{ik} + \mu(\nabla_i v_k + \nabla_k v_i)$ – тензор напруження для рідини.

На зовнішній поверхні трубки при $r = R_2(t) = b$ були розглянуті різні умови (рис. 3.2):

а) трубка жорстко зв'язана із зовнішнім середовищем

$$u_{r,x} = 0; \quad (3.12)$$

б) відсутність напруження на поверхні трубки

$$\Sigma_n = 0, \quad \Sigma_\tau = 0; \quad (3.13)$$

в) поверхня трубки прикріплена до навколишнього в'язкопружного інерційного середовища, так, що

$$\rho_m \frac{\partial^2 u_r}{\partial t^2} + \mu_m \frac{\partial u_r}{\partial t} + E_m u_r = 0, \quad \rho_m \frac{\partial^2 u_x}{\partial t^2} + \mu_m \frac{\partial u_x}{\partial t} + E_m u_x = 0, \quad (3.14)$$

де ρ_m , μ_m та E_m – щільність, в'язкість і модуль пружності зовнішнього середовища. Для судин випадок відсутності напруження на поверхні трубки має місце для поверхнево розташованих артерій, переміщення яких нічим не обмежені.

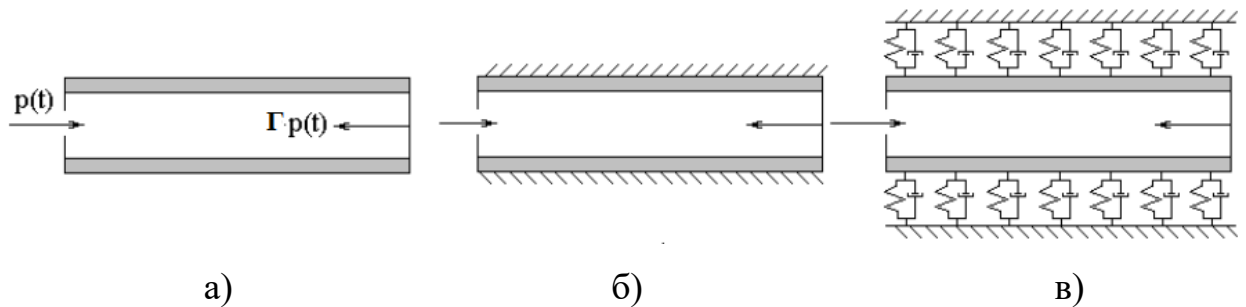


Рис. 3.2 Геометрія задачі при умовах ненавантаження (а), жорсткого (б) та в'язкопружного (в) закріплення до зовнішній поверхні трубки

На кінцях трубки задані наступні умови:

а) на вході в трубку задається тиск:

$$x = 0: \quad p = \sum_{n=0}^{\infty} P_n \exp(i\omega n t); \quad (3.15)$$

б) на вихідному кінці трубки задається умова безперервності тиску і витрати:

$$x = L: \quad Y_t \langle p \rangle = Q, \quad (3.16)$$

де $\langle p \rangle = \frac{2}{R_1^2} \int_0^{R_1} r p(t, r, x) dr$ – середній по перерізу тиск,

$Q(t, x) = 2\pi \int_0^{R_1} r v_x(t, r, x) dr$ – об'ємна витрата, Y_t – провідність русла, що

знаходиться нижче, яка визначається, як відношення амплітуд тиску і

витрати на вході в русло і може бути обчислена через коефіцієнт відбиття хвилі (1.12), з урахуванням того, що $Y_t = Z_t^{-1}$, $Y_0 = Z_0^{-1}$.

Для розрахунку Γ мікроциркуляторного русла запропонована 0D модель Франка з урахуванням саморегуляції (підрозділ 3.3).

3.1.2 Розв'язок задачі

Розв'язок задач (3.1.1–3.1.4), (3.1.6–3.1.7) був отриман у вигляді нормальної моди [153]:

$$f(t, r, x) = f^*(r) \exp(i(\omega t - \gamma_n x)), \quad (3.17)$$

де $f = \{u_r, u_x, v_r, v_x, p, p_w\}$, $\gamma_n = \frac{\omega_n}{c_n}$. Тоді система диференціальних рівнянь

(3.1.1–3.1.4), (3.1.6–3.1.7) в частинних похідних прийме вигляд загальних диференціальних рівнянь другого порядку:

$$\frac{1}{r} v_r^*(r) + \frac{dv_r^*(r)}{dr} - i\gamma_n v_x^*(r) = 0 \quad (3.18)$$

$$\frac{d^2 v_r^*(r)}{dr^2} + \frac{1}{r} \frac{dv_r^*(r)}{dr} - v_r^*(r) \left(\gamma_n^2 + \frac{1}{r^2} + \frac{\rho_f i n \omega}{\mu} \right) = \frac{1}{\mu} \frac{dp^*(r)}{dr} \quad (3.19)$$

$$\frac{d^2 v_x^*(r)}{dr^2} + \frac{1}{r} \frac{dv_x^*(r)}{dr} - v_x^*(r) \left(\gamma_n^2 + \frac{\rho_f i n \omega}{\mu} \right) = \frac{p^*(r) i \gamma_n}{\mu} \quad (3.20)$$

$$\frac{du_r^*(r)}{dr} + \frac{u_r^*(r)}{r} - i\gamma_n u_x^*(r) = 0 \quad (3.21)$$

$$\frac{d^2 u_r^*(r)}{dr^2} + \frac{1}{r} \frac{du_r^*(r)}{dr} - u_r^*(r) \left(\gamma_n^2 + \frac{1}{r^2} - \frac{\omega^2 n^2 \rho_s}{G} \right) = \frac{1}{G} \frac{dp_s^*(r)}{dr} \quad (3.22)$$

$$\frac{d^2 u_x^*(r)}{dr^2} + \frac{1}{r} \frac{du_x^*(r)}{dr} - u_x^*(r) \left(\gamma_n^2 - \frac{\omega^2 n^2 \rho_s}{G} \right) = \frac{1}{G} p_s^*(r) \quad (3.23)$$

$$\text{де } G = \frac{L_3 + L_2 i n \omega - \omega^2 n^2 L_1}{J_3 + J_2 i n \omega - \omega^2 n^2 J_1} \quad (3.24)$$

Рівняння (3.18–3.23) – неоднорідні рівняння Бесселя, розв’язки яких було отримано у виді:

$$\begin{aligned}
 v_x^* &= C_1 J_0(i\gamma r) + C_2 J_0(ikr) \\
 v_r^* &= C_3 J_1(i\gamma r) + C_4 J_1(ikr) \\
 p^* &= C_5 J_0(i\gamma r) \\
 u_x^* &= C_8 J_0(i\gamma r) + C_9 Y_0(i\gamma r) + C_{10} J_0(kr) + C_{11} Y_0(kr) \\
 u_r^* &= C_{12} J_1(i\gamma r) + C_{13} Y_1(i\gamma r) + C_{14} J_1(kr) + C_{15} Y_1(kr) \\
 p_s^* &= C_6 J_0(i\gamma r) + C_7 Y_0(i\gamma r)
 \end{aligned} \tag{3.25}$$

Підставляючи (3.25) в (3.18–3.23) отримаємо вирази для швидкостей і тиску рідини, переміщень і тисків для стінки трубки відповідно у виді:

$$v_x = \sum_{n=1}^N (-i\gamma_n C_1 J_0(i\gamma_n r) - i\alpha_n C_2 J_0(i\alpha_n r)) \exp(i(\omega n t - \gamma_n x)) \tag{3.26}$$

$$v_r = \sum_{n=1}^N (-i\gamma_n C_1 J_1(i\gamma_n r) - i\gamma_n C_2 J_1(i\alpha_n r)) \exp(i(\omega n t - \gamma_n x)) \tag{3.27}$$

$$p = \sum_{n=1}^N -i\rho\omega n C_1 J_0(i\gamma_n r) \exp(i(\omega n t - \gamma_n x)) \tag{3.28}$$

$$\begin{aligned}
 u_x = \sum_{n=1}^N & \left(-\frac{i\gamma_n}{\rho_s \omega^2 n^2} C_6 J_0(i\gamma_n r) - \frac{i\gamma_n}{\rho_s \omega^2 n^2} C_7 Y_0(i\gamma_n r) + \right. \\
 & \left. + C_{10} J_0(k_n r) + C_{11} Y_0(k_n r) \right) \exp(i(\omega n t - \gamma_n x))
 \end{aligned} \tag{3.29}$$

$$\begin{aligned}
 u_r = \sum_{n=1}^N & \left(-\frac{i\gamma_n}{\rho_s \omega^2 n^2} C_6 J_1(i\gamma_n r) - \frac{i\gamma_n}{\rho_s \omega^2 n^2} C_7 Y_1(i\gamma_n r) + \right. \\
 & \left. + \frac{i\gamma_n}{k_n} C_{10} J_1(k_n r) + \frac{i\gamma_n}{k_n} C_{11} Y_1(k_n r) \right) \exp(i(\omega n t - \gamma_n x))
 \end{aligned} \tag{3.30}$$

$$p_s = \sum_{n=1}^N (C_6 J_0(i\gamma_n r) + C_7 Y_0(i\gamma_n r)) \exp(i(\omega n t - \gamma_n x)), \tag{3.31}$$

де J_0, J_1 – функції Бесселя першого роду, Y_0, Y_1 – функції Бесселя другого

роду, $\alpha_n = \sqrt{\frac{i\omega n \rho}{\mu} + \gamma_n^2}$, $k_n = \sqrt{\frac{\rho_s \omega^2 n^2}{G} - \gamma_n^2}$.

Підставляючи отримані розв'язки (3.26–3.31) в граничні умови (3.10–3.12) отримаємо однорідну систему рівнянь:

$$\begin{cases} A_{11}C_1 + A_{12}C_2 + A_{13}C_6 + A_{14}C_7 + A_{15}C_{10} + A_{16}C_{11} = 0 \\ A_{21}C_1 + A_{22}C_2 + A_{23}C_6 + A_{24}C_7 + A_{25}C_{10} + A_{26}C_{11} = 0 \\ A_{31}C_1 + A_{32}C_2 + A_{33}C_6 + A_{34}C_7 + A_{35}C_{10} + A_{36}C_{11} = 0 \\ A_{41}C_1 + A_{42}C_2 + A_{43}C_6 + A_{44}C_7 + A_{45}C_{10} + A_{46}C_{11} = 0 \\ A_{51}C_1 + A_{52}C_2 + A_{53}C_6 + A_{54}C_7 + A_{55}C_{10} + A_{56}C_{11} = 0 \\ A_{61}C_1 + A_{62}C_2 + A_{63}C_6 + A_{64}C_7 + A_{65}C_{10} + A_{66}C_{11} = 0 \end{cases}, \quad (3.32)$$

де коефіцієнти системи рівнянь виписуються в наступному вигляді:

$$\begin{aligned} A_{11} &= i\gamma_n J_0(i\gamma_n a), \quad A_{12} = i\alpha_n J_0(i\alpha_n a), \quad A_{13} = \frac{\gamma_n}{\rho_s \omega n} J_0(i\gamma_n a), \quad A_{14} = \frac{\gamma_n}{\rho_s \omega n} Y_0(i\gamma_n a), \\ A_{15} &= i\gamma_n J_0(i\gamma_n a), \quad A_{16} = i\omega n Y_0(k_n a); \quad A_{21} = i\gamma_n J_1(i\gamma_n a), \quad A_{22} = i\gamma_n J_1(i\alpha_n a), \\ A_{23} &= \frac{\gamma_n}{\rho_s \omega n} J_1(i\gamma_n a), \quad A_{24} = \frac{\gamma_n}{\rho_s \omega n} Y_1(i\gamma_n a), \quad A_{25} = \frac{-\gamma_n \omega n}{k_n} J_1(k_n a), \\ A_{26} &= \frac{-\gamma_n \omega n}{k_n} Y_1(k_n a); \quad A_{31} = (i\rho \omega n + 2\gamma_n^2 \mu) J_0(i\gamma_n a) + \frac{2i\gamma_n \mu}{a} J_1(i\gamma_n a), \\ A_{32} &= 2a\mu\alpha_n J_0(i\alpha_n a) + \frac{i\gamma_n}{a} J_1(i\alpha_n a), \quad A_{33} = (1 - 2G\gamma_n^2) J_0(i\gamma_n a) - \frac{2iG\gamma_n J_1(i\gamma_n a)}{a\rho_s \omega^2 n^2}, \\ A_{34} &= (1 - 2G\gamma_n^2) Y_0(i\gamma_n a) - \frac{2iG\gamma_n Y_1(i\gamma_n a)}{a\rho_s \omega^2 n^2}, \quad A_{35} = -2iGJ_0(k_n a) - \frac{\gamma_n J_1(k_n a)}{ak_n}, \\ A_{36} &= -2iGY_0(k_n a) - \frac{\gamma_n Y_1(k_n a)}{ak_n}; \quad A_{41} = -2\mu\gamma_n^2 J_1(i\gamma_n a), \quad A_{42} = -\mu(\gamma_n^2 + \alpha_n^2) J_1(i\gamma_n a), \\ A_{43} &= \frac{2G\gamma_n^2}{\rho_s \omega^2 n^2} J_1(i\gamma_n a), \quad A_{44} = \frac{2G\gamma_n^2}{\rho_s \omega^2 n^2} Y_1(i\gamma_n a), \quad A_{45} = -\frac{G(\gamma_n^2 - k_n^2)}{k_n} J_1(k_n a), \\ A_{46} &= -\frac{G(\gamma_n^2 - k_n^2)}{k_n} Y_1(k_n a); \quad A_{51} = 0, \quad A_{52} = 0, \quad A_{53} = -\frac{i\gamma_n}{\rho_s \omega^2 n^2} J_0(i\gamma_n b), \\ A_{54} &= -\frac{i\gamma_n}{\rho_s \omega^2 n^2} Y_0(i\gamma_n b), \quad A_{55} = J_0(k_n b), \quad A_{56} = Y_0(k_n b); \quad A_{61} = 0, \quad A_{62} = 0, \\ A_{63} &= -\frac{i\gamma_n}{\rho_s \omega^2 n^2} J_1(i\gamma_n b), \quad A_{64} = -\frac{i\gamma_n}{\rho_s \omega^2 n^2} Y_1(i\gamma_n b), \quad A_{65} = \frac{i\gamma_n}{k_n} J_1(k_n b), \\ A_{66} &= \frac{i\gamma_n}{k_n} Y_1(k_n b). \end{aligned}$$

Для трьох різних умов на поверхні трубки (3.12, 3.13, 3.14) отримані визначники (Додаток 3). Розкриваючи визначники, отримаємо вирази для константи розповсюдження, як функції, що залежить від частоти і системи параметрів, дисперсійне співвідношення у вигляді звичайних диференціальних рівнянь для амплітуд рівняння частот [159]:

$$\det|A_{ik}| = 0 \quad (i, k = 1, 2, 3, 4, 5, 6) \quad (3.33)$$

Корені рівняння (3.33) комплексні, і їх можна представити у виді: $\gamma = \varphi + i\psi$, де φ – хвильове число, а ψ – коефіцієнт загасання, фазова швидкість задана у виді $c_p = \omega / \beta$.

Оскільки система рівнянь, що отримана з граничних умов, однорідна, невідомі константи неможливо обчислити незалежно, але їх можна виразити через одну невідому константу, наприклад C_1 :

$$C_2 = \frac{-\Delta_{12}}{\Delta_{11}} C_1, C_4 = \frac{\Delta_{13}}{\Delta_{11}} C_1, C_6 = \frac{-\Delta_{14}}{\Delta_{11}} C_1, C_5 = \frac{\Delta_{15}}{\Delta_{11}} C_1, C_7 = \frac{-\Delta_{16}}{\Delta_{11}} C_1, \quad (3.34)$$

де Δ_{kl} – мінор, який отримуємо виключенням k -го рядка та i -го стовпця, у відповідних визначниках (Додаток 3).

Підставляючи отримані співвідношення (3.34) в (3.26–3.31), отримаємо вирази для компонент швидкостей і тисків рідини, переміщень і тисків стінки:

$$V_x^n = \frac{\gamma_n}{n\omega\rho} C_3 \left(J_0(i\gamma_n r) - \frac{k_n}{\gamma_n} \frac{\Delta_{12}}{\Delta_{11}} J_0(ik_n r) \right) \quad (3.35)$$

$$V_r^n = \frac{\gamma_n}{n\omega\rho} C_3 \left(J_1(i\gamma_n r) - \frac{\Delta_{12}}{\Delta_{11}} J_1(ik_n r) \right) \quad (3.36)$$

$$P^n = C_3 J_0(i\gamma_n r) \quad (3.37)$$

$$U_x^n = -\alpha_n C_1 \left(\frac{\Delta_{13}}{\Delta_{11}} J_0(\alpha_n r) + \frac{\Delta_{15}}{\Delta_{11}} Y_0(\alpha_n r) \right) + i\gamma C_1 \left(\frac{\Delta_{14}}{\Delta_{11}} J_0(i\gamma_n r) + \frac{\Delta_{16}}{\Delta_{11}} Y_0(i\gamma_n r) \right) \quad (3.38)$$

$$U_r^n = -C_1 i\gamma_n \left(\frac{\Delta_{13}}{\Delta_{11}} J_1(\alpha_n r) + \frac{\Delta_{15}}{\Delta_{11}} Y_1(\alpha_n r) - \frac{\Delta_{14}}{\Delta_{11}} J_1(i\gamma_n r) - \frac{\Delta_{16}}{\Delta_{11}} Y_1(i\gamma_n r) \right) \quad (3.39)$$

$$P_s^n = -\rho_s \omega^2 n^2 C_1 \left(\frac{\Delta_{14}}{\Delta_{11}} J_0(i\gamma_n r) + \frac{\Delta_{16}}{\Delta_{11}} Y_0(i\gamma_n r) \right) \quad (3.40)$$

Інтегруючи поздовжню швидкість по поперечному перерізу (3.35), отримаємо об'ємну витрату:

$$Q_n = \pi R_1^2 \frac{\gamma_n C_3 J_0(i\gamma_n R_1)}{n\omega\rho} \left(\frac{2J_1(i\gamma_n R_1)}{i\gamma_n a J_0(i\gamma_n R_1)} - \frac{2J_1(ik_n R_1)}{i\gamma_n a J_0(i\gamma_n R_1)} \frac{\Delta_{12}}{\Delta_{11}} \right) \quad (3.41)$$

Невідому константу C_1 отримаємо з граничної умови (3.16) :

$$C_1 = -\frac{R_1 P_n}{2c_n \rho_f J_1(i\gamma R_1)}, \quad (3.42)$$

де P_n – задані амплітуди тиску на вході в трубку. Розв'язок отримано для трубки кінцевої довжини, з заданими умовами відбиття хвиль на кінці трубки, що відповідає реальним артеріальним судинам.

3.1.3 Чисельні результати

Проведені чисельні розрахунки залежностей $c(\omega)$ по (3.33) та розрахунки хвиль тиску та витрати [75]. При розрахунках використовувались параметри, що відповідають крові в нормі [39]: $\rho = 1050 \text{ кг} / \text{м}^3$, $\mu = 4 \cdot 10^{-3} \text{ Па} \cdot \text{с}$. Для матеріалу стінки трубки були використані параметри, що були ідентифіковані в підрозд. 3.2 та відповідають 5-елементній реологічній моделі активного матеріалу. Результати розрахунків дисперсії для пульсової швидкості порівняно з експериментальною кривою представлені на рис. 3.3. Розрахункова крива показує добру відповідність експериментальним даним.

Результати розрахунків залежності $c(\omega)$ для параметрів здорової людини наведені на рис. 3.3 [160]. Також наведені експериментальні криві дисперсії, що були виміряні на здорових волонтерах. Розраховані на моделі криві дисперсії відповідають експериментальним даним [30].

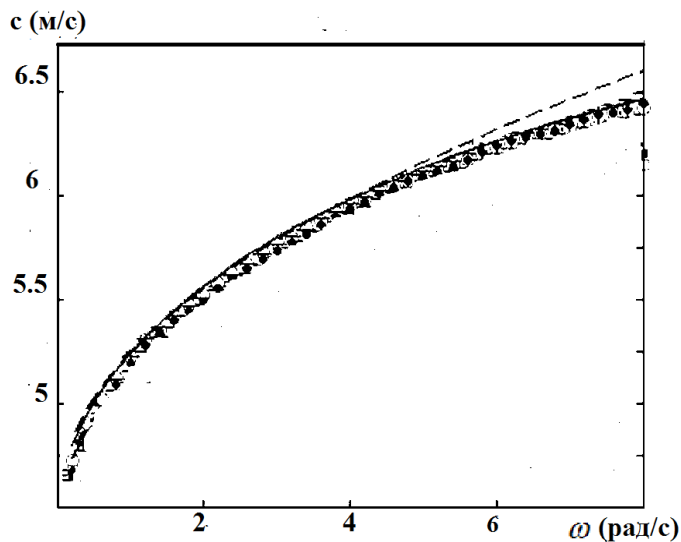


Рис. 3.3 Експериментальна крива дисперсії (заповнені маркери) порівняно з розрахованою кривою на моделі (пунктирна лінія) [160]

Чисельні розрахунки залежностей $\gamma(\omega)$ з (3.1.33) проводилися також з використанням параметрів, які відповідають стінкам артерій і крові в нормі та при захворюваннях [159,30]: $\rho = 1050 - 1080 \text{ кг/м}^3$, $\mu = 3 - 4 \cdot 10^{-3} \text{ Па} \cdot \text{с}$, $\sigma = 0.4 - 0.5$, $\mu_s = 0.1 - 10 \text{ Па} \cdot \text{с}$, $\tau_s = 10^{-3} - 10^{-1} \text{ с}$. В кожному з інтервалів було вибрано по три різні значення параметрів. Результати розрахунків для параметрів здорової людини і пацієнта з віковою деградацією стінки наведені на рис. 3.4а,б.

У нормальному стані швидкість хвиль швидко росте з ростом частоти і швидкості 5–10 гармонік майже однакові (рис.3.4а), що відповідає результатам вимірів на здорових волонтерах [107]. У патологічно змінених артеріях швидкості різних гармонік істотно відрізняються (рис.3.4б). Збільшення жорсткості стінки веде до прискорення розповсюдження хвиль, особливо високочастотних гармонік. У крупних пружних артеріях швидкості в нормі $c = 5 - 6 \text{ м/с}$, а при атеросклерозі $c = 12 - 15 \text{ м/с}$. В малих артеріях ці значення більші, $c = 8 - 10 \text{ м/с}$ і $c = 15 - 20 \text{ м/с}$ відповідно.

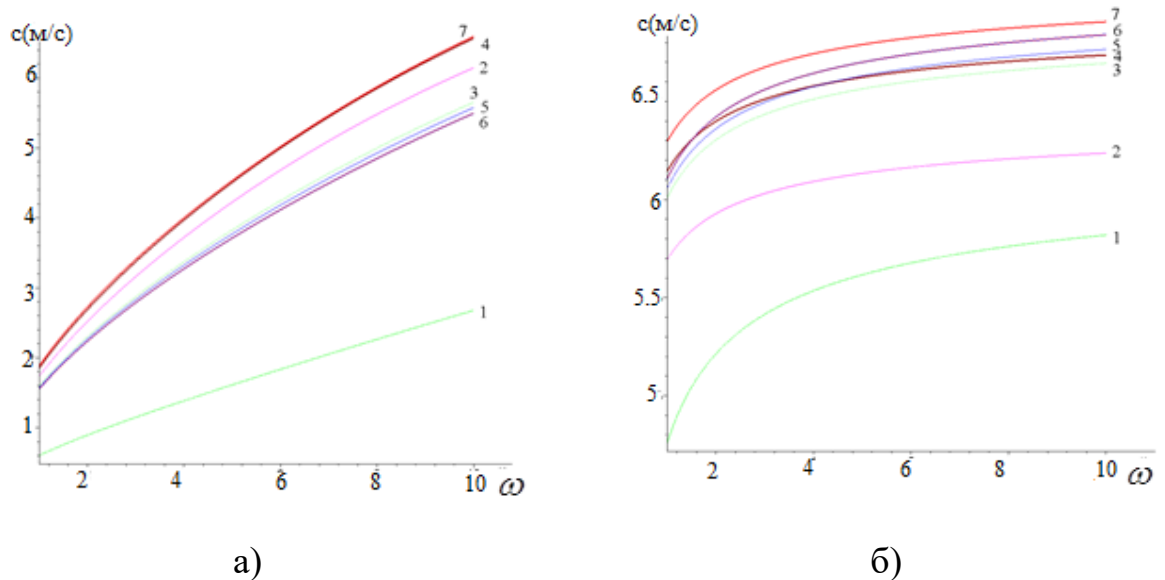
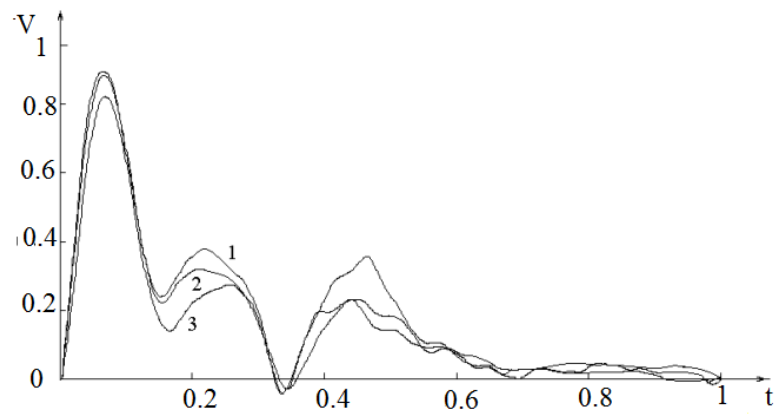


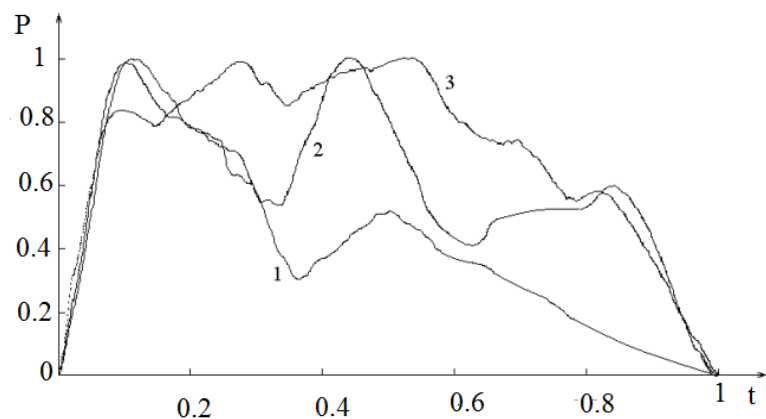
Рис. 3.4 Залежності $c(\omega)$ для артерій з $R=1 \text{ см}$, $E=10^6 \text{ Па}$ (а) та $R=1 \text{ мм}$, $E=10^5 \text{ Па}$ (б) при $\left\{ \frac{\rho}{\rho_w}, \frac{\mu}{\mu_w} \right\} = \{1;0.04\}$ (1), $\{1.05;0.04\}$ (2), $\{1.1;0.04\}$ (3), $\{1.1;0.04\}$ (4), $\{1.5;0.04\}$ (5), $\{1;0.4\}$ (6), $\{1.5;0.4\}$ (7) [159]

По отриманим формулам проведені розрахунки коливань тиску та швидкостей рідини для різних граничних умов на зовнішній поверхні трубки (рис. 3.5) через переріз трубки, що знаходиться на відстані рівному половині довжини трубки [161]. Значення параметрів трубки та рідини відповідають властивостям крові та артеріальній стінки в нормі і при різних патологіях.

На рис. 3.5 приведені криві коливань тиску та швидкості (в безрозмірних змінних) при одній тіж самій вхідній хвилі та різних граничних умовах на поверхні стінки. Криві тиску більш варіабельні по формі та амплітуді ніж швидкості. Якщо зовнішня стінка закріплена, крива тиску представляє собою суперпозицію падаючої та відбитої хвиль. Швидкість рідини при цьому відносно висока, тому що просвіт трубки практично не зменшується, а крива швидкості досить гладка (криві 1 на рис. 3.5а,б). За умови ненавантаження стінка вільна і трубка може зменшувати свій просвіт і навіть схлопнутись, якщо тиск в рідині стане досить низьким.



а)



б)

Рис. 3.5 Коливання тиску (а) та швидкості для випадку жорсткого закріплення (1), ненавантаження (2) та в'язкопружного закріплення (3) до зовнішній поверхні трубки [161]

При використаних значеннях параметрів осциляції стінки були малі і трубка не схлопується, але її просвіт може змінюватися, що призводить до зниження швидкості руху рідини і дає більш складну хвильову картину (криві 2). При наявності пружного закріплення стінки розширення і звуження трубки при проходженні хвилі викликає відповідну повертаючу силу. При цьому криві коливань швидкості займають проміжні положення між кривими, відповідних випадків жорстко закріпленої і вільної стінки. Коливання тиску носять ще більш складний характер у зв'язку з численними відбиттями хвиль при переміщенні стінки (криві 3). Криві швидкості в двох останніх випадках показують помітні осциляції, що визначається складними

коливаннями просвіту трубки з незакріпленої поверхнею. Результати розрахунків показали, що граничні умови на зовнішній поверхні трубки істотно впливають на криві тиску і швидкості і повинні прийматися до уваги при діагностичному аналізі пульсових кривих, зареєстрованих в поверхневих і глибоких артеріях.

Таким чином, удосконалена 2D модель руху крові по артеріальній системі, яка враховує біоактивні реакції стінки судини, а також граничні умови з урахуванням саморегуляції мікроциркуляторного русла. Модифікація моделі дозволила зменшити ресурсоемність та підвищити точність розрахунків параметрів кривих тиску та витрати. Отримані дисперсійні криві відповідають експериментальним даним. Удосконалена модель може бути використана для розрахунків параметрів діагностичних індексів для системного АР, що налічує $>10^5$ артеріальних сегментів, при застосуванні електричних законів для змінного току.

3.2 Дискретні реологічні моделі в'язкопружного біоактивного матеріалу

На сьогодні найбільш популярними реологічними моделями для матеріалу стінки артеріальної судини є 3-елементні та 5-елементні пасивні моделі з двома (трьома) пружними і одним(двома) в'язкими елементами відповідно [162]. Проте, як показано в підрозд. 1.4, стінка артеріальної судини є в'язкопружним активним матеріалом. Тому при моделюванні руху крові по АР необхідно враховувати активні реакції стінки артеріальної судини. Біологічні активні матеріали при навантаженні проявляють як пасивні механічні властивості (деформації, течія, релаксація), так і активні, що пов'язані з роботою молекулярних моторів, скороченням волокон мікроструктури, цитоскелета, гладком'язових клітин, скелетної мускулатури [101]. При цьому загальна деформація ε складається з пасивної ε_p і активної ε_a компонент $\varepsilon = \varepsilon_p + \varepsilon_a$. Для опису біоактивних властивостей запропонований ряд багатоелементних реологічних моделей [162], для яких

залишається актуальною проблема ідентифікації реологічних параметрів за даними експериментів. Оскільки в реологічні співвідношення пружні, в'язкі і активні властивості компонент тканини входять у вигляді комбінацій, процедура ідентифікації є неоднозначною.

Проста модель біоактивної тканини була запропонована для м'яза в роботі [101]. Ця модель є модифікацією реологічної моделі Зенера (підрозд.1.3.), що описує пасивну поведінку в'язкопружного матеріалу. Трьохелементна активна модель представлена двома пружинами, що відповідають пасивній поведінці зовнішніх E_1 і внутрішніх E_2 пружних колагенових структур, одним демпфером, що відповідає в'язкому елементу μ і одним активним елементом, який створює миттєве механічне напруження $f = k_1 \varepsilon_2 + k_2 \dot{\varepsilon}_2$ пропорційне локальній деформації ε_2 пружини з модулем Юнга E_2 і швидкості деформації $\dot{\varepsilon}_2$ (рис. 3.6а). У реологічних моделях активного матеріалу постійні $k_{1,2}$ грають роль керуючих параметрів. У м'язовій тканині активний елемент відповідає актин-міозиновим місткам, а $k_{1,2}$ – функції концентрації активатора скорочення.

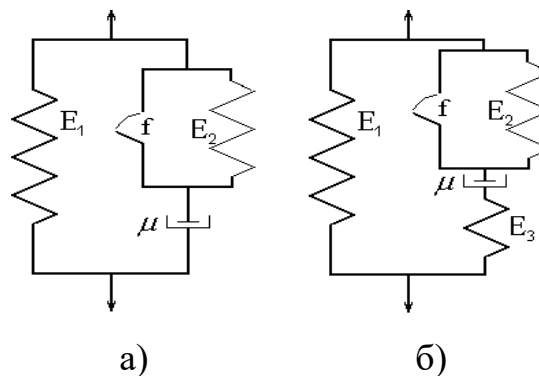


Рис. 3.6 3-х елементна модель з одним активним елементом (а) та 5-елементна реологічна модель [162]

Подібна 5-елементна модель була використана для скелетного м'яза. Нами запропонована 5-елементна реологічна модель, в якій доданий

пружний елемент E_3 , який відповідає пасивній пружній тканині, що послідовно з'єднана з м'язовими волокнами, що скорочуються (рис. 3.6б).

Пропонується використовувати 5-елементну реологічну модель активного матеріалу в якості моделі стінки артеріальної судини. Для цього необхідно:

1. Провести порівняльний аналіз 3-елементної і 5-елементної реологічних моделей активних матеріалів.
2. Виконати ідентифікацію параметрів 5-елементної моделі у відповідності з експериментальними даними аорти людини.

3.2.1 Трьох-елементна реологічна модель з одним активним елементом

Грунтуючись на механо-електричній аналогії, отримаємо реологічне співвідношення для трьохелементної моделі активного матеріалу у виді:

$$(k_2 + \mu)\dot{\sigma} + (k_1 + E_2)\sigma = E_1(E_2 + k_1)\varepsilon + (E_1(k_2 + \mu) + (E_2 + k_1)\mu)\dot{\varepsilon} + \mu k_2 \ddot{\varepsilon}, \quad (3.43)$$

де $\sigma(t), \varepsilon(t)$ – невідомі функції напруження і деформації. Для визначення цих функцій проведемо ізотонічний і ізометричний експерименти. Задамо деформацію у виді лінійної функції:

$$\varepsilon(t) = kt, \quad (3.44)$$

Ця залежність відповідає експериментальним даним на м'язах [163]. В якості початкової умови для напруження задамо постійне напруження:

$$\sigma(t_0) = \sigma_0 \quad (3.45)$$

Тоді після підстановки (3.45–3.46) в (3.44) отримаємо вираз для напруження:

$$\sigma(t) = k\mu + E_1 kt + (\sigma_0 - k\mu) \exp\left(-\frac{E_2 + k_1}{k_2 + \mu} t\right) \quad (3.46)$$

Криву релаксації напруження $\sigma_{rel}(t)$ отримаємо з (3.43) за умови $\varepsilon = 0$ і при початковій умові $\sigma_1 = \sigma(t_1)$:

$$\sigma_{rel}(t) = \sigma_1 \exp\left(-\frac{E_2 + k_1}{k_2 + \mu}(t - t_1)\right) \quad (3.47)$$

При динамічних експериментах для лінійного росту напруження $\sigma(t) = k_0 + kt$ застосованого до в'язкопружного тіла, розв'язок (3.43) з початковими умовами

$$\varepsilon(t_0) = 0, \quad \dot{\varepsilon}(t_0) = 0 \quad (3.48)$$

$$\begin{aligned} \varepsilon(t) = & \frac{(E_1 k_0 - \mu k) \mu k_2}{E_1^2} (1 - \exp(-\lambda_2 t)) + \frac{\mu k k_2}{E_1} t + \\ & + C_3 \left((E_1 k_0 - \mu k) \mu k_2 \lambda_2 + \mu E_1 k k_2 \right) \frac{(\exp(-\lambda_1 t) - \exp(-\lambda_2 t))}{(\lambda_1 - \lambda_2) E_1^2} \end{aligned} \quad (3.49)$$

$$\text{де } \lambda_{1,2} = \frac{1}{2} \left(\pm \sqrt{A^2 - 4B} - A \right), \quad A = \frac{(E_2 + k_1) \mu + (k_2 + \mu) E_1}{\mu k_2}, \quad B = \frac{E_1 (E_2 + k_1)}{\mu k_2}.$$

Відповідна крива релаксації деформації може бути отримана з (3.43), так само як крива релаксації напружень, і має вигляд:

$$\varepsilon_{rel}(t) = \varepsilon_1 + \frac{\lambda_1 \varepsilon_1 + \dot{\varepsilon}_1}{\lambda_1 - \lambda_2} \exp(-\lambda_2 t) - \frac{\lambda_2 \varepsilon_1 + \dot{\varepsilon}_1}{\lambda_1 - \lambda_2} \exp(-\lambda_1 t), \quad (3.50)$$

де $\varepsilon_1 = \varepsilon(t_1)$, $\dot{\varepsilon}_1 = \dot{\varepsilon}(t_1)$, t_1 момент часу зняття навантаження ($\sigma = 0$).

Отримана крива релаксації напруження (3.47) характеризується експоненціальним спадом в часі. Крива релаксація деформації (3.50) демонструє поведінку, характерну біологічним матеріалам: двоступінчасту динаміку з початковими швидшими і кінцевими повільними спадами. Для постійного напруження $\sigma = \sigma^* = \text{const}$ і деформацій $\varepsilon = \varepsilon^* = \text{const}$ вирази (3.46, 3.47, 3.49, 3.50) мають вигляд:

$$\sigma(t) = E_1 \varepsilon^* (1 - e^{-\lambda t}) + \sigma_0 e^{-\lambda t}, \quad \lambda = \frac{k_1 + E_2}{k_2 + \mu} \quad (3.51)$$

$$\sigma_{rel}(t) = \sigma_1 e^{-\lambda(t-t_1)} \quad (3.52)$$

$$\varepsilon(t) = \frac{\sigma^*}{E_1} \left(1 + \frac{\lambda_2 e^{-\lambda_1 t} - \lambda_1 e^{-\lambda_2 t}}{\lambda_1 - \lambda_2} \right), \quad \lambda_{1,2} = \frac{E_1 (k_2 + \mu) + (E_2 + k_1) \mu \pm \sqrt{D_1}}{2 \mu k_2}, \quad (3.53)$$

$$D_1 = (E_1 (k_2 + \mu) + (E_2 + k_1) \mu)^2 - 4 \mu k_2 E_1 (E_2 + k_1)$$

$$\varepsilon_{rel}(t) = \frac{\varepsilon_1}{\lambda_2 - \lambda_1} (\lambda_2 e^{-\lambda_1(t-t_1)} - \lambda_1 e^{-\lambda_2(t-t_1)}) \quad (3.54)$$

Динамічні експерименти на моделі (3.43) при періодичному напруженні $\sigma(t) = \sigma_0 e^{i\omega t}$ призводять до коливань деформації у виді:

$$\varepsilon = \varepsilon_0 e^{i(\omega t + \psi)}, \quad (3.55)$$

де ω – частота коливань $\varepsilon_0 = A\sigma_0$, A і ψ – амплітуда і фазовий зсув відповідно, що залежать від усіх матеріальних параметрів моделі. Вирази для напруження і деформацій в роботі не представлені в силу їх громіздкості. Зсув фаз між прикладеним навантаженням і відповідними коливаннями деформацій обумовлені в'язкопружними властивостями і активною реакцією матеріалу стінки судини. При цьому зсув незначний в здорових тканинах, але стає помітним при патологіях. Цей ефект пов'язаний з накопиченням води в тканинах (набряк) і активною реакцією матеріалу на прикладене навантаження і на параметри, що залежать від часу [164].

3.2.2 П'яти-елементна реологічна модель з одним активним елементом

Реологічне співвідношення для 5-елементної моделі активного біологічного матеріалу (рис. 3.6б) має вигляд (3.6).

Розглянемо лінійне розтягнення у виді (3.44), з тими ж початковими умовами (3.46), тоді розв'язок для напруження запишеться у виді:

$$\begin{aligned} \sigma(t) = & C + E_1 k t + \frac{\dot{\sigma}_0 + \lambda_2(\sigma_0 - C) - E_1 k}{\lambda_2 - \lambda_1} \exp(-\lambda_1 t) + \\ & + C_4 \frac{E_1 k - \dot{\sigma}_0 - \lambda_1(\sigma_0 - C)}{\lambda_2 - \lambda_1} \exp(-\lambda_2 t) \end{aligned} \quad (3.56)$$

де $\sigma_0 = \sigma(0)$, $\dot{\sigma}_0 = \dot{\sigma}(0)$, $\lambda_{1,2} = \frac{1}{2} \left(A \pm \sqrt{A^2 - 4B} \right)$, $A = \frac{((k_2 + \mu)E_3 + (E_2 + k_1)\mu)}{\mu k_2}$,

$$B = \frac{E_3(k_1 + E_2)}{\mu k_2}, \quad C = \frac{(E_2 + k_1)^2((E_1 + E_3)E_3 - E_1 E_3 k)}{k_2}.$$

Для лінійного росту напруження $\sigma(t) = k_0 + kt$ розв'язок (3.6) з початковими умовами (3.48) виписані в наступному виді:

$$\varepsilon(t) = C + \frac{k}{E_1}t + \frac{k/E_1 + \lambda_2 C}{\lambda_1 - \lambda_2} \exp(-\lambda_1 t) - \frac{k/E_1 + \lambda_1 C}{\lambda_1 - \lambda_2} \exp(-\lambda_2 t), \quad (3.57)$$

$$\text{де} \quad \lambda_{1,2} = \frac{1}{2} \left(\pm \sqrt{A^2 - 4B} - A \right), \quad A = \frac{(E_1 E_3 (k_2 + \mu) + (E_2 + k_1)(E_1 + E_3) \mu)}{\mu(E_1 + E_3)k_2},$$

$$B = \frac{E_1 E_3 (E_2 + k_1)}{\mu(E_1 + E_3)k_2}, \quad C = \frac{((k_2 + \mu)E_3 + (E_2 + k_1)\mu)k + E_3(k_1 + E_2)k_0}{E_1 E_3 (E_2 + k_1)}.$$

Відповідні криві релаксації для 5-елементної моделі записуються у виді (3.47) та (3.50) відповідно.

Як видно з (3.56–3.57), на відміну від 3-елементної моделі, 5-елементна модель демонструє як для деформації, так і для напруження, дві тимчасові залежності, що характерно для біологічних тканин, що особливо важливо при патологіях [165,166].

Для постійного напруження $\sigma = \sigma^* = \text{const}$ вираз (3.6) дає криву повзучості і релаксації деформацій такі ж, як і (3.56), (3.57) відповідно, але при цьому

$$\lambda_{1,2} = \frac{E_1 E_3 (k_2 + \mu) + (E_2 + k_1)(E_1 + E_3) \mu \pm \sqrt{D_2}}{2\mu(E_1 + E_3)k_2},$$

$$D_2 = (E_1 E_3 (k_2 + \mu) + (E_2 + k_1)(E_1 + E_3) \mu)^2 - 4E_1 E_3 (E_2 + k_1)(E_1 + E_3) k \mu$$

При ізометричному навантаженні $\varepsilon = \varepsilon^* = \text{const}$ з виразу (3.6) отримаємо:

$$\sigma(t) = \frac{\sigma_0 - E_1 \varepsilon^*}{\lambda_1 - \lambda_2} (\lambda_1 e^{-\lambda_2 t} - \lambda_2 e^{-\lambda_1 t}) + E_1 \varepsilon^*, \quad \lambda_{1,2} = \frac{(k_2 + \mu)E_3 + (E_2 + k_1)\mu \pm \sqrt{D_3}}{2\mu k_2},$$

$$D_3 = ((k_2 + \mu)E_3 + (E_2 + k_1)\mu)^2 - 4\mu k_2 E_3 (k_1 + E_2), \quad \sigma_0 = \left(E_1 + \frac{E_3 (E_2 + k_1)}{E_2 + E_3 + k_1} \right) \varepsilon^*$$

$$\sigma_{rel}(t) = \frac{\sigma_1}{\lambda_2 - \lambda_1} (\lambda_2 e^{-\lambda_1(t-t_1)} - \lambda_1 e^{-\lambda_2(t-t_1)}).$$

Динамічні експерименти на моделі (3.6) також показують зсув фаз між прикладеним напруженням коливання і відповідною деформацією у виді (3.55) із більш складними виразами для амплітуди A і зсуву фази ψ .

3.2.3 Реологічні моделі з затримкою за часом

Для опису активної відповіді біологічних тканин, що відбувається з деякою затримкою за часом або навіть двома затримками (для випадку різних джерел) $\dot{R}(t) = f(R, \sigma(t - \tau_1), p(t - \tau_2), \dots)$ можна використовувати функцію керування:

$$f(t) = k_1 \varepsilon(t - \tau_1) + k_2 \dot{\varepsilon}(t - \tau_2), \quad (3.58)$$

де τ_1, τ_2 затримки часу для рецепторів напруження і швидкості деформації.

Тоді замість (3.43) отримаємо наступне реологічне рівняння:

$$\mu \dot{\sigma}(t) + E_2 \sigma(t) = E_1 E_2 \varepsilon(t) + \mu(E_1 + E_2) \dot{\varepsilon}(t) + \mu(k_1 \dot{\varepsilon}(t - \tau_1) + k_2 \ddot{\varepsilon}(t - \tau_2)) \quad (3.59)$$

Для динамічних експериментів за умови лінійного зростання напружень, розв'язок рівняння:

$$\mu(E_1 + E_2) \dot{\varepsilon}(t) + E_1 E_2 \varepsilon(t) + \mu k_2 \ddot{\varepsilon}(t - \tau_2) + \mu k_1 \dot{\varepsilon}(t - \tau_1) = \mu k + E_2(k_0 + kt) \quad (3.60)$$

отримано у виді:

$$\varepsilon(t) = \varepsilon_0 e^{-\lambda t} + \frac{k}{E_1} t + \frac{E_1 k_0 - k \mu}{E_1^2} (1 - e^{-\lambda t}), \quad (3.61)$$

де $\varepsilon_0 = \varepsilon(t)$, а константа λ – розв'язок трансцендентного рівняння, як в роботі [107]:

$$E_1 E_2 = \lambda \mu(E_1 + E_2) + \mu k_1 \lambda e^{\lambda \tau_1} - \mu k_2 \lambda^2 e^{\lambda \tau_2} \quad (3.62)$$

Для динамічних експериментів з зовнішнім навантаженням коливання $\sigma(t) = \sigma_0 e^{i\omega t}$ (3.59) дає наступні неоднорідні ОДУ з урахуванням затримки за часом:

$$\mu(E_1 + E_2) \dot{\varepsilon}(t) + E_1 E_2 \varepsilon(t) + \mu(k_1 \dot{\varepsilon}(t - \tau_1) + k_2 \ddot{\varepsilon}(t - \tau_2)) = \sigma_0 e^{i\omega t} (E_2 + i\omega \mu) \quad (3.63)$$

Розв'язок (3.63) отримано у вигляді суперпозиції коливального і не коливального елементів:

$$\varepsilon(t) = A\sigma_0(e^{i(\omega t + \psi)} - e^{i\psi - \lambda t}), \quad (3.64)$$

де $A = \sqrt{(E_2 f_1 + \omega^2 \mu f_2)^2 + \omega^2 (\mu f_1 + E_2 f_2)^2}$, $\psi = a \tan \left(\frac{\omega(\mu f_1 + E_2 f_2)}{E_2 f_1 + \omega^2 \mu f_2} \right)$,

$$f_1 = E_1 E_2 - \mu k_2 \omega^2 \cos(\omega \tau_1) + \omega \mu k_1 \sin(\omega \tau_2),$$

$f_2 = \mu(E_1 + E_2) + \omega \mu k_2 \sin(\omega \tau_1) + \mu k_1 \cos(\omega \tau_2)$, λ – розв'язок трансцендентного рівняння $E_1 E_2 - \lambda \mu(E_1 + E_2) = \mu(\lambda k_1 e^{-\lambda \tau_1} - \lambda^2 k_2 e^{-\lambda \tau_2})$.

Для 5-елементної моделі (рис. 3.4б) з урахуванням затримки замість (3.6) отримано наступне реологічне співвідношення:

$$\begin{aligned} \mu(E_1 E_2 + E_1 E_3 + E_2 E_3) \dot{\varepsilon} + E_1 E_2 E_3 \varepsilon + E_3 \mu(k_1 \dot{\varepsilon}(t - \tau_1) + k_2 \ddot{\varepsilon}(t - \tau_2)) = \\ = E_2 E_3(k_0 + kt) + \mu(E_2 + E_3)k \end{aligned} \quad (3.65)$$

Розв'язок реологічного співвідношення (3.65) має вигляд:

$$\varepsilon(t) = \varepsilon_0 e^{-\lambda t} + \frac{k}{E_1} t + \frac{E_1 E_2 k_0 - \mu k(E_2 + k_1)}{E_1^2 E_2} \quad (3.66)$$

де $\varepsilon_0 = \varepsilon(t)$ і константа λ – розв'язок трансцендентного рівняння:

$$E_1 E_2 E_3 = \mu(E_1 E_2 + E_1 E_3 + E_2 E_3) \lambda + E_3 \mu k_1 \lambda e^{\lambda \tau_1} - E_3 \mu k_2 \lambda^2 e^{\lambda \tau_2} \quad (3.67)$$

Для динамічних експериментів з зовнішнім навантаженням коливання відповідний розв'язок (3.65) отримано у той самий спосіб, як і (3.64).

3.2.4 Чисельні результати

Чисельні розрахунки на моделях (3.46), (3.47), (3.49), (3.50), (3.56), (3.57) були виконані при наступних параметрах: $E_{1,2,3} = 10^5 - 10^8$ Па, $\mu = 1 - 10^3$ Па·с, $\tau_{1,2} = 10 - 50$ с, $k_1 = 10^6 - 10^7$ Па, $k_2 = 10 - 100$ Па·с. Результати представлені у безрозмірному виді при характерних параметрах: $\sigma^* = 10^4$ Па, $t^* = 5$ мин. Навантаження застосовуються при $0 < t < 10$, релаксація настає при $t > 10$ [167]

Характерні залежності безрозмірного напруження від безрозмірного часу $\sigma(t)$ представлені на рис.3.7 для трьохелементної моделі з активним елементом (рис. 3.7а) і 5-елементної (рис. 3.7б) реологічних моделей без урахування затримки за часом.

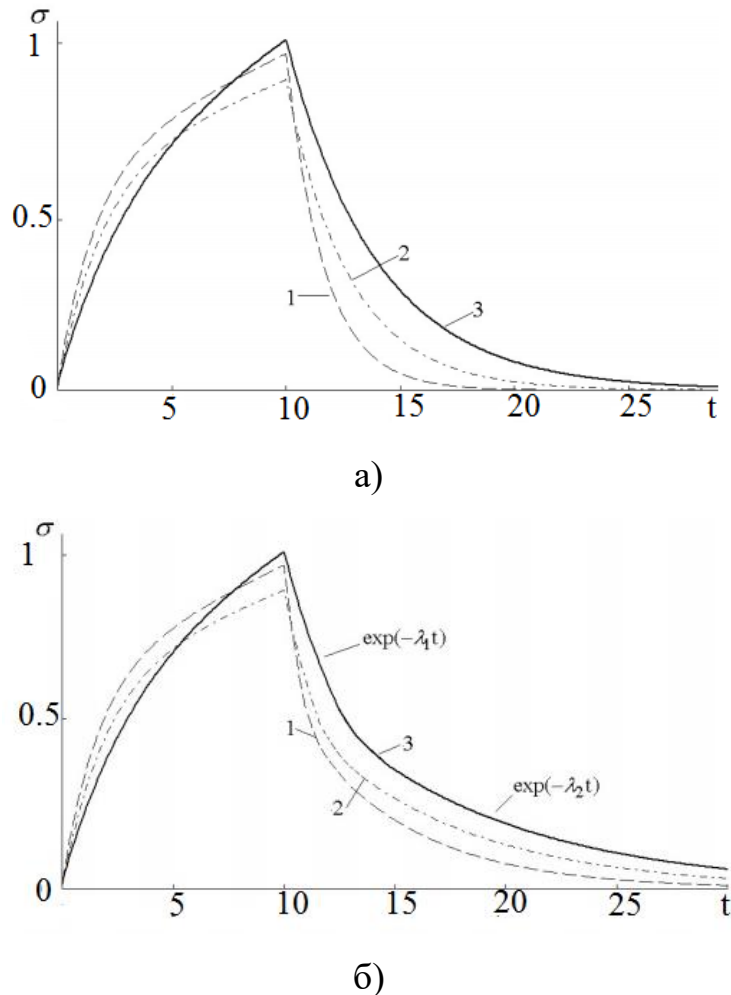


Рис. 3.7 Безрозмірні криві напруження для динамічних експериментів (лінійне навантаження і релаксація) для 3-елементної (а) і 5-елементної (б) моделей для $E_1 = 10^6$ Па, $\mu = 100$ Па с, $k_1 = 10^6$ Па, $k_2 = 100$ Па с; криві 1–3 відповідають $E_2 = 10^5; 5 \cdot 10^5; 10^6$ Па; значення E_3 були розраховані таким чином, щоб отримати характерну поведінку збільшення напруження під час навантаження [167]

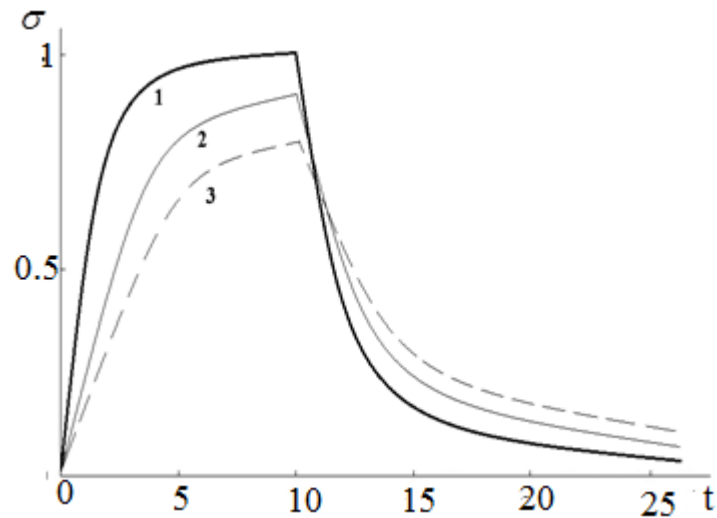
Порівняно з ізометричними експериментами на моделях (3.51–3.54) обидві моделі демонструють швидшу динаміку зростання напруження завдяки лінійним доданкам у виразах (3.46) і (3.56). Час релаксації λ^{-1} у

трюхелементній моделі є складною комбінацією параметрів моделі. При цьому ідентифікувати значення параметрів E_2, k_1, k_2 окремо неможливо, тільки комбінації відповідних параметрів. На відміну від 3-елементної моделі, 5-елементна модель характеризується двофазною релаксацією напруження з двома різними часами релаксації напруження $\lambda_1^{-1}, \lambda_2^{-1}$, що відповідають більшому і меншому позитивним кореням квадратного рівняння (3.56). Також, як і для 3-елементної моделі з одним активним елементом, для 5-елементної моделі можливо ідентифікувати тільки комбінації параметрів, оскільки вони входять в вираз в відповідних комбінаціях.

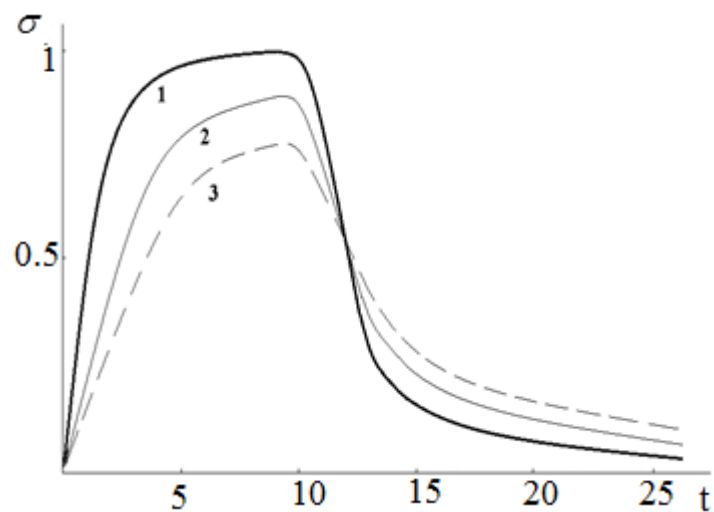
Вплив затримки за часом на поведінку моделі показаний на рис.3.8а, б. На малюнку представлені результати експериментів на моделі з навантаженням і релаксацією при різних швидкостях навантаження $k = 0,1; 1; 10$. Як відомо, для м'яких тканин, велике напруження і подовження досягаються при нижчих швидкостях навантаження, як напруження, так і швидкостей деформації [168]. Аналогічна динаміка простежується і на 5-елементних моделях без затримки (рис.3.8а) та з тимчасовою затримкою (рис. 3.8б). За відсутності затримки за часом (пасивний матеріал), перехід від напруженого стану до релаксації характеризується різкими змінами дотичних до кривих напруження і релаксації (рис. 3.8а). Затримка за часом подовжує «відгук» матеріалу після переходу від напруженого стану до релаксації, і відповідний перехід представлений у вигляді плавної лінії для усіх швидкостей деформації (рис. 3.8б). Ця гладкість практично не має значення при коротких затримках, тому для наочності розрахунки проведені при більш тривалих затримках часу порівняно з тими, які були виявлені в експериментах з активними м'язами [169].

Для вибору адекватної моделі матеріалу і ідентифікації реологічних параметрів також використовують криві напруження-деформація $\sigma(\varepsilon)$ [168].

Крива релаксації напруження завжди знаходиться нижче відповідної кривої напруження внаслідок енергії, що розсіюється під час деформації.



а

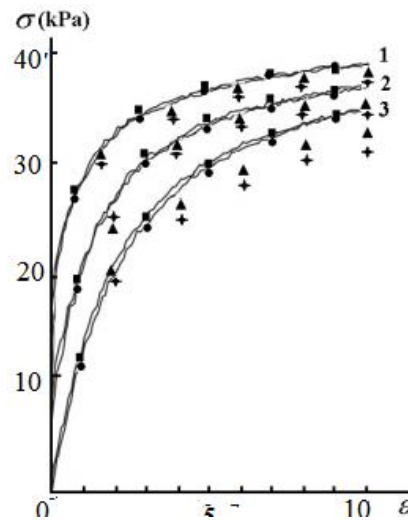


б

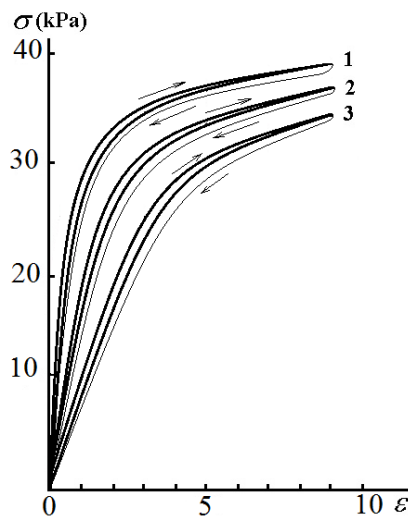
Рис. 3.8 Безрозмірні криві напруження для динамічних експериментів для 5-елементної моделі без затримки (а), з затримкою (б); параметри ті ж самі, що й для рис. 3.7; криві 1–3 відповідають $k = 0.1; 1; 10$ [167]

Для порівняння 3-елементних та 5-елементних моделей були вибрані експериментальні дані параметрів для стінки аорти та м'язів [168]. Внаслідок різної кількості еластину і колагену в стінці судини та м'язах криві $\sigma(\varepsilon)$ демонструють більше подовження при нижчому напруженні, коли волокна активна беруть участь в деформації, а потім менше подовження

при більш високому напруженні, коли жорсткіші волокна колагену беруть участь в деформації (рис. 3.9а).



а



б

Рис. 3.9 Безрозмірні експериментальні криві $\sigma(\varepsilon)$ для даних стінки аорти (а) та криві чисельного моделювання (б); криві 1–3 відповідають швидкості деформації $0.1, 1, 10 \text{ s}^{-1}$, символи $\clubsuit$ і $\blacktriangle$ відповідають 3-елементній моделі без затримки і із затримкою, символи $\blacksquare$ та $\bullet$ відповідають 5-елементній моделі без затримки та з затримкою; жирна/тонка лінії відповідають 5-елементній моделі без /з затримкою [167].

Відмінності між відповідними кривими напруження і релаксації напруження в кожному циклі невеликі внаслідок високої ефективності

роботи м'язів і незначного розсіювання енергії. Як показано на рис. 3.9а, трьохелементна модель показує хорошу відповідність експериментальним даним при низькому напруженні, але не відповідає динаміці поведінки при високому напруженні і без затримки та з затримкою. Тоді як 5-елементна модель краще відповідає експериментальним даним: модель без затримки, будучи добре погодженою при низькому напруженні, трохи переоцінює напруження, тоді як модель з затримкою недооцінює напруження.

На рис. 3.9б представлені криві релаксації напруження, що розраховані для реологічних параметрів, визначених з експериментальних кривих (рис. 3.9а) на 5-елементних моделях. Криві 1–3 відповідають тим же швидкостям деформації $k = 0,1; 1; 10$, тоді як суцільні лінії відповідають моделі без затримки, а тонкі лінії відповідають кривим релаксації для 5-елементної моделі із затримкою.

Для 5-елементної моделі з затримкою характерна більш плавна динаміка, оскільки на початку релаксації затримка активного відгуку впливає на початкову частину кривих релаксації. Більше того, моделі без/з затримкою знову ж таки трохи переоцінюють/недооцінюють реакцію активного матеріалу як на напруження, так і на релаксацію напруження.

Аналогічні результати були отримані для експериментальних даних (табл. 3.1), виміряних на тканинах серця [170]. Показано, що 5-елементна реологічна модель краще відповідає експериментальним даним, ніж стандартна 3-елементна модель [167]. Модель відрізняється від представленої на рис. 3.6б другим в'язким елементом μ_2 замість активного елемента, що використовується в нашій моделі. Це означає, що 5-елементна модель в [170] відповідає нашій 5-елементній моделі без затримки і $k_1 = 0$. Експериментальні дані були отримані на 10 зразках тканин серця людини і показують значний розкид.

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 (3.6), 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 (3.6), 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 (3.6). Ідентифіковані значень параметрів моделі [170], що відповідають нашій моделі, наведені в таблиці 3.1.

Таблиця 3.1

Усереднені виміряні дані механічних параметрів 5-елементної реологічної моделі [170] та 5-елементної моделі з одним активним елементом, яка представлена на рис. 3.2б; модуль Юнга і в'язкість виміряні в МПа та Па·с відповідно [167]

ε	Експериментальні дані					Дані, 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

Чисельні дані відповідають середнім експериментальним значенням. Порівняльне дослідження показує дуже хорошу відповідність між

експериментальними даними, виміряними на тканинах серця, і результатами, що отримани на наших моделях (рис. 3.9б).

3.3 Модифікована модель Франка для випадку в'язкопружної біоактивної стінки

Артеріальні русла представлені системами зв'язаних між собою сегментів артерій різних довжин і діаметрів, які в сукупності мають складну індивідуальну геометрію і топологію. У деяких органах такі русла можуть бути представлені деревами, що розгалужуються (в основному, бінарними), а в інших – можуть мати декілька або безліч циклів (петель). Моделювання кровотоку в таких системах представляє складне завдання, особливо враховуючи істотні індивідуальні варіації будови таких русел. Для моделювання АР діаметр яких менше 0.1 мм запропоновано використовувати 0D модель Франка з урахуванням саморегуляції.

3.3.1 Постановка задачі

Нульвимірна модель АР була запропонована О. Франком для опису руху крові по аорті і її великим розгалуженням без урахування їх складної геометрії. Як показано в підрозд. 1.2., модель Франка широко використовується в сучасній гемодинаміці в якості моделі, яка задає граничні умови на відкритих кінцях розгалуженої системи трубок та моделює артеріальну систему органів або тіла в цілому. В моделі пружної камери система артерій розглядається як єдина камера з об'ємом $V(t)$, зміни котрого за часом визначаються різницею об'єму крові, що надходить в одиницю часу з серця $Q_{in}(t)$ і об'єму крові, який витікає з камери $Q_{out}(t)$ у інші ділянки (рис. 3.10), так що:

$$\frac{dV}{dt} = Q_{in}(t) - Q_{out}(t) \quad (3.68)$$

З урахуванням пружності стінок камери:

$$V = V(P), \quad (3.69)$$

а для відтоку крові з камери приймається лінійна залежність, аналогічна закону Пуазейля

$$Q_{out}(t) = \frac{P(t) - P_v(t)}{Z(t)}, \quad (3.70)$$

де $P_v(t)$ – коливання тиску в далеких ділянках (наприклад, у венах), $Z(t)$ – гідравлічний опір, в загальному випадку, що залежить від діаметру судини.

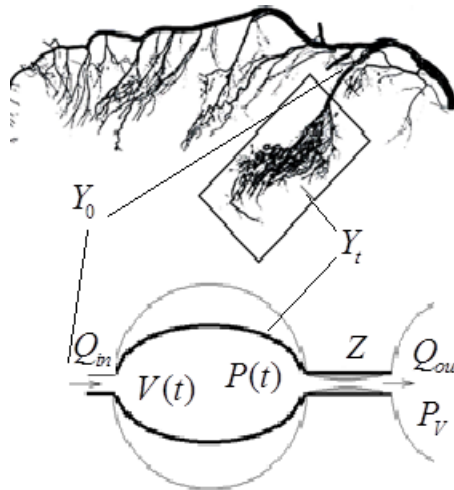


Рис. 3.10 Термінальний елемент АР та його модель як єдиної пружної камери [171]

З (3.68)–(3.70) для тиску можна отримати звичайне диференціальне рівняння (ОДУ) першого порядку зі змінними коефіцієнтами [171].

$$V' \frac{dP(t)}{dt} + \frac{P(t)}{Z(t)} = Q_{in}(t) + \frac{P_v(t)}{Z(t)}. \quad (3.71)$$

Класичне рівняння для моделі пружної камери можна отримати з (3.72) при припущенні $P_v(t) \approx 0$, $Z(t) \neq 0$ і $V = kP$, $k = \text{const}$ де k і Z – жорсткість стінки камери і гідравлічна провідність периферичного судинного русла

$$k \frac{dP(t)}{dt} + \frac{P(t)}{Z} = Q_{in}(t). \quad (3.72)$$

Тоді (3.72) має аналітичний розв'язок:

$$P(t) = e^{-t/kZ} \left(\int_0^t Q_{in}(\tau) e^{\tau/kZ} d\tau + P_d \right), \quad (3.73)$$

де $P_d = P(0)$ – діастолічний тиск: тиск на вході у відповідну ділянку судинного русла.

В рівнянні (3.73) перший доданок відповідає підвищенню тиску при надходженні крові від серця, а друге – експоненціальному спаданню тиску впродовж діастолі, коли закриті клапани, що не дозволяє подальшому надходження крові.

Прийmemo замість (3.69) реологічний закон для в'язкопружного тіла Кельвіна-Фойгта:

$$\tau_v \frac{dV}{dt} + V = F(P) + \tau_p \frac{dP}{dt} + \Lambda(C_i), \quad (3.74)$$

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

Внаслідок реакції Бейлісса $V(P)$ – спадаюча функція, а внаслідок механо-хімічної регуляції $V(Q)$ – зростаюча функція. Оскільки $Q(t) \equiv Q_{in} - Q_{out} = dV/dt$, то наявність саморегуляції означає наявність залежності між V , P , dV/dt , dP/dt , а тому коефіцієнти $\tau_{v,p}$ у (3.74) мають сенс не часів релаксації і ретардації, а функцій, що керують. Вважатимемо, що $\tau_{v,p} = \tau_{v,p}^0 + \zeta_{v,p}(P)$, якщо $\tau_{v,p}^0 = 0$, то (3.74) визначає зв'язок між тиском, об'ємом і їх похідними за часом. Не обмежуючи спільності, можна вважати, що $\tau_{v,p} = \tau_{v,p}^0 + \zeta_{v,p}(P)$, де $\tau_{v,p}^0$ – час релаксації деформацій і напруження, а $\cdot \zeta_{v,p}(P)$ – активна регуляція за рахунок гемодинамічних параметрів, причому в пасивній судині $\zeta_{v,p} \equiv 0$.

Підставляючи (3.74) в (3.68), (3.70) отримаємо замість (3.71) нелінійне ОДУ другого порядку:

$$\begin{aligned} \frac{d^2 P}{dt^2} + f_1 \left(\frac{dP}{dt} \right)^2 + f_2 \frac{dP}{dt} - f_3 P \frac{dP}{dt} + f_4 P = \\ = -\tilde{Q}(t) - \frac{\Lambda_i'}{\tau_p} \frac{dC_i}{dt}, \end{aligned} \quad 3.75$$

де $f_1 = \frac{\tau_p'}{\tau_p}$, $f_2 = \frac{F' + \tau_v Y}{\tau_p}$, $f_3 = \frac{\tau_v Y'}{\tau_p}$, $f_4 = \frac{Y}{\tau_p}$, а штрих означає похідну

функції по P , $\tilde{Q}(t) = \frac{1}{\tau_p} \left[1 + \tau_v \frac{d}{dt} \right] Q_{in}(t)$, $\Lambda_i' = d\Lambda(C_i) / dC_i$.

Для замикання (3.75) необхідно задати залежності

$$F, \tau_{v,p} = F, \tau_{v,p}(P, q, p_a, p_v), \quad \text{де} \quad \{q, p_a, p_v\} = T^{-1} \int_0^T \{Q_{in}(t), P_a(t), P_v(t)\} dt,$$

$\Lambda = \Lambda(C_i)$; відповідні граничні умови, а також додати рівняння балансу концентрацій активних речовин C_i (кальцію, оксиду азоту і ряду інших вазоактивних чинників) [105]:

$$\frac{dC_i}{dt} = -\alpha_i C_i + \psi_i(P) + \beta_i \frac{dP}{dt}, \quad (3.76)$$

де α_i – швидкість поглинання активних речовин, функція $\psi_i(P)$ описує її виділення (секрецію) у відповідь на тиск P в судині, а β_i – у відповідь на осциляції тиску і зсув напруження на стінках.

У загальному випадку розв'язок нелінійної системи ОДУ (3.75), (3.76) отримано чисельними методами після завдання усіх параметрів моделі.

3.3.2 Аналіз розв'язку задачі для випадку гідродинамічної регуляції

Для порівняння моделей активної і пасивної в'язко пружних камер розглянемо детальніше випадок $f_3 = 0$, коли саморегуляція пружної камери і периферичного русла незалежні, так що $Z_p' = 0$. Крім цього, обмежимося випадком гідродинамічної регуляції, коли $\Lambda_i' = 0$. Тоді задача зводиться до нелінійного звичайного диференціального рівняння:

$$\frac{d^2 P}{dt^2} + f_1 \left(\frac{dP}{dt} \right)^2 + f_2 \frac{dP}{dt} + f_4 P = \tilde{Q}(t). \quad (3.77)$$

Чисельні оцінки порядків величини τ_p' / τ_p у фізіологічному діапазоні значень параметрів показали, що $f_1 = \tau_p' / \tau_p \equiv \varepsilon$ можна вважати малим параметром. Тому розв'язок (3.77) можна шукати у вигляді розкладання по степеням малого параметра $P(t) = P^{(0)} + \varepsilon P^{(1)} + \varepsilon^2 P^{(2)} + \dots$. Запишемо вираз для f_2 у вигляді $f_{2,4}(P) = f_{2,4}^0 + \varepsilon f_{2,4}^{0/} + \dots$, де $f_{2,4}^0 = f_{2,4}(P^{(0)})$, $f_{2,4}^{0/} = f_{2,4}'(P^{(0)}) \dots$. Підставивши ці розкладання в (3.77) і прирівнявши коефіцієнти при доданках одного порядку малості по ε отримаємо наступну задачу для знаходження наближень нульового і першого порядків відповідно:

$$\frac{d^2}{dt^2} P^{(0)} + f_2^0 \frac{d}{dt} P^{(0)} + f_4^0 P^{(0)} = \tilde{Q}(t), \quad (3.78)$$

$$\begin{aligned} \frac{d^2}{dt^2} P^{(1)} + f_2^0 \frac{d}{dt} P^{(1)} + f_4^0 P^{(1)} = \\ = - \left(\left(\frac{d}{dt} P^{(0)} \right)^2 + f_2^{0/} \frac{d}{dt} P^{(0)} + f_4^{0/} P^{(0)} \right). \end{aligned} \quad (3.79)$$

Для того, щоб розв'язати задачу треба визначитися з вибором моделі стінки камери, тобто функції $F(P)$. Точний розв'язок (3.78) – (3.79)

можна отримати для випадку лінійнопружної стінки, коли $F(P) = kP$. Тоді розв'язок (3.78) можна записати у виді:

$$P^{(0)}(t) = A_1 e^{-\lambda_1 t} + A_2 e^{-\lambda_2 t} + e^{\lambda_1 t} \int_0^t e^{-\lambda_1 \tau} \tilde{Q}(\tau) d\tau - e^{\lambda_2 t} \int_0^t e^{-\lambda_2 \tau} \tilde{Q}(\tau) d\tau, \quad (3.80)$$

$$\text{де } \lambda_{1,2} = \frac{k + \tau_v Y}{2\tau_p} \pm \frac{1}{2\tau_p} \sqrt{(k + \tau_v Y)^2 - 4Y^2 \tau_p^2} > 0, \text{ за умови } \tau_p < \frac{k + \tau_v Y}{2Y}.$$

Розв'язок (3.80) описує в'язкопружну релаксацію напруження при фіксованій деформації (для підтримки постійної об'ємної витрати) і релаксацію деформацій при фіксованому напруженні (для підтримки постійного тиску). Якщо обмежитися тільки першим наближенням, невідомі постійні інтегрування $A_{1,2}$ можна отримати з граничних умов:

$$P^{(0)}(0) = P^{(0)}(T_h) = P_d, \quad (3.81)$$

де T_h – період скорочення серця.

Для визначеності розглянемо найбільш просту апроксимацію функції $Q_{in}(t) = Q_0 \cos^2(2\pi t / T_h)$, яка найчастіше використовується в моделях артеріальної системи кровообігу [172]. Тоді після інтегрування (3.80) отримаємо:

$$P^{(0)} = \frac{16\pi^2}{2\kappa\gamma} \left(\frac{\lambda_1 e^{\lambda_2 t} - \lambda_2 e^{\lambda_1 t}}{\lambda_1 \lambda_2} \right) + \frac{4\pi T \tau_v}{\kappa\gamma} (e^{\lambda_2 t} - e^{\lambda_1 t}) + (\lambda_1 - \lambda_2) \frac{T^2}{2\kappa\gamma} \left[1 + 2\tau_v \sin\left(\frac{4\pi t}{T}\right) - \cos\left(\frac{4\pi t}{T}\right) \right] + \frac{16\pi^2}{2\kappa\gamma} \left(\frac{\lambda_2 - \lambda_1}{\lambda_1 \lambda_2} \right), \quad (3.82)$$

$$\text{де } \kappa = ((\lambda_2 - \lambda_1) \tau_p)^{-1}, \quad \gamma = (\lambda_1^2 T^2 + 16\pi^2)^{-1}.$$

Розв'язок (3.79) має такий же вигляд як (3.80), тільки замість в (3.80) треба підставити результат підстановки (3.80) в праву частину (3.81). Фундаментальний розв'язок (3.81) має такий же вид, як і розв'язок (3.78), тому невідомі константи $A_{1,2}$ для $P^{(1)}(t)$ можна отримати з (3.81),

підставивши в умови $P^{(0)} + \varepsilon P^{(1)}$ замість $P^{(0)}$. Відмінність моделі активної стінки резервуару від пасивної полягає у виразах для $\tau_{v,p} = \tau_{v,p}(q, p_a, p_v)$, які для пасивної стінки переходять в $\tau_{v,p} = \text{const}$ і не залежать від крайових умов початкової задачі.

Аналіз результатів чисельних розрахунків, отриманих розв'язків (3.81) для $P^{(0)}$ і для сукупності параметрів, які відповідають характеристикам крові і стінки кровоносних судин, показує, які саме особливості геометрії судинної системи і механічних властивостей стінок судин відповідають за зміни особливостей пульсових кривих, що спостережуються за наявності судинних патологій, наприклад, стенозів коронарних судин. Відомо, що при незначних звуженнях коронарних судин падіння тиску в діастолу на ділянках до і за ділянкою стенозу подібний за швидкістю (рис. 3.11а), але за наявності стенозу, який вимагає негайного стентування, різниця в швидкостях падіння діастолі стає помітнішою (рис. 3.11б).

Звичайні моделі пружної камери (3.72) відповідають тільки спаданню тиску зі швидкістю $\sim 1/(kZ)$ [106, 171], відповідають рис. 3.11а. Запропонована модифікована модель з урахуванням регуляції відповідає випадку, коли падіння тиску $\sim \lambda_1$ чи $\sim \lambda_2$ згідно ступені стенозу коронарної артерії (рис. 3.11б).

Загальний випадок розв'язку нелінійної системи ЗДР (3.75)–(3.76) отримано методом скінченних елементів після завдання всіх параметрів моделі [173]. Проведено дослідження впливу кожного з параметрів моделі. Показано, що біоактивність судини викликає значні зміни амплітуди коливань та їх відставання за фазою від коливань тиску, які генерує серце під час скорочень.

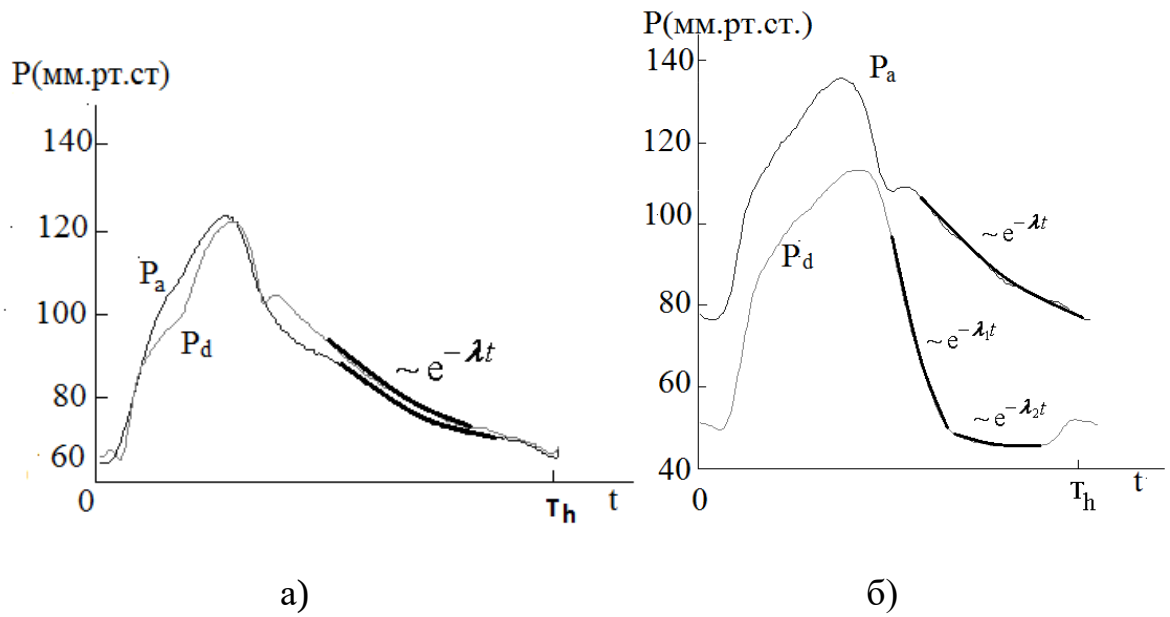


Рис. 3.11 Криві тиску, виміряні в коронарній судині до (P_a) і після (P_d) стенозу, не потребує (а) потребує (б) стентування [171]

Таким чином, чисельний експеримент з використанням геометричних і механічних параметрів моделі відповідно до фізіологічних параметрів підтверджує важливість використання саме модифікованої моделі в'язкопружної біоактивної стінки при ухваленні рішення відносно стентування.

Висновки до розділу 3

Таким чином, розроблена модель руху рідини по в'язкопружній трубці з біоактивного матеріалу (підрозд. 3.2.) за наявності термінального русла з саморегуляцією (підрозд. 3.3.). Отримано дисперсійне співвідношення для пульсової хвильової швидкості, а також розв'язок для швидкостей рідини і переміщень стінки. Запропонована модель дозволяє обчислювати швидкості розповсюдження пульсових хвиль з досить високою точністю, а отримані дисперсійні залежності відповідають результатам численних експериментальних вимірів.

Запропонована та досліджена 5-елементна модель з одним активним елементом. Показано, що представлена модель аддитивно реагує як на деформацію, так і на швидкість деформації з двома різними тимчасовими затримками, відповідає експериментальним дослідженням на різних в'язкопружних зразках. Вивчені відмінності між динамічною поведінкою реологічних 3-елементної і 5-елементної моделей без/з затримкою за часом в експериментах з навантаженням/релаксацією. Показано, що тимчасова затримка потрібна для опису реальної поведінки біологічно активних (живих) тканин. Співвідношення для 3-елементних і 5-елементних моделей без затримки і з затримкою були отримані і досліджені в експериментах з лінійним деформаційним навантаженням. Було проведено порівняння отриманих даних з експериментальними кривими, виміряними на стінці судини і тканинах серця. Показано, що 5-елементна модель з одним активним елементом, що характеризується двух-часовою релаксацією, краще відповідає експериментальним даним.

Сформульована модифікація моделі складного АР як єдиної в'язкопружної камери, здатної до саморегуляції, спрямованої на підтримку режимів течії з постійною об'ємною витратою і постійним артеріальним тиском за рахунок зменшення або збільшення просвіту судин з одночасними змінами товщини і жорсткості стінок внаслідок скорочення ГМК в середньому шарі артеріальної стінки. Показано, що поведінка моделі

активної і пасивної в'язкопружної стінки має істотні відмінності навіть у разі лінійнопружної стінки. Запропоновану модифіковану 0D модель Франка для русел з урахуванням саморегуляції дає можливість використати цю модель в якості термінальних елементів для моделювання динаміки системного АР *in vivo*. Отримані розв'язки можуть використовуватися для кількісної оцінки в'язкості і реактивної біоактивності стінки у відповідь на варіації тиску і витрати в системах артерій і при судинних патологіях.

Результати досліджень даного розділу наведено в публікаціях здобувачки: [159], [160], [161], [162], [167], [171], [173].

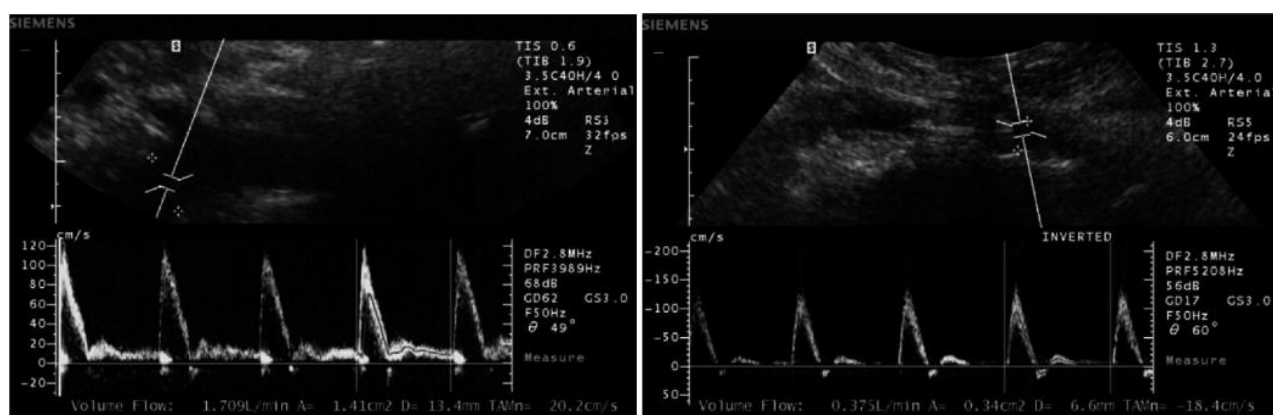
РОЗДІЛ 4

ПРАКТИЧНА РЕАЛІЗАЦІЯ ІНФОРМАЦІЙНОЇ СИСТЕМИ МОНІТОРИНГУ СТАНУ АРТЕРІАЛЬНОГО РУСЛА ЛЮДИНИ

4.1 Матеріали та методи

Розроблена ІС моніторингу стану АР людини дає можливість розрахувати діагностичні індекси артеріальної системи конкретного пацієнта, а саме: параметри кривих тиску і швидкості кровотоку, коефіцієнт відбиття, швидкість розповсюдження пульсових хвиль вздовж усього АР, на основі удосконалених моделей та методів, приведених в розд. 2 та розд. 3.

Криві $P(t)$ та $V(t)$ на різних ділянках вздовж аорти були виміряні за допомогою triplex scanner “Sonoline Elegra Advanced” (Siemens) рис. 4.1 у 5 здорових волонтерів (вік від 18 до 42 років), які відповідають ділянкам, позначеним на рис. 2.13 як I (для рис. 4.1а) та II (для рис. 4.1б) [148].



а)

б)

Рис. 4.1 Виміряні криві витрати $Q(t)$ на ділянці III (рис. 2.13) (а) та швидкості V (б) [148]

Криві $P(t)$ та $V(t)$ головних коронарних артерій були виміряні транsezофагеальним УЗД. Виміряні криві були згладжені Байєсовим фільтром та проаналізовані. В цілому було отримано 150 пар кривих $P(t)$ та $V(t)$ (30 ділянок вимірів у кожного волонтера). Дані криві були використані

для валідації ІС моніторингу стану АР людини [142]. Також були виміряні довжини та діаметри 67 великих артерій. Детальні виміряні дані для п'яти волонтерів та усереднені значення для аорти наведені в Додатку 2.

Таблиця 4.1

**Відносне місцезнаходження розгалужень вздовж довжини аорти,
масштабованої до 1**

Артерія	Относительное расстояние [142,174]	Относительное расстояние [109]	Относительное расстояние [132]	Относительное расстояние [182]
Аортальний клапан	0	0	0	0
Коронарна	0.0043±0.014	—	—	—
Брахіоцефальна	0.1333±0.008	0.041±0.0098	0.09009	0.103943
Ліва загальна сонна	0.1660±0.009	0.075±0.011	0.135135	0.145161
Ліва підключична	0.1858±0.013	0.12±0.011	0.222973	0.225806
1-а пара міжреберних	0.1872±0.007	0.20±0.013	—	—
Друга	0.1901±0.015	0.24±0.014	—	—
Бронхіальна	0.2496±0.01	—	—	—
Третя	0.2950±0.01	0.29±0.0066	—	—
Бронхіальна	0.3404±0.009	—	—	—
четверта	0.3858±0.01	0.34±0.0087	—	—
Езофагеальна	0.4015±0.008	—	—	—
п'ята	0.4312±0.01	0.38±0.0080	0.34009	0.333333
Медіастинальна	0.4525±0.006	—	—	—
Шоста	0.4766±0.013	0.42±0.0064	—	—
Езофагеальна	0.4994±0.008	—	—	—
Сьома	0.5220±0.014	0.47±0.0087	—	—
Медіастинальна	0.5327±0.009	—	—	—
восьма	0.5674±0.01	0.51±0.0096	—	—
Перикардіальна	0.5923±0.015	—	—	—
дев'ята	0.6128±0.007	0.55±0.012	—	—
Перикардіальна	0.6582±0.01	—	—	—
Підреберна артерія	0.6837±0.011	0.61±0.012	—	—
Діафрагмальна	0.7121±0.0065	—	—	—
Артерія чревного стовбура	0.7248±0.007	0.69±0.013	0.574324	0.548387
Верхня мезенхімна	0.7716±0.008	—	0.693694	0.657706
Надниркова	0.7730±0.01	—	—	—
Верхня лумбарна	0.7745±0.015	—	—	—
Права ниркова артерія	0.7751±0.013	0.73±0.012	0.716216	0.698925
Ліва ниркова артерія	0.7759±0.007	0.78±0.014	0.738739	0.740143
Люмбальна	0.8043±0.01	—	—	—
Тестикулярна	0.8170±0.009	—	—	—
Нижня лумбарна	0.8752±0.008	—	—	—
Нижня мезенхімна	0.9007±0.011	—	0.977477	0.958781
Нижня люмбальна	0.9333±0.007	0.86±0.015	—	—
Біфуркація аорти	1	1	1	1

Внаслідок відмінностей у зрості волонтерів, їх геометричні параметри АР були нормовані на загальну довжину вздовж аорти від аортального клапану до біфуркації аорти. Дані на ділянках розгалужень вздовж аорти представлені в табл. 4.1 в порівнянні з моделлю 55-трубок [124]. Як видно з табл. 4.1 геометричні дані суттєво відрізняються та показують індивідуальний розкид в довжинах аортальних сегментів, що впливає на час локального розповсюдження падаючих та відбитих хвиль в кожному сегменті та в цілій аорті.

На основі даних вимірів геометричних параметрів за допомогою отриманої базової моделі геометрії системного АР з БД1 розд.2, були згенеровані індивідуальні моделі геометрії системного АР для кожного волонтера. На кінцях системних артерій, які є живлячими артеріями АР внутрішніх органів і м'язів за методикою, описаною в підрозд. 2.2. були згенеровані моделі АР внутрішніх органів волонтерів. Таким чином, були отримані детальні АР для п'яти волонтерів, що налічуєть більше 10^5 артерій.

Параметри товщини стінки та модулі Юнга відповідають параметрам здорової артеріальної стінки [174]. Значення щільності, модулів Юнга і в'язкості стінок судин були отримані шляхом статистичних апроксимацій великих масивів вимірів на сегментах кровоносних судин і статистичних залежностей параметрів, що мають вигляд залежно від віку індивіда та діаметрів d_j [30]. Щільність і в'язкість крові в нормі змінюється в досить вузьких діапазонах значень, проте для *person-specific model* ці параметри були виміряні безпосередньо на порції крові індивіда.

На вході в АР була задана крива тиску $P(t)$ в вигляді (2.6), як суперпозиція $k = 8$ гармонік, що генерується при скороченні серцевого м'яза. Ця крива була отримана з результатів вимірів в корені аорти у 5 волонтерів. Розрахунки діагностичних індексів проводилися на моделях, представлених в розд.3 представленої ІС моніторингу стану АР людини. На ділянках біфуркацій трубок приймалися умови безперервності тиску і

витрати рідини. На відкритих кінцях трубок моделі задаються розподіли коефіцієнтів відбиття хвиль $\Gamma_j = \Gamma'_j + i\Gamma''_j$, дійсна і уявна частини яких відповідають резистивним і ємнісним властивостям мікроциркуляторних русел [141,146–148]. Величини Γ_j розраховувалися для мікроциркуляторних русел внутрішніх органів на основі моделі підрозд. 3.3.

Розв'язок у вигляді розподілів тисків та швидкостей $\{P_j(t, r, x), V_j(t, r, x)\}$ у кожній з трубок моделі шукається у вигляді суми падаючої та відбитої хвиль. Завдяки використанню лінеаризованої моделі, розв'язки для дерева з більше ніж $>10^5$ трубок можна отримати за розрахунковий час <10 хв.

4.2 Чисельні розрахунки діагностичних параметрів артеріальної системи на удосконалених моделях ІС моніторингу стану артеріального русла людини

Криві тиску і швидкості були розраховані в середньому перерізі кожного сегменту на згенерованій індивідуальній моделі геометрії АР волонтерів (рис. 2.2) [137]. Для валідації моделі були використані дані вимірювань на п'яти добровольцях в семі місцях вздовж аорти (рис. 2.13), а також дані розрахунків на моделі 55-трубок [124].

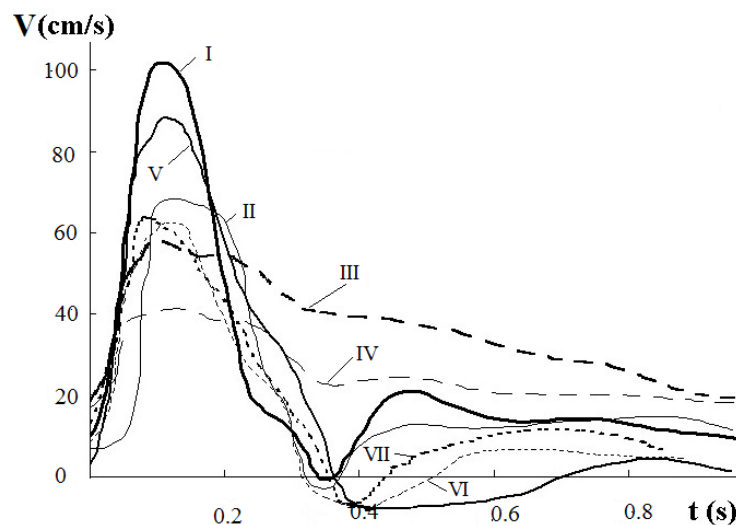
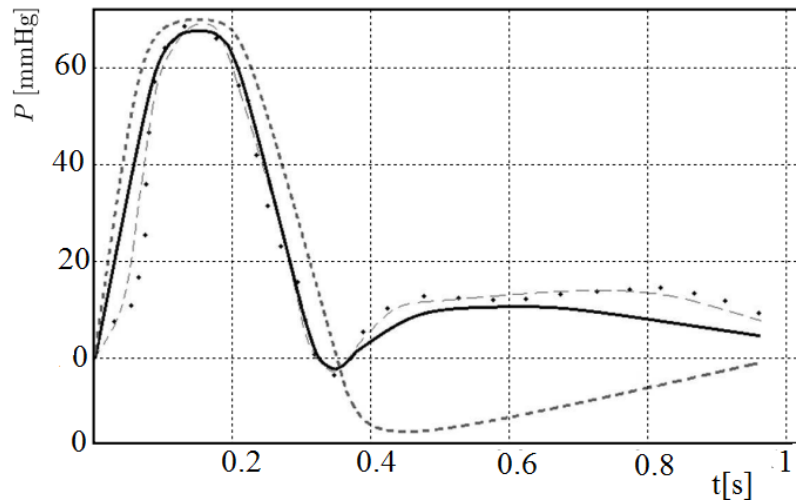


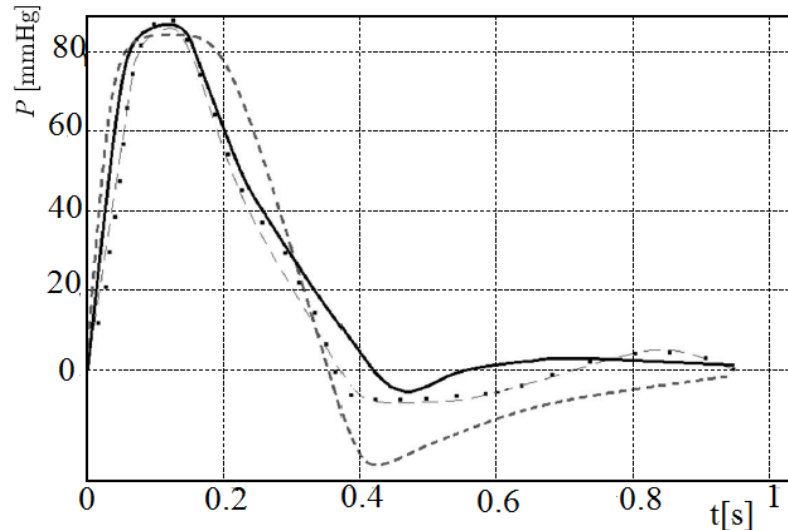
Рис. 4.2 Цифрові криві швидкості кровотока $v(t)$; I–VII відповідають ділянкам, відзначеним на рис. 2.13 [148]

Виміряні сигнали $V(t)$ були заздалегідь оцифровані (рис.4.2) і представлені у вигляді рядів Фур'є (2.6). Частота в (2.6) визначається частотою серцевих скорочень, що отримана з ультразвукових даних.

Результати розрахунків представлені на рис.4.3, пряма лінія відповідають характерним хвилям потоку виміряним на здорових добровольцях [175].



а)



б)

Рис. 4.3 Хвилі потоку $V(t)$ на ділянці II (а), на ділянці V (б), (рис.2.13) вздовж аорти; експериментальні криві з [175] (пряма лінія), УЗ вимірювання (крапки), чисельні обчислювання на розробленій моделі (штрихпунктирна лінія) [148] та на моделі 55-трубки [124] (штрихова лінія)

Внаслідок того, що криві були виміряні на індивідуумах з різним зростом, вони були масштабовані до середнього зросту групи – 171 см. Криві відповідають УЗ вимірам кривих на п'яти здорових добровольцях. З порівняльних цілей, середній зріст групи – 173.5 см був повторно масштабований до 171 см. Для періоду хвилі було зроблено теж саме масштабування (тобто частоти пульсу). Сірі пунктирні лінії відповідають кривим, обчисленим на моделях розд. 3 ІС моніторингу стану АР людини. Параметри моделі були ідентифіковані з усередненої геометричної моделі за процедурою, описаною в [174]. Пунктирні лінії відповідають результатам, отриманим на моделі 55-трубок, яка була також масштабована [124]. Якісні відмінності з останнім набором кривих можуть бути пояснені початковими граничними умовами. В роботі [124] обчислення проводилися для синусоїдального типу коливань потоку в корені аорти, тоді як в решті кривих вхідний потік відповідав реалістичному, який можна знайти в роботі [174] (крива I на рис. 4.2) або в [175].

Проведені чисельні обчислення на моделях ІС моніторингу стану АР людини [176–178] для оцінки чутливості моделі до параметрів, визначення властивостей хвиль тиску та потоку вздовж аорти при різних умовах коефіцієнта відбиття.

На моделях 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, негативний рух в кінці систоли, поява дикротичної хвилі та розвиток чисельних відбитих хвиль. Розрахунки на моделях ІС моніторингу стану АР людини підтверджують, що індивідуальна геометрія грає суттєву роль на місце виникнення позитивних та відбитих хвиль відбиття, та таким чином на хвилі тиску та швидкості, на розподіл крові вздовж АР. Підтверджена на моделях ІС моніторингу стану АР людини висока чутливість руху крові на коефіцієнт відбиття. Чисельні розрахунки показали збільшення амплітуди хвилі тиску дистально, тоді як амплітуда

швидкості зменшується в черевній аорті і потім починає збільшуватися. Розміри та час зворотного потоку з негативною швидкістю зменшуються і потім збільшуються в черевній аорті.

Моделі ІС моніторингу стану АР людини дають досить хорошу відповідність розподілу швидкостей пульсових хвиль. Криві представляють фізичну відому залежність пульсової хвильової швидкості від діаметру судин в експериментах на латексних трубках [30], та, як вбачається з математичного виду, хвильова швидкість в пружних трубках, заповнених рідиною, збільшується при зменшенні діаметру.

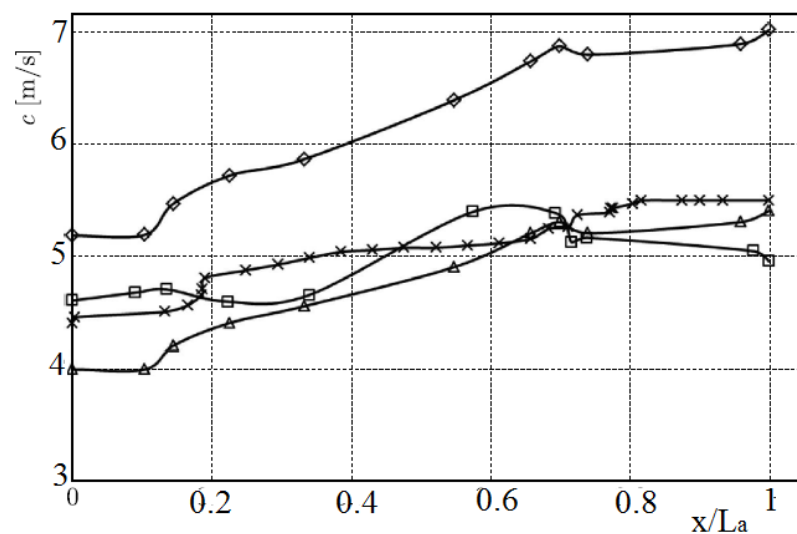


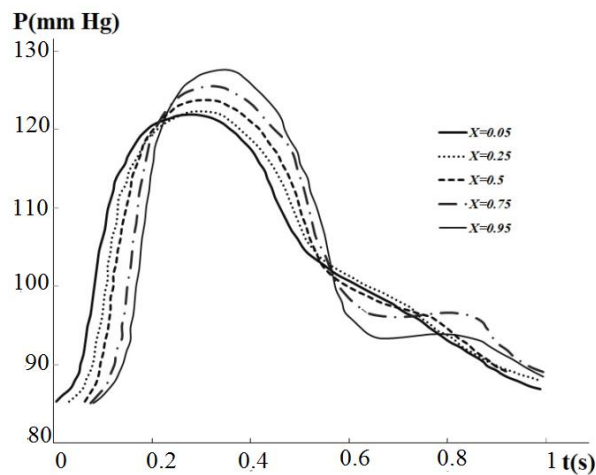
Рис. 4.4 Розподіл хвильової швидкості c (м/с) вздовж аорти за даними [148,174] (×), [149] (◇), [124] (□), [179] (Δ) (рис. з [148])

При здоровому стані артерій пульсова хвиля розповсюджується вздовж грудної аорти з відносно низькою швидкістю хвилі (рис. 4.4) і пізні відбиті хвилі дають невеликі дикротичні хвилі лише в кінці діастоли. При меншому діаметрі грудної аорти і, отже, більшій швидкості хвилі, пульсова хвиля прискорюється, та відбиті хвилі дають вклад в її ранню діастолічну частину та пік, котрий дає добре відомий ефект *peaking and steeping* [30]. Ось чому амплітуда хвилі поступово зменшується під час розповсюдження вздовж грудної аорти, а потім знову збільшується за рахунок піка вздовж черевної аорти. Присутність місць вздовж грудної аорти з негативним

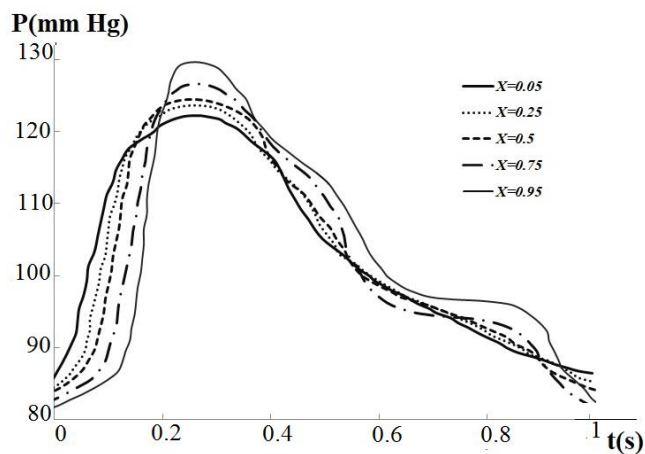
коефіцієнтом відбиття повинно було прискорювати рух крові, але через низьку хвильову швидкість, цей ефект не призводить до значного піку. Так як аорта конусоподібна в'язкопружна трубка, хвильова пульсова швидкість нелінійно збільшується вздовж неї, що відповідає за пік пульсової хвилі та крутість – добре відомі ефекти в артеріях [30, 175] При розрахунках довжина аорти масштабувалася до 1. Результати, що розраховані по нашим даним для п'яти волонтерів добре відповідають даним з [147]. На відстані $x = 17-19\%La$ та $x = 70\%La$, має місце швидке збільшення хвильової швидкості, що визначається несподіваним фізіологічним звуженням аорти. Дані [124] не демонструють таку чітку залежність, але також показують нелінійну поведінку. Відповідні експериментальні залежності для $c(x)$ [147] гладші за рахунок меншого числа ділянок та більшого простору між ними для гладкої апроксимації.

Показано, що моделі ІС моніторингу стану АР людини досить чутливі до коефіцієнта відбиття на деяких ділянках, таких як рівень шийних, клубових та ниркових артерії. Криві $P(t)$ та $V(t)$ в фіксованих місцях $x/L = 0.05, 0.25, 0.5, 0.75, 0.95$ вздовж аорти представлені на рис. 4.5. Відповідні розгалуження та швидкості хвиль на цих ділянках можна знайти в табл.4.1 та на рис.4.4 відповідно. Коли опір клубових артерій в два рази вище ніж виміряні індивідуальні значення в звичайному стані, наприклад, внаслідок стенозу чи оклюзії, рух крові стає суттєво меншим (рис. 4.5г) в порівнянні з величинами, розрахованими в звичайному стані (рис. 4.5в) при майже тих самих систолічному та діастолічному тиску (рис. 4.5а,б). Це означає, що рух крові залишається високим, але кровопостачання кінцівок недостатньо, так, що приток крові до них $\sim$ на 1.8 нижче, ніж для величин, розрахованих у звичайному стані (рис. 4.5в,г). На рис. 4.6а показано на здорових судинах ($E_0 = 10^5 - 10^6$ Pa) загасання і збільшення крутизни хвилі тиску вздовж артерії та появу і розвиток помірної дикротичної хвилі під час діастолі. Для коефіцієнта відбиття, що відповідає значенням у здорових людей, зміни максимального тиску вздовж аорти є помірними.

Отже, завдяки невеликому негативному відбиті хвилі вздовж грудної аорти [142,148] і ефекту підсмоктування на цьому шляху відсутня дикротична хвиля (рис. 4.5а), а швидкість кровотоку висока з піковими значеннями під час систоли (рис.4.5б). При високому опорі клубової артерії спостерігається аналогічне посилення і більш висока дикротична хвиля, обумовлена відбиттям хвилі на рівні біфуркації аорти (рис.4.5б). Отримані результати відповідають даним вимірів кривих тисків та швидкості в аорті при різних коефіцієнтах відбиття клубових артерій (N28, 29 на рис. 2.13).



а)



б)

Рис. 4.5 Розподіл тиску $P(t)$ – (а, б) в різних місцях вздовж аорти

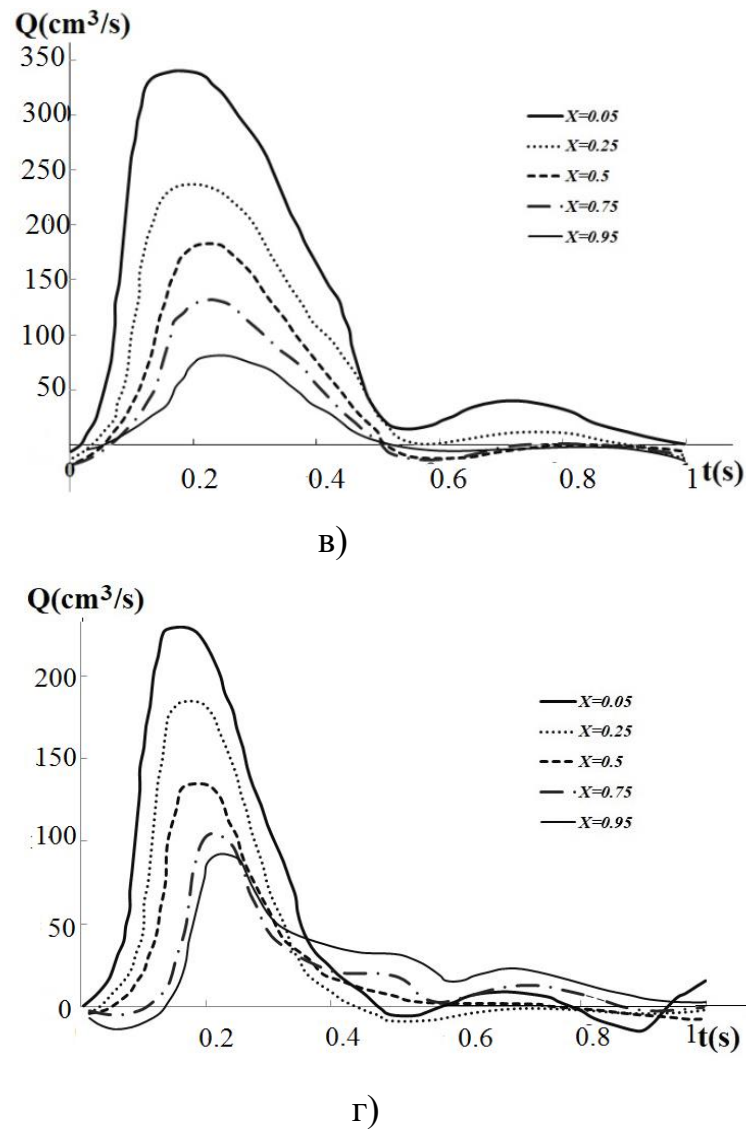


Рис. 4.5 Розподіл тиску витрати $Q(t)$ – (в, г) в різних місцях вздовж аорти; низький (а, в) і високий (б, г) опір клубових артерій [148]

В відповідності до результатів, представлених на рис.4.5 тривалість зворотного руху ($V < 0$) залежить від ділянки вздовж аорти та опору клубових артерій (коефіцієнт відбиття). Величина та тривалість зворотного руху зменшується вздовж грудної аорти та потім починає збільшуватися вздовж черевної аорти, що відповідає експериментальним даним [30, 175]. Зворотний рух крові в аорті в кінці систоли відповідає кровообігу людини. У здорових пацієнтах зворотній рух має коротку тривалість, тоді як при позитивному коефіцієнті відбиття в черевній аорті [148], хвиля відбиття сприяє більш тривалому зворотному руху та значно меншій

витраті в брижових артеріях та в інших артеріях вниз за течією. При умовах *in vivo*, активна реакція вазодилатація/звуження судин може впливати на розподіл крові між органами згідно їх потреб. Як наблюдалось в БД1 (*in vitro*) та БД2 (*in vivo*), розкид коефіцієнта відбиття завжди вище у живих людей [138, 142], тому що артерії фізіологічно завжди знаходяться в стані конструкції, тоді як в стані *post-mortem* всі артерії знаходяться в стані релаксації. В будь-якому випадку, коли звуження деяких судин є наслідком стенозу, оклюзії або інших патологій, авторегуляції недостатньо для підтримки необхідного кровопостачання вздовж аорти, внаслідок зворотного руху в кінці систоли [180]. Згідно результатів, представлених на рис. 4.5в,г час зворотного руху ($V < 0$) залежить від ділянки вздовж аорти та опору (тобто коефіцієнта відбиття) в клубових артеріях. Величина та час зворотного руху знижується вздовж грудної аорти та потім починає збільшуватися вздовж черевної аорти, що відповідає результатам вимірів на дереві 55-трубок [124] та чисельним експериментальним даним [30, 175].

Як було показано в розд. 2 дані діаметрів артерій більш однорідні, ніж дані довжин. Відмінності довжин обумовлюють значні відмінності у фазах хвиль, відбитих в одних і тих же гілках у різних індивідів. Наприклад, довжина аорти між входом аорти та біфуркацією аорти варіюється від 35 до 72 см. Тому довжини артеріальних сегментів масштабувались відповідно до зросту індивіда, після чого усереднювались і масштабувались до фіксованої висоти. Таким чином, відмінностей між індивідуальними конкретними координатами одних і тих же розгалужень вздовж АР практично не було. Результати моделювання, отримані на коротшій моделі аорти ($La = 33,5$ см [148,181,182] показують раннє повернення відбитої хвилі, при однакових в'язкопружних властивостей, як для короткої, так і довгої довжини аорти ($La = 70,5$ см) [148, 142]), тобто при однакових значеннях хвильової швидкості вздовж аорти (рис.4.4). Для цього випадку відбита хвиля розташовується ближче до піку тиску (рис.4.6а), ніж для довшої моделі аорти (рис.4.5а,б). Форма

хвильової швидкості демонструє більш глибокий і довгий негативний пік у кінці систоли (рис. 4.6б), ніж в довшій аорті (рис. 4.5в,г). Отже, окремі варіації в геометрії і коефіцієнт відбиття хвиль грають істотнішу роль в динаміці пульсової хвилі вздовж аорти, ніж інші параметри моделі. Дані варіації в геометрії враховані в ІС моніторингу стану АР людини. Коли довжина аорти масштабована до 1, з'являються чіткі регулярні ділянки утворення високих позитивних, нульових та негативних відбитих хвиль.

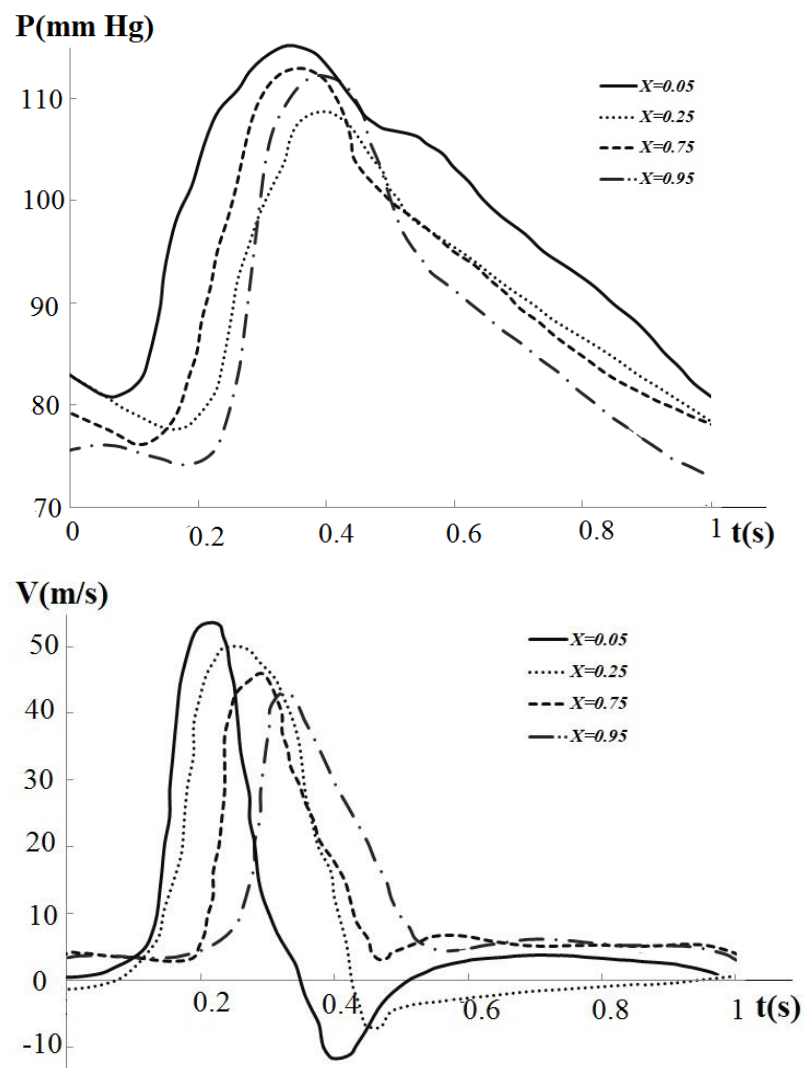


Рис. 4.6 Розподіл швидкостей $V(t)$ (а) і тисків $P(t)$ (б) вздовж короткої аорти (рис. з [148])

Висновки до розділу 4

Таким чином, удосконалені моделі та методи розробленої ІС моніторингу стану АР людини дозволяють проводити швидкі чисельні розрахунки параметрів діагностичних індексів для різної індивідуальної геометрії АР людини: криві тиску та швидкості, виявляти ділянки з великим коефіцієнтом відбиття, з аномально низьким або високим напруженням зсуву на стінці і можливого ушкодження стінки, що у край важливо для ранньої діагностики ССЗ.

Запропонована ІС моніторингу стану АР людини дає результати, що знаходяться в відповідності з експериментальними даними, тому може бути застосована для визначення параметрів індивідуальної моделі АР людини та проведення обчислень діагностичних параметрів. Представлені математичні моделі демонструють підтверджені якісні результати: фізично-релевантні форми хвиль $P(t)$ і $V(t)$ вздовж АР людини. Форма хвиль $P(t)$ і $V(t)$ та наявність дикротичної хвилі можуть бути пояснені позитивними відбиттями хвиль. Основні ділянки відбиття у здорових індивідів відповідають крупним судинам (брахіоцефальні, сонні, підключичні, шийні, ниркові і клубові артерії), тоді як менші підреберні і інші розгалуження грудної і черевної аорти компенсують позитивні відбиття в черевній аорті і навіть створюють негативне відбиття в грудній аорті. Перші розрахунки виявили фізично достовірну хвилю тиску, що посилюється вздовж аорти, а також зменшення амплітуди кровотоку, негативний рух в кінці систоли, а також виникнення і розвиток дикротичної хвилі внаслідок численних відбиття хвиль. Основний вклад в дикротичну хвилю дає біфуркація аорти.

Основні результати цього розділу опубліковані в працях [142], [148], [137], [176], [177], [178].

ЗАГАЛЬНІ ВИСНОВКИ

У роботі вирішене важливе науково-прикладне завдання – розроблено концептуальну модель інформаційної системи моніторингу стану артеріального русла людини. Інформаційна система дає можливість здійснювати чисельні обчислення діагностичних показників з необхідною точністю з мінімальними витратами ресурсів. Розроблена інформаційна система базується на моделі найбільш детальної геометрії артеріального русла людини, а також на моделях руха рідини вздовж артеріального русла з урахуванням біоактивних властивостей стінок судин.

З метою отримання більш точних результатів чисельних розрахунків параметрів кровотоку у крупних, середніх та дрібних артеріях та венах відповідні математичні моделі були модифіковані для складної структури та реології стінок судин. В інформаційній системі моніторингу використовується найповніша геометрична модель артеріального русла людини, що складається з понад 100 000 артеріальних сегментів, дані якої отримані шляхом вимірювань *in vitro* та *in vivo*. Створено відповідні бази даних (БД), що відповідають даним вимірювань, отриманим *in vitro* (БД1) та *in vivo* (БД2).

Системне артеріальне дерево налічує приблизно 1000 артеріальних сегментів (з діаметрами $d = 32 - 1\text{мм}$), тоді як артеріальні дерева для кожного внутрішнього органа та м'яза налічують більш ніж 1000 артеріальними сегментами (з діаметрами $d = 1 - 0,1\text{мм}$). Геометричні та гемодинамічні параметри артеріальних сегментів були додані до БД1 та БД2. Статистичний аналіз даних вимірювань виявив значні закономірності у структурі артеріального русла, а також хорошу відповідність між даними *in vitro* та *in vivo*. На основі БД1 та БД2 розроблена найбільш повна на сьогодні модель аорти людини, що складається з 93 сегментів.

Довжини артеріальних сегментів були нормовані на зріст пацієнта

та усереднені. На основі усередненої моделі артеріального русла була побудована узагальнена базова модель геометрії артеріального русла, що складається з 980 труб з урахуванням реологічних властивостей стінок судин. Розроблено метод відновлення індивідуальної моделі геометрії та реології артеріального русла людини для конкретної людини (person-specific model) на основі базової моделі геометрії артеріального русла та отриманих статистичних залежностей. На основі запропонованого метода артеріальні русла внутрішніх органів можна відновити до судин з діаметром 0,1 мм.

Удосконалені математичні моделі та методи інформаційної системи дають можливість враховувати фізичні ефекти розповсюдження та відбиття хвиль. Двовимірною моделлю вісесиметричного кровотоку вздовж кожного сегмента артеріального русла удосконалена з урахуванням біоактивних властивостей стінки судини. Рух в'язкої нестисливої ньютонівської рідини вздовж товстостінної циліндричної трубки з в'язкопружного біоактивного матеріалу моделюється на основі удосконалених рівнянь Нав'є-Стокса для рідини та рівнянь для в'язкопружних біоактивних стінок, що об'єднані за допомогою граничних умов на спільних границях поділу. Для граничних умов на виході: для термінальних сегментів внутрішніх органів та м'язів, запропонована модель мікроциркуляторного русла. Розв'язок зв'язаної задачі було знайдено методом розкладання в ряди Фур'є. Отримані вирази для швидкостей рідини, переміщень стінки та тиску в рідині та стінці. Досліджено дисперсію хвилі в заповнених рідиною трубках як залежність швидкості розповсюдження хвилі від її частоти.

Реологічна модель стінки судини була удосконалена з урахуванням активної поведінки стінки трубки. Розроблена, ретельно вивчена та перевірена нова 5-елементна реологічна модель активного в'язкопружного матеріалу. Запропонована модель складається з трьох пружних елементів, одного в'язкого та одного біоактивного елемента. Показано, що 5-елементна реологічна модель з одним активним елементом

більше відповідає експериментальним даним.

Удосконалена нульвимірна модель артеріального русла (Windkessel, 0D) з урахуванням біоактивності. Дана модель використовується в інформаційній системі моніторингу для моделювання мікроциркуляторного русла. Запропонована модель описує ефекти автоматичного регулювання просвіту судини та товщини стінки за рахунок артеріального тиску та швидкості потоку в загальному артеріальному руслу.

Проведено практичну реалізацію розробленої інформаційної системи моніторингу стану артеріального русла людини. Для тестування інформаційної системи моніторингу були використані фізіологічні дані ультразвукових вимірювань на п'яти добровольцях. Автоматичні чисельні обчислення найважливіших діагностичних параметрів, таких як коефіцієнт відбиття хвилі, швидкість хвилі, жорсткість стінки, напруження зсуву стінки, коливання тиску на стінці та деякі інші, були проведені за допомогою інформаційної системи моніторингу стану артеріального русла людини. Порівняльне дослідження показало дуже хорошу відповідність розрахованих параметрів кривих тиску та швидкості вимірюванням *in vivo* за допомогою ультразвукових або інших методів.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Сердечно-сосудистые заболевания. URL : [https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)](https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds)) (дата звернення: 25.05.2020).
2. Manchev L. Diagnostic Imaging of Carotid Artery. In: Rita Rezzani (eds) // Carotid Artery – Gender and Health. 2018. P. 468–548. DOI:10.5772/intechopen.79762.
3. Beregi J. P., Louvegny S., Gautier C., Mounier-Vehier C., Moretti A., Desmoucelle F., Wattinne L., Mcfadden E. Fibromuscular dysplasia of the renal arteries: comparison of helical CT angiography and arteriography // American Journal of Roentgenology. 1999. Vol. 172, Is. 1. P. 27–34. DOI:10.2214/ajr.172.1.9888733.
4. Le T., Horikawa M., Kaufman J. A. Magnetic Resonance, Computed Tomographic, and Angiographic Imaging of Peripheral Artery Disease. In: Emile R. Mohler M.D. (eds) // Peripheral Artery Disease. Philadelphia, American College of Physicians. Second edition. 2017. P. 73–90. DOI:10.1002/9781118775998.ch4.
5. Reinhardt S. W., Lin C.-J., Novak E., Brown D. L. Noninvasive Cardiac Testing vs Clinical Evaluation Alone in Acute Chest Pain // JAMA Internal Medicine. 2018. Vol. 178, Is. 2. P. 212–219. DOI:10.1001/jamainternmed.2017.7360.
6. Kim H.-L., Kim S.-H. Pulse Wave Velocity in Atherosclerosis // Frontiers in Cardiovascular Medicine. 2019. Vol. 6. P.41-1–41-13. DOI:10.3389/fcvm.2019.00041.
7. Zhang B., Gu J., Qian M., Niu L., Ghista D. Study of correlation between wall shear stress and elasticity in atherosclerotic carotid arteries // BioMedical Engineering OnLine. 2018. Vol. 17. P. 5-1–5-11. DOI:10.1186/s12938-017-0431-y.

8. Martsenyuk V., Vakulenko D., Vakulenko L., Kłos-Witkowska A., Kutakova O. Information System of Arterial Oscillography for Primary Diagnostics of Cardiovascular Diseases // Computer Information Systems and Industrial Management Lecture Notes in Computer Science. 2018. P. 46–56. DOI:10.1007/978-3-319-99954-8_5.

9. Taylor C. A., Fonte T. A., Min J. K. Computational Fluid Dynamics Applied to Cardiac Computed Tomography for Noninvasive Quantification of Fractional Flow Reserve // Journal of the American College of Cardiology. 2013. Vol. 61, Is. 22. P. 2233–2241. DOI:10.1016/j.jacc.2012.11.083.

10. Wang Z. Q., Zhou Y. J., Zhao Y. X., Shi D. M., Liu Y. Y., Liu W., Liu X. L., Li, Y. P. Diagnostic accuracy of a deep learning approach to calculate FFR from coronary CT angiography // Journal of geriatric cardiology: JGC. 2019. Vol. 16, Is.1. P. 42–48. DOI:10.11909/j.issn.1671–5411.2019.01.010

11. Ferencik M., Lu M.T., Mayrhofer T., Puchner S.B., Liu T., Maurovich-Horvat P., Ivanov A., Adami E., Ghoshhajra B., Sengupta S., Rogers C., Hoffmann U. Non-invasive fractional flow reserve derived from coronary computed tomography angiography in patients with acute chest pain: Subgroup analysis of the ROMICAT II trial // Journal Cardiovascular Computer Tomography. 2019 Vol. 13, Is.4. P.196–202. doi:10.1016/j.jcct.2019.05.009

12. Shi, Y., Lawford, P. & Hose, R. Review of Zero-D and 1-D Models of Blood Flow in the Cardiovascular System // BioMedical Engineering OnLine. 2011. Vol. 10. Is. 1. P.33-1–33-38. DOI:10.1186/1475–925x–10–33.

13. Thomas B., Sumam K. Blood Flow in Human Arterial System – A Review // Procedia Technology. 2016. Vol. 24. P. 339–346. DOI:10.1016/j.protcy.2016.05.045.

14. Chinnaiyan K.M., Akasaka T., Amano T. et al. Rationale, design and goals of the HeartFlow assessing diagnostic value of non-invasive FFR CT in Coronary Care (ADVANCE) registry // Journal of Cardiovascular Computed Tomography. 2017. Vol. 11, Is. 1. P. 62–67. DOI:10.1016/j.jcct.2016.12.002.

15. Patel M.R., Nørgaard B.L., Fairbairn T.A. et al. One-Year Impact on Medical Practice and Clinical Outcomes of FFRCT: The ADVANCE Registry // JACC: Cardiovascular Imaging. 2019. Vol.13. P.97-105.

DOI: 10.1016/j.jcmg.2019.03.003

16. Rabbat M., LepsicJ., Bax J. et al. Fractional Flow Reserve Derived from Coronary Computed Tomography Safely Reduces Invasive Coronary Angiography Rates and Cost in Patients with Stable Coronary Artery Disease // Journal of Clinical Medicine. 2020. Vol. 9, Is. 2. P. 604-1–604-15.

DOI: 10.3390/jcm9020604

17. Morris P. D., Ryan D., Morton A. C., Lycett R., Lawford P. V., Hose D. R., Gunn J. P. Virtual Fractional Flow Reserve From Coronary Angiography: Modeling the Significance of Coronary Lesions: JACC // Cardiovascular Interventions. 2013. Vol. 6, Is. 2. P. 149–157. DOI:10.1016/j.jcin.2012.08.024.

18. Zhong L., Zhang J.-M., Su B., Tan R. S., Allen J. C., Kassab G. S. Application of Patient-Specific Computational Fluid Dynamics in Coronary and Intra-Cardiac Flow Simulations: Challenges and Opportunities // Frontiers in Physiology. 2018. Vol. 9. P. 742-1– 742-17. DOI:10.3389/fphys.2018.00742.

19. Lookstein R.A. Impact of MR Angiography on Endovascular Therapy. In: Schneider G., Prince M.R., Meaney J.F.M., Ho V.B. (eds.) // Magnetic Resonance Angiography. Springer, Milano. 2005. P. 343-350..https://doi.org/10.1007/88-470-0352-0_21

20. Тодуров Б.М., Хохлов А.В., Шиманко М.В., Максаков А.О., Сохраб Х. Ротационная ангиография трехмерной реконструкцией при стентировании почечных артерий. КГКБ «Киевский городской центр сердца». URL: <http://www.heart.kiev.ua/rotatsionnaya-angiografiya-s-trehmernoj-rekonstruktsiej-pri-stentirovanii-pochechny-h-arterij/> (дата звернення: 25.05.2020).

21. Anand R, Gorev M.V., Poghosyan H, et al. Prospective randomized comparison of rotational angiography with three-dimensional reconstruction and computed tomography merged with electro-anatomical

mapping: a two center atrial fibrillation ablation study // J. Interv. Card. Electrophysiol. 2016. Vol.46. P.1–9.

22. Bartels L. W., Smits H. F., Bakker C. J., Viergever M. A. MR Imaging of Vascular Stents: Effects of Susceptibility, Flow, and Radiofrequency Eddy Currents // Journal of Vascular and Interventional Radiology. 2001. Vol. 12, Is. 3. P. 365–371. DOI:10.1016/s1051-0443(07)61918-6.

23. Coenen A., Lubbers M.M., Kurata A., Kono A., Dedic A., Chelu R.G., Dijkshoorn M.L., Gijzen F.J., Ouhlous M., Geuns R.-J.M.V., Nieman, K. Fractional Flow Reserve Computed from Noninvasive CT Angiography Data: Diagnostic Performance of an On-Site Clinician-operated Computational Fluid Dynamics Algorithm // Radiology. 2015. Vol. 274, Is. 3. P. 674–683. DOI:10.1148/radiol.14140992.

24. Itu L., Rapaka S., Passerini T., Georgescu B., Schwemmer C., Schoebinger M., Flohr T., Sharma P., Comaniciu D. A machine-learning approach for computation of fractional flow reserve from coronary computed tomography // Journal of Applied Physiology. 2016. Vol. 121, Is. 1. P. 42–52. DOI:10.1152/japplphysiol.00752.2015.

25. Min J. K., Chandrashekhar Y., Narula J. Noninvasive FFR CT After STEMI: JACC // Cardiovascular Imaging. 2017. Vol. 10, Is. 4. P. 500–502. DOI:10.1016/j.jcmg.2017.03.004.

26. Parker K. H. A brief history of arterial wave mechanics // Medical & Biological Engineering & Computing. 2009. Vol. 47, Is. 2. P. 111–118. DOI:10.1007/s11517-009-0440-5.

27. Attinger E. Hydrodynamics of Blood Flow // Advances in Hydroscience. 1966. Vol. 3. P. 111–152. DOI:10.1016/b978-0-12-021803-5.50009-8.

28. Gabe I. T. Arterial Blood Flow by Analogue Solution of the Navier-Stokes Equation // Physics in Medicine and Biology. 1965. Vol. 10, Is. 2. P. 271–280. DOI:10.1088/0031-9155/10/2/311.

29. Barnard A. L., Hunt W., Timlake W., Varley E. A Theory of Fluid Flow in Compliant Tubes // *Biophysical Journal*. 1966. Vol. 6, Is. 6. P. 717–724. DOI:10.1016/s0006-3495(66)86690-0.

30. McDonald's blood flow in arteries: theoretic, experimental, and clinical principles. In Vlachopoulos C., Nichols W., Wilmer W. (eds.) London, Hodder Arnold, 6th Edition. 2011. 768 p.

31. Лойцянский Л. Г. Механика жид кости и газа. 7-е изд., испр. М.: Дрофа, 2003. 840с.

32. Koksungnoen S., Rattanadecho P., Wongchadukul P. 3D numerical model of blood flow in the coronary artery bypass graft during no pulse and pulse situations: Effects of an anastomotic angle and characteristics of fluid // *Journal of Mechanical Science and Technology*. 2018. Vol. 32, Is. 9. P. 4545–4552. DOI:10.1007/s12206-018-0851-z.

33. Duanmu Z., Chen W., Gao H., Yang X., Luo X., Hill N. A. A One-Dimensional Hemodynamic Model of the Coronary Arterial Tree // *Frontiers in Physiology*. 2019. Vol. 10. P. 853-1–853-12. DOI:10.3389/fphys.2019.00853.

34. Malatos S. M. Advances in Low-Dimensional Mathematical Modeling of the Human Cardiovascular System // *Journal of Hypertension and Management*. 2016. Vol. 2, Is. 2. P.17-1– 17-10. DOI:10.23937/2474-3690/1510017.

35. Duanmu Z., Yin M., Fan X., Yang X., Luo X. A patient-specific lumped-parameter model of coronary circulation // *Scientific Reports*. 2018. Vol. 8, Is. 1. P. 874-1– 874-10. DOI:10.1038/s41598-018-19164-w.

36. Selmi M., Belmabrouk H., Bajahzar A. Numerical Study of the Blood Flow in a Deformable Human Aorta // *Applied Sciences*. 2019. Vol. 9, Is. 6. P. 1216-1– 1216-11. DOI:10.3390/app9061216.

37. Quanyu W., Xiaojie L., Lingjiao P., Weige T., Chunqi Q. Simulation Analysis Of Blood Flow in Arteries of the Human Arm // *Biomedical*

Engineering: Applications, Basis and Communications. 2017. Vol. 29, Is. 4. P. 1750031-1–1750031-17. DOI:10.4015/s1016237217500314.

38. Yin W., Shanmugavelayudam S. K. Rubenstein D. A. 3D numerical simulation of coronary blood flow and its effect on endothelial cell activation // 2009 Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society, Minneapolis, MN. 2009. P. 4003–4006. DOI: 10.1109/IEMBS.2009.5333483.

39. Grinberg L., Cheever E., Anor T., Madsen J. R., Karniadakis G. E. Modeling Blood Flow Circulation in Intracranial Arterial Networks: A Comparative 3D/1D Simulation Study // Annals of Biomedical Engineering. 2010. Vol. 39, Is. 1. P. 297–309. DOI:10.1007/s10439-010-0132-1.

40. Sherwin S.J., Franke V., Peiró J., Parker K. One-Dimensional Modelling of a Vascular Network in Space-Time Variables // Journal of Engineering Mathematics. 2003. Vol. 47, Is. 3/4. P. 217–250. DOI: 10.1023/B:ENGL.00000007979.32871.e2

41. Smith N. P., Pullan A. J., Hunter P. J. An Anatomically Based Model of Transient Coronary Blood Flow in the Heart // SIAM Journal on Applied Mathematics. 2002. Vol. 62, Is. 3. P.990–1018. DOI:10.1137/s0036139999355199.

42. Li C.W., Cheng H.D. A Nonlinear Fluid Model for Pulmonary Blood Circulation // Journal of Biomechanics. 1993. Vol. 26, Is. 6. P. 653–664. DOI: 10.1016/0021-9290(93)90029-e.

43. Elad D., Katz D., Kimmel E., Einav S. Numerical schemes for unsteady fluid flow through collapsible tubes // Journal of Biomedical Engineering. 1991. Vol. 13, Is. 1. P. 10–18. DOI:10.1016/0141-5425(91)90038-9.

44. Brook B., Pedley T. A model for time-dependent flow in (giraffe jugular) veins: uniform tube properties // Journal of Biomechanics. 2002. Vol. 35, Is. 1. P. 95–107. DOI:10.1016/s0021-9290(01)00159-2.

45. Brook B. S., Falle S. A. E. G., Pedley T. J. Numerical solutions for unsteady gravity-driven flows in collapsible tubes: evolution and roll-wave instability of a steady state // *Journal of Fluid Mechanics*. 1999. Vol. 396. P. 223–256. DOI:10.1017/s0022112099006084.
46. Formaggia L., Gerbeau J., Nobile F., Quarteroni A. On the coupling of 3D and 1D Navier–Stokes equations for flow problems in compliant vessels // *Computer Methods in Applied Mechanics and Engineering*. 2001. Vol. 191, Is. 6–7. P. 561–582, DOI:10.1016/s0045-7825(01)00302-4.
47. Wan J., Steele B., Spicer S. A., Strohsand S., Feijo'o G. R., Hughes T. J., Taylor C. A. A One-dimensional Finite Element Method for Simulation-based Medical Planning for Cardiovascular Disease // *Computer Methods in Biomechanics and Biomedical Engineering*. 2002. Vol. 5, Is. 3. P. 195–206. DOI:10.1080/10255840290010670.
48. Rooz E., Young D. F., Rogge T. R. A Finite-Element Simulation of Pulsatile Flow in Flexible Obstructed Tubes // *Journal of Biomechanical Engineering*. 1982. Vol. 104, Is. 2. P. 119–124. DOI:10.1115/1.3138324.
49. Porenta G., Young D. F., Rogge T. R. A Finite-Element Model of Blood Flow in Arteries Including Taper, Branches, and Obstructions // *Journal of Biomechanical Engineering*. 1986. Vol. 108. Is. 2. P. 161–167. DOI:10.1115/1.3138596.
50. Bessems D., Giannopapa C. G., Rutten M. C., Vosse F. N. V. D. Experimental validation of a time-domain-based wave propagation model of blood flow in viscoelastic vessels // *Journal of Biomechanics*. 2008. Vol. 41, Is. 2. P. 284–291. DOI:10.1016/j.jbiomech.2007.09.014.
51. Zain N. M., Zuhaila I. Modelling of Newtonian blood flow through a bifurcated artery with the presence of an overlapping stenosis // *Malaysian Journal of Fundamental and Applied Sciences*. 2017. Vol. 13, Is. 4-1. P. 304–309.

52. Liu D., Li L. The coupling system of Navier–Stokes equations and elastic Navier–Lame equations in a blood vessel // Numerical Methods for Partial Differential Equations. 2020. Vol. 36, Is. 5. P. 1044–1073. DOI:10.1002/num.22464.

53. Armentano R., Cymberknop L. J. Biomechanical modeling of the cardiovascular system. Bristol, UK, IOP Publishing. 2019. 261p. URL: <https://doi.org/10.1088/2053-2563/aafb0d>.

54. Frank O. On the dynamics of cardiac muscle // American Heart Journal. 1959. Vol. 58, Is. 2. P. 282–317. DOI:10.1016/0002-8703(59)90345-x.

55. Landes G: Einige untersuchungen an elektrischen analogieschaltungen zum kreitslaufsystem // Z. Biol. 1943. Vol. 101. P. 418–429.

56. Westerhof N., Elzinga G., Sipkema P. An artificial arterial system for pumping hearts // Journal of Applied Physiology. 1971. Vol. 31, Is. 5. P. 776–781. DOI:10.1152/jappl.1971.31.5.776.

57. Stergiopulos N., Westerhof B. E., Westerhof N. Total arterial inertance as the fourth element of the windkessel model // American Journal of Physiology – Heart and Circulatory Physiology. 1999. Vol. 276, Is. 1. P.81–88. DOI:10.1152/ajpheart.1999.276.1.h81.

58. Olufsen M. S., Nadim A., Lipsitz L. A. Dynamics of cerebral blood flow regulation explained using a lumped parameter model // American Journal of Physiology – Regulatory, Integrative and Comparative Physiology. 2002. Vol. 282, Is. 2. P. 611–622. DOI:10.1152/ajpregu.00285.2001.

59. Quick C. M., Young W. L., Noordergraaf W. L. Infinite number of solutions to the hemodynamic inverse problem // American Journal of Physiology – Heart and Circulatory Physiology. 2001. Vol. 280, Is. 4. P. 1472–1479. DOI:10.1152/ajpheart.2001.280.4.h1472.

60. Milišić V., Quarteroni A. Analysis of Lumped Parameter Models for Blood Flow Simulations and Their Relation with 1D Models // ESAIM

Mathematical Modelling and Numerical Analysis. 2004. Vol. 38, Is. 4. P. 613–632. DOI:10.1051/m2an:2004036.

61. Malatos S., Raptis A, Xenos M. Advances in Low-Dimensional Mathematical Modeling of the Human Cardiovascular System // Journal of Hypertension and Management. 2016. Vol. 2, Is. 2. P. 1–10. DOI:10.23937/2474-3690/1510017.

62. Kokalari I., Karaja T., Guerrisi M. Review on lumped parameter method for modeling the blood flow in systemic arteries // Journal of Biomedical Science and Engineering. 2013. Vol. 06, Is. 01. P. 92–99. DOI:10.4236/jbise.2013.61012.

63. Olufsen M., Nadim A. On deriving lumped models for blood flow and pressure in the systemic arteries // Mathematical Biosciences and Engineering. 2004 Vol. 1, Is. 1. P. 61–80. DOI:10.3934/mbe.2004.1.61.

64. Huberts W., Bosboom E. M. H., Frans N. van de Vosse. A lumped model for blood flow and pressure in the systemic arteries based on an approximate velocity profile function // Mathematical Biosciences and Engineering. 2009. Vol. 6, Is. 1. P. 27–40. DOI:10.3934/mbe.2009.6.27.

65. Li B., Wang W., Mao B., Liu Y. A Method to Personalize the Lumped Parameter Model of Coronary Artery // International Journal of Computational Methods. 2019. Vol. 15, Is. 1. 1842004 (13 pages), DOI:10.1142/s0219876218420045.

66. Bhavya S. Non Invasive Based Patient Specific Simulation of Arteries Using Lumped Models // International Journal of Biosensors & Bioelectronics. 2017. Vol. 2, Is. 5. P. 153–156. DOI:10.15406/ijbsbe.2017.02.00038.

67. Du T., Hu D., Cai D. Outflow Boundary Conditions for Blood Flow in Arterial Trees // Plos One. 2015. Vol. 10, Is. 5. e0128597 (22 pages). DOI:10.1371/journal.pone.0128597.

68. Xiong G., Figueroa C. A., Xiao N., Taylor C. A. Simulation of blood flow in deformable vessels using subject-specific geometry and spatially varying wall

properties // International Journal for Numerical Methods in Biomedical Engineering. 2010. Vol. 27, Is. 7. P. 1000–1016. DOI:10.1002/cnm.1404.

69. Brown A.G., Shi Y. Accuracy vs. Computational Time: Translating Aortic Simulations to the Clinic // Journal of Biomechanics. 2012. Vol. 45, Is. 3. P. 516–523. DOI:10.1016/j.jbiomech.2011.11.041.

70. Kanai H., Umezawa A., Koiwa Y. Transcutaneous measurement of frequency dispersion in the regional pulse wave velocity // 2000 IEEE Ultrasonics Symposium. Proceedings. An International Symposium (Cat. No.00CH37121), San Juan, Puerto Rico, USA. 2000. Vol. 2. P. 1281–1284. DOI: 10.1109/ULTSYM.2000.921557.

71. Struijk P., Stewart P., Fernando K., Mathews V., Loupas T., Steegers E., Wladimiroff J. Wall shear stress and related hemodynamic parameters in the fetal descending aorta derived from color Doppler velocity profiles // Ultrasound in Medicine & Biology. 2005. Vol. 31, Is. 11. P. 1441–1450. DOI: 10.1016/j.ultrasmedbio.2005.07.006.

72. Ghigo A. R., Fullana J.-M., Lagrée P.-Y. A 2D nonlinear multiring model for blood flow in large elastic arteries // Journal of Computational Physics. 2017. Vol. 350. P. 136–165. DOI:10.1016/j.jcp.2017.08.039.

73. Pedley T. J. The Fluid Mechanics of Large Blood Vessels. Cambridge University Press, 2008. 464 p.

74. Reuderink P.J., Hoogstraten H.W., Sipkema P., Hillen B., Westerhof N. Linear and nonlinear one-dimensional model of pulse wave transmission at high Womersley numbers // Journal of Biomechanics. 1989. Vol. 22, Is. 8–9. P. 819–827. DOI:10.1016/0021-9290(89)90065-1.

75. Morgan G. W., Kiely J. P. Wave Propagation in a Viscous Liquid Contained in a Flexible Tube // The Journal of the Acoustical Society of America. 1954. Vol. 26, Is. 3. P. 323–328. DOI:10.1121/1.1907335.

76. Womersley J. R. Oscillatory Flow in Arteries: the Constrained Elastic Tube as a Model of Arterial Flow and Pulse Transmission // *Physics in Medicine and Biology*. 1957. Vol. 2, Is. 2. P. 178–187. DOI:10.1088/0031–9155/2/2/305.
77. Barnard A.C., Hunt W.A., Timlake W.P., Varley E. et al. A Theory of Fluid Flow in Compliant Tubes // *Biophysical Journal*. 1966. Vol. 6, Is. 6. P. 717–724. DOI:10.1016/s0006–3495(66)86690–0.
78. Atabek H.B., Lew H.S. Wave Propagation through a Viscous Incompressible Fluid Contained in an Initially Stressed Elastic Tube // *Biophysical Journal*. 1966. Vol. 6, Is. 4. P. 481–503. DOI:10.1016/s0006–3495(66)86671–7.
79. Mirsky I. Wave Propagation in a Viscous Fluid Contained in an Orthotropic Elastic Tube // *Biophysical Journal*. 1967. Vol. 7, Is. 2. P.165–186. DOI:10.1016/s0006–3495(67)86582–2.
80. Hardung V. Über eine Methode zur Messung der dynamischen Elastizität und viskosität kautschukähnlicher Körper, insbesondere von Blutgefassen und anderen elastischen Gewebteilen // *Helv. Physiol. Acta*. 1952. Vol. 10. P. 482–98.
81. Hardung V. Vergleichende Messungen der dynamischen Elastizität und Viskosität von Blutgefassen, Kautschuk und synthetischen Elastomeren // *Helv. Physiol. Acta*. 1953. Vol. 11. P. 194–211.
82. Hardung V. Propagation of pulse waves in viscoelastic tubing. In Hamilton W.F., Dow P. (eds.). *Handbook of Physiology: Circulation*. Washington, DC: American Physiological Society. 1962. Vol 1. 107 p.
83. Bauer R. D., Pasch Th. The Quasistatic and Dynamic Circumferential Elastic Modulus of the Rat Tail Artery Studied at Various Wall Stresses and Tones of the Vascular Smooth Muscle // *PflGers Archiv – European Journal of Physiology*. 1971. Vol. 330, Is. 4. P. 335–346. DOI:10.1007/bf00588585.
84. Bergel D. H. The Dynamic Elastic Properties of the Arterial Wall // *The Journal of Physiology*. 1961. Vol. 156, Is. 3. P. 458–469. DOI:10.1113/jphysiol.1961.sp006687.

85. Cox R.H. A Model for the Dynamic Mechanical Properties of Arteries. // Journal of Biomechanics. 1972. Vol. 5, Is. 2. P. 135–152. DOI:10.1016/0021-9290(72)90049-8.
86. Womersly J.R. The mathematical analysis of the arterial circulation in a state of oscillatory motion. 1957. Wright air development center, Technical report WADC_TR56 – 614.
87. Guth E. Muscular Contraction And Rubberlike Elasticity // Annals of the New York Academy of Sciences. 1947. Vol. 47, Is. 6. P. 715–766. DOI: 10.1111/j.1749-6632.1947.tb31734.x
88. King A.L., Lawton R.W. Elasticity of body tissues // Scientific Monthly. 1950. Vol. 71. P. 258-260.
89. Fung, Y. C. Biomechanics: Mechanical Properties of Living Tissues. Springer, 2nd Edition. 2011. 586 p.
90. Weaver, W., Gere, J. M. Matrix Analysis of Framed Structures. BS PUBLISHERS AND DISTRIBUTORS PVT LTD, 2nd Edition. 2018. 558 p.
91. Driessen N., Wilson W., Bouten C., Baaijens F. A computational model for collagen fibre remodelling in the arterial wall // Journal of Theoretical Biology. 2004. Vol. 226, Is.1. P. 53–64. DOI: 10.1016/j.jtbi.2003.08.004.
92. Barocas V. H., Tranquillo R. T. A Finite Element Solution for the Anisotropic Biphasic Theory of Tissue-Equivalent Mechanics: The Effect of Contact Guidance on Isometric Cell Traction Measurement // Journal of Biomechanical Engineering. 1997. Vol. 119, Is. 3. P. 261–268. DOI:10.1115/1.2796090.
93. Fung Yc. Elasticity of Soft Tissues in Simple Elongation // American Journal of Physiology–Legacy Content. 1967. Vol. 213, Is. 6. P.1532–1544. DOI:10.1152/ajplegacy.1967.213.6.1532.

94. Quarteroni A., Tuveri M., Veneziani A. Computational Vascular Fluid Dynamics: Problems, Models and Methods // Computing and Visualization in Science. 2000. Vol. 2, Is. 4. P. 163–197. DOI:10.1007/s007910050039.

95. Quarteroni A., Formaggia L. Mathematical Modelling and Numerical Simulation of the Cardiovascular System // Handbook of Numerical Analysis Computational Models for the Human Body. 2004. P. 3–127. DOI: 10.1016/s1570–8659(03)12001–7.

96. Кизилова Н.Н. Распространение волн давления в многослойных толстостенных анизотропных вязкоупругих трубках при разных условиях закрепления //Сборник избранных трудов Четвертых Поляховских чтений. Санкт-Петербург. 2006. С.374–383.

97. Maltzahn W.W., Warriyar R.G., Keitzer W.F. Experimental Measurements of Elastic Properties of Media and Adventitia of Bovine Carotid Arteries // Journal of Biomechanics. Vol. 17, Is. 11. P. 839–847. DOI:10.1016/0021-9290(84)90142-8.

98. Holzapfel G.A., Gasser T., Stadler M. A structural model for the viscoelastic behavior of arterial walls: Continuum formulation and finite element analysis: European Journal of Mechanics – A/Solids. 2002. Vol. 21, Is. 3. P. 441–463. DOI: 10.1016/s0997-7538(01)01206-2.

99. Holzapfel G.A., Ogden R. W. Constitutive Modelling of Arteries //Proceedings of the Royal Society A: Mathematical, Physical and Engineering Sciences. 2010. Vol. 466, Is. 2118. P. 1551–1597. DOI:10.1098/rspa.2010.0058.

100. Fung, Y. C. A First Course in Continuum Mechanics. Pearson, 3rd Edition. 1993. 336 p.

101. Регирер С. А. Лекції з біологічної механіки. М.: Изд-во МГУ, 1980. 144с.

102. Звягин В.Г., Турбин М.В. Исследование начально-краевых задач для математических моделей движения гидкостей Кельвина-

Фойгта // Современная математика. Фундаментальные направления. 2009. Т. 31. С. 3–144.

103. Kallekar L., Viswanath C., Anand M. Effect of Wall Flexibility on the Deformation during Flow in a Stenosed Coronary Artery // *Fluids*. 2017. Vol. 2, Is. 2. 16 (10 pages) DOI: 10.3390/fluids2020016

104. Guyton A.C., Hall J.E. Textbook of of medical physiology, 11th ed. Elsevier. 2006. 1152 p.

105. Регирер С.А., Руткевич И.М., Усик П.И. Модель сосудистого тонуса // *Механика полимеров*. 1975. Вып. 4. С. 585–589.

106. Milnor W. R. Hemodynamics. Baltimore. 1989. 408 p.

107. Регирер С. А., Шадрина Н.Х. Элементарная модель сосуда со стенкой, чувствительной к механическим стимулам // *Биофизика*. 2002. Т. 47, Вып. 5. С. 908–913.

108. 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.

109. Kassab Gh.S. Biomechanics of the cardiovascular system: the aorta as an illustratory example // *Journal of the Royal Society Interface*. 2006. Vol. 3. P. 719–740.

110. Регирер С.А., Руткевич И.М. Волновые движения жидкости в трубах из вязкоуп-ругого материала. Волны малой амплитуды // *Изв. АН СССР. Мех. жидкости и газа*. 1975. Вып. 1. С. 45– 53.

111. Johnson, P. C. Autoregulatory Responses of Cat Mesenteric Arterioles Measured in Vivo // *Circulation Research*. 1968. Vol. 22. Is. 2, P. 199–212. DOI: 10.1161/01.res.22.2.199

112. Регирер С.А., Шадрина Н.Х. Математические модели транспорта оксида азота в кровеносном сосуде // Биофизика. 2005. Т. 50, Вып. 3. С. 515–536.

113. Шадрина Н.Х., Бучин В.А. О моделировании реакции резистивного сосуда на давление // Биофизика. 2009. Т. 54, Вып. 2. С. 267–273.

114. Бучин В.А., Шадрина Н.Х. О регуляции просвета резистивного кровеносного сосуда механическими стимулами // Известия РАН. МЖГ. 2010. Вып. 2. С.51– 63.

115. Knot H. J., Nelson M. T. Regulation of arterial diameter and wall $[Ca^{2+}]$ in cerebral arteries of rat by membrane potential and intravascular pressure // The Journal of Physiology. 1998. Vol. 508, Is. 1. P. 199 – 209.

DOI: 10.1111/j.1469–7793.1998.199br.x

116. Gabryś E., Rybaczuk M., Kędzia A. Fractal models of circulatory system. Symmetrical and asymmetrical approach comparison // Chaos, Solitons & Fractals. 2005. Vol. 24, Is.3. P.707 – 715. DOI: 10.1016/j.chaos.2004.09.087

117. Gabryś E., Rybaczuk M., Kędzia A. Blood flow simulation through fractal models of circulatory system // Chaos, Solitons & Fractals. 2006. Vol. 27, Is.1. P. 1–7. DOI: 10.1016/j.chaos.2005.02.009

118. Zamir M. On Fractal Properties of Arterial Trees // Journal of Theoretical Biology. 1999. Vol. 197. Is. 4. P. 517–526. DOI: 10.1006/jtbi.1998.0892

119. Zhang X., Hao W., Zhang D. et al. Asymmetrical than symmetrical cerebral arterial bifurcations are more vulnerable to aneurysm presence // Scientific Reports. 2019. Vol. 9. P. 17144-1–17144-10.

DOI: 10.1038/s41598-019-53715-z.

120. Brown D. Input impedance and reflection coefficient in fractal-like models of asymmetrically branching compliant tubes // IEEE Transactions on Biomedical Engineering. 1996. Vol. 43, Is. 7. P. 715–722.

DOI: 10.1109/10.503179

121. Zamir M., Brown N. Arterial branching in various parts of the cardiovascular system // *American Journal of Anatomy*. 1982. Vol. 163, Is. 4. P. 295–307. DOI: 10.1002/aja.1001630403
122. Zamir M., Phipps S. Morphometric analysis of the distributing vessels of the kidney // *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology*. 1987. Vol. 65, Is. 12. P. 2433–2440. DOI: 10.1139/y87–386
123. Zamir M. Fractal Dimensions and Multifractality in Vascular Branching // *Journal of Theoretical Biology*. 2001. Vol. 212, Is. 2. P. 183–190. DOI: 10.1006/jtbi.2001.2367
124. Westerhof N., Bosman F., Vries C. J. D., Noordergraaf A. Analog studies of the human systemic arterial tree // *Journal of Biomechanics*. 1969. Vol. 2, Is. 2. P. 121–143. DOI: 10.1016/0021–9290(69)90024–4 W
125. Avolio A. P. Multi-branched model of the human arterial system // *Medical & Biological Engineering & Computing*. 1980. Vol. 18, Is. 6. P. 709–718. DOI: 10.1007/bf02441895
126. Karlsson M. Modelling and simulation of the human arterial tree – a combined lumped- parameter and transmission line element approach // *Computer Simulations in Biomedicine*. Eds. Power H. 6 Hart R. T. Computational Mechanics Publications, U.K. 1995. Vol 2. P. 1743–3525
127. Blanco P. J., Watanabe S. M., Passos, M. A. R. F., Lemos P. A., Feijoo R. A. An Anatomically Detailed Arterial Network Model for One-Dimensional Computational Hemodynamics // *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*. 2015. Vol. 62, Is. 2. P. 736–753. DOI: 10.1109/tbme.2014.2364522
128. Krope J. Urbancl D, Goricanec D. Flow Pressure Analysis of Pipe Networks with Linear Theory Method // *Proceedings of the 2006 WSEAS/IASME International Conference on Fluid Mechanics, Miami, Florida, USA, January 18–20. 2006*. P. 59–62.

129. Anliker M., Rockwell R.L., Ogden E. Nonlinear Analysis of Flow Pulses and Shock Waves in Arteries // Zeitschrift Für Angewandte Mathematik Und Physik ZAMP. 1971. Vol. 22. Is. 2. P. 217–246. DOI:10.1007/bf01591407.

130. Rockwell R. L., Anliker M., Eisner J. Model Studies of the Pressure and Flow Pulses in a Viscoelastic Arterial Conduit // Journal of the Franklin Institute. 1974. Vol. 297, Is. 5. P.405–427. DOI:10.1016/0016–0032(74)90042–8.

131. Stettler J.C., Niederer P., Anliker M. Theoretical Analysis of Arterial Hemodynamics Including the Influence of Bifurcations // Annals of Biomedical Engineering. 1981. Vol. 9, Is. 2. P. 165–175. DOI:10.1007/bf02363534.

132. Wang J., Parker K. Wave Propagation in a Model of the Arterial Circulation // Journal of Biomechanics. 2004. Vol. 37, Is. 4. P. 457–470. DOI:10.1016/j.jbiomech.2003.09.007.

133. Bárdossy G., Gábor H. Modeling Blood Flow in the Arterial System // Periodica Polytechnica Mechanical Engineering. 2011. Vol. 55, Is. 1. P. 49–55. DOI:10.3311/pp.me.2011–1.07.

134. Yamaguchi T., Ishikawa T., Imai Y., et al. Particle-Based Methods for Multiscale Modeling of Blood Flow in the Circulation and in Devices : Challenges and Future Directions // Ann Biomed Eng. 2010. Vol. 38, Is. 3. P. 1225–1235.

135. Fedosov D.A., Noguchi H., Gompper G. Multiscale Modeling of Blood Flow: from Single Cells to Blood Rheology // Biomechanics and Modeling in Mechanobiology. 2013. Vol. 13, Is. 2, 2013. P. 239–258. DOI:10.1007/s10237–013–0497–9.

136. Perdikaris P., Grinberg L., Karniadakis G.E. Multiscale Modeling and Simulation of Brain Blood Flow // Physics of Fluids. 2016. Vol. 28, Is. 2. P. 021304-1–021304-16. DOI:10.1063/1.4941315.

137. 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.

138. 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, 2010. P. 103–118.

139. Зенин О. К., Гусак В. К., Кирьякулов Г. С. Артериальная система человека в цифрах и формулах. Донецк. 2002. 198с.

140. 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.

141. Лужа Д. Рентгеновская анатомия сосудистой системы. Изд-во АН Венгрии 1973. 380с.

142. 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.

143. Шошенко К.А., А.С. Голуб, В.И. Брод. Архитектоника кровеносного русла. Новосибирск: Наука, 1982. 123 с.

144. Zhu Y., Zheng Y., Shen Y.-Y., et al. Effects of Left Ventricular Contractility and Coronary Vascular Resistance on Coronary Dynamics // *American Journal of Physiology – Heart and Circulatory Physiology*. 2004. Vol. 286, Is. 4. P. 375–381. DOI:10.1152/ajpheart.01100.2001.

145. 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.

146. Kizilova N. N. Modeling of Intraorgan Arterial Vasculature. II. Propagation of Pressure Waves // Biophysics. 2007. Vol. 52, Is. 1. P. 77–82. DOI:10.1134/s0006350907010125.
147. Левтов В.А., Регирер С.А, Шадрина Н.Г. Реология крови. М. Медицина. 1982. 272 с.
148. 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
149. Epstein S., Willemet M., Chowienczyk P.J., Alastruey J. Reducing the number of parameters in 1D arterial blood flow modeling: less is more for patient-specific simulations // American Journal of Physiology – Heart and Circulatory Physiology. 2015. Vol. 309, Is. 1. P.222–234. DOI: 10.1152/ajpheart.00857.2014.
150. Кізілова Н. М., Соловійова О. М. Математичне моделювання розповсюдження пульсових хвиль вздовж аорти людини // Біофізичний вісник. 2018. Вип. 40. С. 26–39.
151. Alastruey J., Khir A.W., Matthys K.S. Pulse Wave Propagation in a Model Human Arterial Network: Assessment of 1-D Visco-Elastic Simulations against in Vitro Measurements // Journal of Biomechanics. 2011. Vol. 44, Is. 12. P. 2250–2258. DOI: 10.1016/j.jbiomech.2011.05.041.
152. Фолков Б., Нил Э. Кровообращение. Пер. с англ. Верич Н. М. Москва : Медицина, 1976. 464 с.
153. Балабанов В.А., Кизилова Н.Н. Новый алгоритм построения оптимальных транспортных систем, заполняющих заданную область // Механика. Исследования и инновации: Международный сборник научных трудов. 2016. Вып.9. С. 18–26.
154. 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.

155. Pries A. R., Secomb T. W., Gaehtgens P. Design Principles of Vascular Beds // Circulation Research. 1995. Vol. 77, Is. 5. P. 1017–1023. DOI: 10.1161/01.res.77.5.1017.

156. Балабанов В. О., Кізілова Н.М. Математичне моделювання стаціонарної та хвильової провідності артеріальних систем як бінарних дерев // Вісник Київського національного університету імені Тараса Шевченка. Серія «Фізико-математичні науки». 2017. Вип. № 3. С.19–23.

157. Балабанов В. А., Кизилова Н.Н. Дослідження просторового розподілу крові по дереву коронарних артерій : вплив геометрії і режиму течії // Методи дискретних особливостей в задачах математичної фізики: XVIII Міжнародний симпозіум, 26–28 червня 2017 р. : тез. доп. Харків, 2017. С. 32–36.

158. Cox R. Wave propagation through a Newtonian fluid contained within a thick - walled, viscoelastic tube // Biophysical Journal. 1968. Vol. 8. P. 691–709.

159. 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.

160. 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.

161. 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.

162. 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.

163. Rosso R., Virga E. G. Inhomogeneities in Biological Membranes. In: Mollica F., Preziosi L., Rajagopal K.R. (eds) Modeling of Biological Materials. Modeling and Simulation in Science, Engineering and Technology. Birkhäuser Boston. P. 323–357. URL: https://doi.org/10.1007/978-0-8176-4411-6_8.

164. Biomechanics of Cells and Tissues. Experiments, Models and Simulations. In Lecca P. (ed.) Springer; 2013th Edition 175p.

165. Bronshtein T., Au-Yeung G. C. T., Sarig U., Nguyen E. B.-V., Mhaisalkar P. S., Boey F. Y. C., Venkatraman S. S., Machluf M. A Mathematical Model for Analyzing the Elasticity, Viscosity, and Failure of Soft Tissue: Comparison of Native and Decellularized Porcine Cardiac Extracellular Matrix for Tissue Engineering // Tissue Engineering Part C: Methods. 2013. Vol. 19, Is. 8. P. 620–630. DOI:10.1089/ten.tec.2012.0387.

166. Zhu Y., Zheng Y., Shen Y.-Y., Chen X., Zhang X.-Y., Lin H.-M., Guo Y.-R., Wang T.-F., Chen S.-P. Analyzing and modeling rheological behavior of liver fibrosis in rats using shear viscoelastic moduli: Journal of Zhejiang University SCIENCE B. 2014. Vol. 15, Is. 4. P. 375–381. DOI:10.1631/jzus.b1300121.

167. 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.

168. Lecca, Paola. Biomechanics of Cells and Tissues: Experiments, Models and Simulations. Springer, 2013. 175p.
169. Mechanics of Biological Tissue. In Holzapfel G. A., Ogden R. W. (eds.) Heidelberg: Springer–Verlag .2005. 466 p.
170. Kochova P., Klepacek J., Hlubocky J. et al. Heart valve viscoelastic properties – a pilot study // Applied and Computational Mechanics. 2007. Vol. 1. P. 97–104.
171. 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.
172. Лищук В. А. Математична теорія кровообігу. М.: Медицина. 1991. 256с.
173. 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. 33–38.
174. Kizilova N., Mizerski J. Validation of Numerical Models for Flow Simulation and Wave Propagation along Human Aorta // Journal of Physics: Conference Series. 2018. Vol. 1101. P. 012014. DOI:10.1088/1742–6596/1101/1/012014.
175. Salvi P. Pulse Waves. How Vascular Hemodynamics Affects Blood Pressure. 2nd ed. Springer. 2016. 232 p.
176. 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.

177. 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.

178. 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.

179. Alastruey J., Hunt A.A.E., Weinberg P.D. Novel Wave Intensity Analysis of Arterial Pulse Wave Propagation Accounting for Peripheral Reflections // International Journal for Numerical Methods in Biomedical Engineering. 2013. Vol. 30, Is. 2. P. 249–279. DOI: 10.1002/cnm.2602.

180. Latham R.D., Westerhof N., Sipkema P. et al. Regional Wave Travel and Reflections along the Human Aorta: a Study with Six Simultaneous Micromanometric Pressures // Circulation. 1985. Vol. 72, Is. 6. P. 1257–1269. DOI: 10.1161/01.cir.72.6.1257.

181. Xiao N., Alastruey J., Figueroa C.A. A Systematic Comparison between 1-D and 3-D Hemodynamics in Compliant Arterial Models // International Journal for Numerical Methods in Biomedical Engineering. 2013. Vol. 30, Is. 2. P. 204–231. DOI: 10.1002/cnm.2598.

182. Willemet M., Chowienczyk P., Alastruey J. A Database of Virtual Healthy Subjects to Assess the Accuracy of Foot-to-Foot Pulse Wave Velocities for Estimation of Aortic Stiffness // American Journal of Physiology – Heart and Circulatory Physiology. 2015. Vol. 309, Is. 4. P. 663–675. DOI:10.1152/ajpheart.00175.2015.

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-річчєвому 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*).

Додаток Б

Таблиця Б1

Діаметри (d) та довжини (L) артеріальних сегментів, виміряних на п'яти препаратах: h1, h2, h3, h4, h5 (зріст/вага), чоловік (m) та жінка (f).

N	місце	Назва	h1(m) d(mm)	172/60 L(mm)	h2(m) d(mm)	177/58 L(mm)	h3(f) d(mm)	164/38 L(mm)	h4(f) d(mm)	155/43 L(mm)	h5(m) d(mm)	172/62 L(mm)
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
1	0--1	висхідна аорта I	33	3	33.3	3	32	3	29	3	35	3
2	1--2	висхідна аорта II	33	91	26.7	85	32	58	29	60	35	85
3	2--3	дуга аорти I	32	23	32	23	30	15	29	4	35	6
4	3--4	дуга аорти II	32	14	32	14	30	14.5	29	5	35	17
5	4--5	грудна аорта I	31	1	23.5	5	30	2	29	6	29	24
6	5--6	грудна аорта II	31	2	23	51	30	4	29	7	29	8.5
7	6--7	грудна аорта III	31	2.5	23	2	30	3	29	2	29	1.5
8	7--8	грудна аорта IV	31	21	22	22	30	23	29	12	29	9
9	8--9	грудна аорта V	31	18.5	22	17	30	19	29	8	29	4
10	9--10	грудна аорта VI	30.5	32	21.5	15	30	18	28	22	29	25
11	10--11	грудна аорта VII	30.5	32	21.5	15	29	18	28	22	29	25
12	11--12	грудна аорта VIII	30.5	32	21.5	15	29	18	28	22	29	25
13	12--13	грудна аорта IX	30	32	21.5	15	27	18	28	22	29	25
14	13--14	грудна аорта X	30	32	21	15	27	18	28	22	29	25
15	14--15	грудна аорта XI	29	32	21	15	25	18	28	22	29	25
16	15--16	грудна аорта XII	29	32	21	15	25	18	28	22	29	25
17	16--17	грудна аорта XIII	28	32	21	15	23	18	28	22	29	25
18	17--18	грудна аорта XIV	28	32	20.5	15	23	18	28	22	29	25
19	18--19	грудна аорта XV	26	18	19.5	17	20	6.5	23	4	26	14.7
20	19--20	грудна аорта XVI	25.7	20	19	18	20	8.5	23	4	26	27
21	20--21	черевна аорта I	24	9	18	8	20	6	22	11	26	13
22	21--22	черевна аорта II	23.6	33	17	44.5	19.5	12	22	13	25	34
23	22--23	черевна аорта III	23	1	19	8.5	19	10	20	4	24	6
24	23--24	черевна аорта IV	23	1	19	9.5	19	11	22	8	24	5
25	24--25	черевна аорта V	23	1	20	14	19	12	20.5	12	24	17
26	25--26	черевна аорта VI	22.5	20	20.5	14	2.9	11	20.5	8	23.5	15
27	26--27	черевна аорта VII	22.5	9	21	7	18.5	11	20	8	23	16
28	27--28	черевна аорта VIII	22	41	20	28	18	21	20	21	23	30
29	28--29	черевна аорта IX	22	18	20	8	18	13	20	18	23	16
30	29--30	черевна аорта X	22	23	19	22	17.5	11	19	12	21	16
31	30--31	черевна аорта XI	22	24	19	26	17	20	19	21	21	30

Продовження Таблиці Б.1

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
32	31--32	черевна аорта XII	22	23	20	24	17	19	19	17	21	28
33	1	права коронарна	3.1	37	3.5	38	6.3	26	3	48	2.7	35
34	1	ліва коронарна	3.9	29	4.9	29	6.5	24	3.8	11	2.9	15
35	2	плечоголовна	19	42	11	36	13.5	35	11	36	16	31
36	3	ліва загальна сонна	8.8	109	7.3	116	8.5	110	7.2	117	10.5	130
37	4	ліві підключичні	12	64	13.7	44	8	26	7	29	10.5	35
38	5	бронхіальна	1.8	36	1.4	35	1.2	30	1	23	1.3	28
39	6	ліва підключична	2.4	28	1.8	27	1.6	25	0.8	19	1.2	26
40	7	середостінна	1.5	2	1.1	25	1.2	23	1.2	16	1.4	24
41	8	перикардіальна	1.2	21	1	25.5	1.2	20.5	1.1	15	1.2	22
42	9	міжреберна I	3.2	23	2	22	2.9	12	2.5	9	2.5	14
43	10	міжреберна II	3.1	23	2.5	22	2.9	11	2.3	9	2.2	15
44	11	міжреберна III	3	23.5	2.7	22	2.9	10.5	2.3	8	2.2	15
45	12	міжреберна IV	3	23	2.5	22.5	2.9	11	2.3	8	2.2	14
46	13	міжреберна V	3	23	2.5	22	2.9	11.5	2.3	8	2.1	16
47	14	міжреберна VI	3.1	22.5	2.4	22	2.9	10.5	2.2	8	2.2	15
48	15	міжреберна VII	3	23	2.5	22	2.9	11	2.2	8	2.2	15
49	16	міжреберна VIII	3	23	2.5	22	2.9	11	2.3	8	2.2	16
50	17	міжреберна IX	3	23	2.4	21.5	2.9	1.5	2.3	7	2.1	16
51	18	міжреберна X	3	23	2.5	22	2.9	11	2.3	7	2.1	14
52	19	верхня діафрагмальна	2	131	1.8	19	2.1	10	1.4	32	1.5	176
53	20	Нижня діафрагмальна	2	131	1.8	18	2.2	9	1.5	36	1.6	155
54	21	чревна стовбурова	8.9	11	7.5	11	8	17	8.7	14	10	15
55	22	верхня брижова	8	67	8.5	19	9.8	47	13	17	7	17
56	23	надниркова	1	28	1.5	22	1.1	19	1	23	1.4	26
57	24	люмбарна	2	46	1.8	158	3	56	1	23	2.2	38
58	25	ліва ниркова	6	41	4.3	53	8.5	87	5.6	37	4.4	68
59	25	права ниркова	5.4	28	4.2	69	8.5	45	6.7	47	4.1	54
60	26	гонадна артерія	1.5	310	1.3	340	1.8	300	1	223	2	250
61	27	люмбарна II	2	46	1.7	158	3	56	2.6	50	2.2	38
62	28	люмбарна III	2	46	1.7	158	3	56	2.6	50	2.2	38
63	29	нижня брижова	5.5	50	3.5	26	3.5	28.5	3	43	4	52
64	30	люмбарна IV	2	46	1.7	158	3	56	2.6	50	2.2	38
65	31	ліва клубова	13.5	69	11	38	10	52	10	70	10	57
66	32	люмбарна V	2	46	2.1	158	3	56	2.6	50	2.2	38
67	32	права клубова	13.3	67.5	11	53	10	52	8.3	53	12	53
68	32	сакральна	0.7	87	1.4	97	1.4	70	1.4	67	1.5	75

Визначники для трьох різних умов на поверхні трубок

а) трубка жорстко зв'язана із зовнішнім

$$\begin{pmatrix} iJ_1(i\gamma a) & iJ_1(ika) & \rho\omega J_1(\alpha a) & \rho\omega Y_1(i\gamma a) & \rho\omega Y_1(i\gamma a) \\ -\gamma J_0(i\gamma a) & -kJ_0(ika) & \rho\omega J_0(\alpha a) & i\rho\omega Y_0(i\gamma a) & i\rho\omega Y_0(i\gamma a) \\ -2\mu\gamma^2 J_1(i\gamma a) & -\mu(\gamma^2 + k^2) J_1(ika) & \mu(\gamma^2 - \alpha^2) J_1(\alpha a) & 2\mu\gamma^2 J_1(i\gamma a) & 2\mu\gamma^2 J_1(i\gamma a) \\ i\rho\omega J_0(i\gamma a) - 2\mu i\gamma J_1(i\gamma a) & -2\mu i\gamma J_1(ika) & 2\mu i\gamma J_1(\alpha a) & \rho\omega^2 n^2 J_0(i\gamma a) + 2\mu i\gamma J_1(i\gamma a) & \rho\omega^2 n^2 Y_0(i\gamma a) + 2\mu i\gamma Y_1(i\gamma a) \\ 0 & 0 & -i\gamma J_1(\alpha b) & -i\gamma Y_1(i\gamma b) & -i\gamma Y_1(i\gamma b) \\ 0 & 0 & -\alpha J_0(\alpha b) & -\alpha Y_0(i\gamma b) & -\alpha Y_0(i\gamma b) \end{pmatrix} \begin{pmatrix} C_1 \\ C_2 \\ C_3 \\ C_4 \\ C_5 \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \end{pmatrix}$$

б) на поверхні трубки задані нормальна і тангенціальна компоненти напруження

$$\begin{pmatrix} iJ_1(i\gamma a) & iJ_1(ika) & \rho\omega J_1(\alpha a) & \rho\omega Y_1(i\gamma a) & \rho\omega Y_1(i\gamma a) \\ -\gamma J_0(i\gamma a) & -kJ_0(ika) & \rho\omega J_0(\alpha a) & i\rho\omega Y_0(i\gamma a) & i\rho\omega Y_0(i\gamma a) \\ -2\mu\gamma^2 J_1(i\gamma a) & -\mu(\gamma^2 + k^2) J_1(ika) & \mu(\gamma^2 - \alpha^2) J_1(\alpha a) & 2\mu\gamma^2 J_1(i\gamma a) & 2\mu\gamma^2 J_1(i\gamma a) \\ i\rho\omega J_0(i\gamma a) - 2\mu i\gamma J_1(i\gamma a) & -2\mu i\gamma J_1(ika) & 2\mu i\gamma J_1(\alpha a) & \rho\omega^2 n^2 J_0(i\gamma a) + 2\mu i\gamma J_1(i\gamma a) & \rho\omega^2 n^2 Y_0(i\gamma a) + 2\mu i\gamma Y_1(i\gamma a) \\ 0 & 0 & \mu(\gamma^2 - \alpha^2) J_1(\alpha b) & 2\mu\gamma^2 J_1(i\gamma b) & 2\mu\gamma^2 Y_1(i\gamma b) \\ 0 & 0 & 2\mu i\gamma \alpha J_1(\alpha b) & n^2 \omega^2 \rho J_0(i\gamma b) - 2\mu\gamma^2 J_1(i\gamma b) & n^2 \omega^2 \rho Y_0(i\gamma b) - 2\mu\gamma^2 Y_1(i\gamma b) \end{pmatrix} \begin{pmatrix} C_1 \\ C_2 \\ C_3 \\ C_4 \\ C_5 \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ F_2(t) \\ F_3(t) \end{pmatrix}$$

в) поверхня трубки прикріплена до навколишнього в'язкоупругого інерційного середовища

$$\begin{pmatrix} iJ_1(i\gamma a) & iJ_1(ika) & \rho\omega J_1(\alpha a) & \rho\omega Y_1(i\gamma a) & \rho\omega Y_1(i\gamma a) \\ -\gamma J_0(i\gamma a) & -kJ_0(ika) & \rho\omega J_0(\alpha a) & i\rho\omega Y_0(i\gamma a) & i\rho\omega Y_0(i\gamma a) \\ -2\mu\gamma^2 J_1(i\gamma a) & -\mu(\gamma^2 + k^2) J_1(ika) & \mu(\gamma^2 - \alpha^2) J_1(\alpha a) & 2\mu\gamma^2 J_1(i\gamma a) & 2\mu\gamma^2 J_1(i\gamma a) \\ i\rho\omega J_0(i\gamma a) - 2\mu i\gamma J_1(i\gamma a) & -2\mu i\gamma J_1(ika) & 2\mu i\gamma J_1(\alpha a) & \rho\omega^2 n^2 J_0(i\gamma a) + 2\mu i\gamma J_1(i\gamma a) & \rho\omega^2 n^2 Y_0(i\gamma a) + 2\mu i\gamma Y_1(i\gamma a) \\ 0 & 0 & \gamma(\rho n^2 \omega^2 + \mu n\omega - E_2) J_1(\alpha b) & \gamma(\rho n^2 \omega^2 + \mu n\omega - E_2) J_1(i\gamma b) & \gamma(\rho n^2 \omega^2 + \mu n\omega - E_2) Y_1(i\gamma b) \\ 0 & 0 & \alpha(\rho n^2 \omega^2 - \mu n\omega - E_2) J_1(\alpha b) & \alpha(\rho n^2 \omega^2 - \mu n\omega - E_2) Y_1(i\gamma b) & \gamma(\rho n^2 \omega^2 + \mu n\omega - E_2) Y_1(i\gamma b) \end{pmatrix} \begin{pmatrix} C_1 \\ C_2 \\ C_3 \\ C_4 \\ C_5 \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \end{pmatrix}$$

Додаток Д

ДОКУМЕНТИ, ЩО ПІДТВЕРДЖУЮТЬ ВПРОВАДЖЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДИСЕРТАЦІЙНОЇ РОБОТИ

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Заступник головного лікаря з

медичної частини

КНП «Міська поліклініка №24»

Харківської міської ради

Григоренко В.М.

«23» _____ 2020 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження: «Застосування Інформаційної системи моніторингу стану артеріального русла людини у пацієнтів з серцево-судинними захворюваннями».

2. Ким запропоноване: здобувачем кафедри прикладної інформатики факультету математики та інформатики Харківського національного університету ім. В.Н. Каразіна Соловйовою О.М.

3. Джерело інформації: E.N. Solovyova, N.N. Kizilova. 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, Том 42, с.77-83; Kizilova N., Mizerski J., Solovyova H. Pulse wave propagation along human aorta: A model study. // Journal of Theoretical and Applied Mechanics. (Poland). Volume 58, Issue 1, 2020, Pages 17-34.

4. Установа, в якій здійснено впровадження: КНП «Міська поліклініка №24» Харківської міської ради.

5. Термін впровадження: 2019-2020 р.р.

6. Результати впровадження: використання результатів наукових досліджень Соловйової О.М. у лікувально-діагностичному процесі сприятиме розширенню додаткових методів діагностики та прогнозування у пацієнтів з серцево-судинними захворюваннями.

7. Зауваження, пропозиції: не вносилися.

Завідувач кафедру

Прикладної математики

ХНУ ім. В.Н. Каразіна

д.ф.-м.н., проф.

Коробов Валерій Іванович



АКТ
про впровадження результатів дисертаційної роботи
Соловйової Олени Миколаївни
«Моделі та методи інформаційної системи моніторингу стану артеріального
русла людини»

Ми, що нижче підписалися, завідувач кафедри, доцент Ж.В.Сотнікова-Мелешкіна, професор кафедри, професор О.В.Мартиненко, старший викладач С.В.Острополець склали наступний акт у тому, що результати дисертаційної роботи Соловйової О.М. впроваджені в навчальний процес на кафедрі гігієни і соціальної медицини ХНУ ім. Каразіна.

Запропоновані у роботі моделі і методи інформаційної системи моніторингу стану артеріального русла людини застосовані в лекційному матеріалі до дисциплін «Медична інформатика». На основі отриманих результатів дисертаційної роботи розроблено лабораторний практикум з дисципліни «Медична інформатика».

Голова Комісії:

Завідувач кафедри, канд.мед.наук, доц.

Ж.В.Сотнікова-Мелешкіна

Члени комісії:

Професор, д-р.фіз-мат.наук, проф.

О.В.Мартиненко

Старший викладач

С.В.Острополець

ЗАТВЕРДЖУЮ:
Заступник директора
з наукової роботи
ДУ «Національний інститут терапії
Л.Т. Малої НАМНУ»
Колеснікова Олена Вадимівна
М. Харків пр. Любові Малої, 2-а
2020 р.



АКТ
про впровадження результатів кандидатської дисертаційної роботи
Соловйової Олени Миколаївни

Комісія у складі Колеснікова Олена Вадимівна - заступник директора з наукової роботи, доктор. мед. наук, проф., Ісаєва Ганна Сергіївна – завідувача відділом комплексного зниження ризику ХНІЗ, доктор мед. наук, старший дослідник, склали цей акт про те, що результати дисертаційної роботи «Моделі та методи інформаційної системи моніторингу стану артеріального русла людини» СОЛОВЙОВОЇ ОЛЕНИ МИКОЛАЇВНИ були впроваджені при дослідженні серцево-судинних захворювань у пацієнтів в ДУ «Національний інститут терапії Л.Т. Малої НАМНУ».

Застосування запропонованих в роботі математичних моделей та методів «Інформаційної системи моніторингу стану артеріального русла людини» при медичній діагностиці артеріальної системи пацієнтів показало, що за 40-50 хв можна виявити ділянки, які потенційно небезпечні з точки зору утворення судинних патологій: стеноз ниркових артерій, мультистенозів біфуркацій артерій, уражень аортального клапану. При цьому представлений в дисертаційній роботі метод дослідження біофізичних властивостей артеріальної системи людини є простим і не потребує великих витрат.

Акт складено для подання до спеціалізованої вченої ради у зв'язку із захистом дисертації на здобуття наукового ступеня кандидата технічних наук.

Член комісії:
зав. відділенням терапії,
к. мед. наук

Черняк Аркадій Миколайович

Член комісії:
зав. від. комплексного зниження ризику ХНІЗ,
д. мед. наук, старший дослідник

Ісаєва Ганна Сергіївна

ЗАТВЕРДЖУЮ

Перший проректор
Харківського національного
університету радіоелектроніки

Рубан І.В.
" " 2020

АКТ

впровадження результатів кандидатської дисертаційної роботи
Соловйової Олени Миколаївни

у навчальний процес Харківського національного університету
радіоелектроніки

Комісія у складі голови комісії, завідувача кафедри біомедичної інженерії (БМІ), д.т.н., професора Авруніна О.Г. та членів комісії: доцента кафедри БМІ, к.т.н., доц. Дацюка О.М., професора кафедри БМІ, д.т.н., проф. Музики К.М. склали даний акт в тому, що результати кандидатської дисертаційної роботи Соловйової О.М., зокрема, розроблені в дисертації моделі системи кровообігу людини, використовуються у навчальному процесі на кафедрі БМІ ХНУРЕ під час викладання лекційного матеріалу за дисципліною «Біомеханіка», а також при підготовці курсових і магістерських дипломних робіт студентами спеціальності «Біомедична інженерія».

Голова комісії:

Члени комісії:

Аврунін О.Г.

Дацюк О.М.

Музика К.М.