

## **Влияние активных сокращений на распределение напряжений в стенке резистивного кровеносного сосуда**

Шадрина Н.Х.

*ФГБУН Институт физиологии им. И.П. Павлова Российской академии наук*

[nkhsh@yandex.ru](mailto:nkhsh@yandex.ru)

Получено решение задачи Ламе для сосуда, изменяющего свой просвет при изменении степени активации гладкомышечных клеток в сосудистой стенке. Поскольку гладкомышечные клетки в стенке резистивного сосуда ориентированы преимущественно в окружном направлении, вклад активных сокращений в радиальное и продольное напряжения считается пренебрежимо малым. Активная составляющая окружного напряжения зависит от радиальной координаты и параметра активации, а именно, концентрации кальция в цитоплазме гладкомышечных клеток. Концентрация кальция является функцией мембранного потенциала, изменяющегося вместе с разностью давлений на внешней и внутренней поверхности стенки сосуда. Функциональные зависимости, входящие в уравнения модели, получены из опубликованных экспериментальных данных для мозговых сосудов крыс. Расчеты показали, что напряжения в стенке сосуда определяются, главным образом, активной составляющей. Активация гладкомышечных клеток существенно снижает окружное напряжение и меняет характер его распределения по сравнению с пассивным сосудом: градиент напряжения меняет знак и становится положительным. Отношение модуля радиального напряжения к окружному при этом увеличивается. Наличие активных напряжений приводит к уменьшению окружных растяжений и сглаживает неоднородность их распределения в сосудистой стенке.

*Ключевые слова: кровеносный сосуд, активация гладкомышечных клеток, напряжения в сосудистой стенке.*

## **The influence of active contractions on stress distribution in the wall of a resistance blood vessel**

Shadrina N.Kh.

*Pavlov Institute of Physiology of Russian Academy of Sciences*

A solution for the Lamé problem is obtained for a vessel changing its lumen with the degree of activation of smooth muscle cells in the vascular wall. Since the smooth muscle cells in a resistance vessel wall are oriented mainly in the circumferential direction, the contribution of the active contractions to the radial and longitudinal stresses in the vessel wall is considered to be negligible. The active component of the circumferential stress depends on the radial coordinate and activation parameter, namely free calcium concentration in the smooth muscle cells. Calcium concentration is a function of the membrane potential, which varies with the pressure difference between the inner and outer surfaces of the vessel wall. The necessary functional dependencies are obtained on the basis of the published experimental data. Calculations showed that the stresses in the vessel wall are determined mainly by the active component. Activation of the smooth muscle cells significantly reduces the circumferential stress and changes the character of its distribution in comparison with the passive vessel. The ratio of radial to circumferential stress is increased by the smooth muscle contraction. The presence of the active stress leads to a decrease in circumferential stretch and smoothes the heterogeneity of its distribution in the wall.

*Key words: blood vessel, smooth muscle cells activation, vascular wall stresses.*

## 1. Введение

Гладкомышечные клетки в стенке резистивных сосудов, на которые приходится основная доля падения давления в сосудистой сети, сокращаются при повышении трансмурального давления и расслабляются при его снижении. Вследствие этого трансмуральное давление (разность давлений на внутренней и внешней поверхностях сосудистой стенки) является одним из важных факторов, регулирующих сосудистый кровоток. Несмотря на общие принципы их регуляции, сосуды разной органной и иерархической принадлежности имеют свои особенности регуляции. Существует большое количество исследований, в которых при рассмотрении реакций резистивного сосуда на разные воздействия используется модель тонкостенного сосуда [1–8]. Другой подход состоит в описании стенки в рамках теории оболочек [9, 10]. Однако морфологические данные [11] свидетельствуют о том, что рассматриваемые сосуды не являются тонкостенными. Современные модели, описывающие напряжения в толстостенном сосуде [12–14], используют данные экспериментов на крупных сосудах. Для малых артериальных сосудов такие описания отсутствуют. Цель работы состояла в получении соотношений, описывающих зависимость напряжений в стенке резистивного сосуда от основных определяющих параметров, и в исследовании влияния сократительной способности гладкомышечных клеток на напряжения в стенке резистивного сосуда.

## 2. Основная часть

### 2.1. Постановка задачи

Рассматривается осесимметричная задача для сосуда, форма которого слабо отличается от цилиндрической. Полагается, что деформации в осевом направлении отсутствуют. Перемещения стенки описываются тензором деформаций Грина  $\varepsilon_{ii} = \frac{1}{2}(\lambda_{ii}^2 - 1)$ . В данной постановке отличны от нуля две компоненты тензора деформаций: окружная ( $i = \theta$ ) и радиальная ( $i = r$ ). Соответствующие удлинения имеют вид:

$$\lambda_{\theta} \equiv \lambda_{\theta\theta} = \frac{r}{r_0}, \quad \lambda_r \equiv \lambda_{rr} = \frac{\partial r}{\partial r_0}, \quad (1)$$

где  $r$  – текущая радиальная координата,  $r_0$  – та же координата в ненагруженном неактивированном состоянии (остаточные напряжения не рассматриваются). Удлинение в продольном направлении  $\lambda_{zz} = 1$ , отсюда  $\varepsilon_{zz} = 0$ . Напряжения ( $\sigma_i$ ) представляются в следующем виде:

$$\sigma_r = q + \lambda_r^2 \frac{\partial W}{\partial \varepsilon_{rr}}, \quad \sigma_{\theta} = q + \lambda_{\theta}^2 \frac{\partial W}{\partial \varepsilon_{\theta\theta}} + N_{\theta}, \quad \sigma_z = q. \quad (2)$$

Здесь  $q$  – гидростатическое давление в стенке,  $W$  – функция удельной энергии деформации,  $N_{\theta}$  – активное напряжение. Поскольку в резистивных

сосудах гладкомышечные клетки ориентированы преимущественно в окружном направлении, активное напряжение направлено вдоль единичного вектора  $e_{\theta}$ . Следуя [15], функция удельной энергии деформации задается в виде  $W = \frac{A}{2} \exp(a\varepsilon_{\theta\theta}^2 + b\varepsilon_{rr}^2)$ ,

где  $A$ ,  $a$  и  $b$  – константы. Из оценок данных, полученных в [16], следует, что  $\varepsilon_{rr}$  мало по сравнению с  $\varepsilon_{\theta\theta}$ , что позволило исключить  $\varepsilon_{rr}$  из числа аргументов:  $W = \frac{A}{2} \exp(a\varepsilon_{\theta\theta}^2)$ . В результате первое равенство в (2) запишется как  $\sigma_r \equiv q$ .

Активноенапряжение представлено в виде произведения двух функций:

$$N_{\theta} = S_{sm} N(C_m) f(r_0 \lambda_{\theta}).$$

Множитель  $S_{sm}$  – доля площади поперечного сечения стенки сосуда, занимаемая гладкими мышцами,  $C_m$  – концентрация активатора, а именно, свободных ионов кальция в цитоплазме гладкомышечных клеток. При отсутствии блокировки кальциевых каналов  $C_m$  является функцией мембранного потенциала ( $V$ ) гладкомышечных клеток, который в данном случае зависит от трансмурального давления.

Уравнение равновесия и условие несжимаемости для материала стенки имеют вид:

$$\frac{\partial q}{\partial r} + \frac{q - \sigma_{\theta}}{r} = 0, \quad \lambda_r \lambda_{\theta} = 1. \quad (3)$$

Граничные условия:

$$\sigma_r = -p \text{ при } r_0 = r_{0i}, \quad \sigma_r = 0 \text{ при } r_0 = r_{0i} + h_0. \quad (4)$$

Здесь  $r_{0i}$  и  $h_0$  – внутренний радиус и толщина стенки ненагруженного пассивного сосуда,  $p$  – трансмуральное давление.

### 2.2. Метод решения

Функциональные соотношения и необходимые коэффициенты определялись из данных работы [16], авторы которой регистрировали радиус,  $C_m$  и мембранный потенциал гладкомышечных клеток активированных и пассивных сегментов церебральных сосудов крыс при варьировании трансмурального давления.

Из (1) и (3) следует равенство

$$r^2 = r_0^2 + C. \quad (5)$$

Здесь  $C$  – константа, подлежащая определению.

Решение уравнения равновесия для пассивного сосуда имеет вид:

$$\sigma_r = \sigma_z \equiv q = \frac{A\sqrt{a_1}\pi}{4} \left( \operatorname{erfi} \left( \frac{C_{pas}\sqrt{a_1}}{2} \frac{1}{(r_{0i} + h_0)^2} \right) - \operatorname{erfi} \left( \frac{C_{pas}\sqrt{a_1}}{2r_0^2} \right) \right) \quad (6)$$

Коэффициенты  $A$  и  $a_1$ , определяются из (6) и граничного условия (4) при  $r_0 = r_{0i}$  минимизацией суммы квадратов отклонений правой части равенства (6) от  $-p$  при соответствующих экспериментальных значениях  $p$  и  $C_{pas}$ .

Зависимости  $C_m(V)$ ,  $V(p)$  находятся аппроксимацией данных той же работы. Функциональное соотношение  $f(r_0\lambda_0)$  получено из данных исследования [17]. При известной функции  $f(r_0\lambda_0)$  решение уравнения равновесия для активного сосуда записывается в виде

$$q = \frac{A\sqrt{a_1}\pi}{4} \left( \operatorname{erfi} \left( \frac{C\sqrt{a_1}}{2} \frac{1}{(r_{0i} + h_0)^2} \right) - \operatorname{erfi} \left( \frac{C\sqrt{a_1}}{2} \frac{1}{r_0^2} \right) \right) + \frac{1}{2} S_{sm} \sqrt{\pi} N(C_m) \frac{m_1 m_3}{m_2} \left( \operatorname{erf} \left( m_2 \frac{\sqrt{r_0^2 + C}}{m_3} - \frac{1}{m_3} \right) - \operatorname{erf} \left( m_2 \frac{\sqrt{(r_{0i} + h_0)^2 + C}}{m_3} - \frac{1}{m_3} \right) \right). \quad (7)$$

Здесь  $m_i$  – константы, входящие в функциональную зависимость  $f(r_0\lambda_0)$ . Из (7) и (4) для каждого из задававшихся в [16] значений давления  $p_j$  и соответствующих экспериментальных значений  $C_j$  вычислялось значение  $N_j(C_m)$ . После этого производилась аппроксимация зависимости значений  $N_j(C_m)$  от соответствующих измеренных значений  $C_{m_j}$ . Подстановка полученного соотношения в (7) и использование граничных условий позволяют определить значение  $C$  для активного сосуда при любом заданном  $p$ . Теперь из (7) можно вычислить радиальное и продольное напряжения. Окружное напряжение записывается следующим соотношением:

$$\sigma_\theta = q + \frac{Aa_1}{2} \lambda_0^2 (\lambda_0^2 - 1) \exp \left( \frac{1}{4} a_1 (\lambda_0^2 - 1)^2 \right) + S_{sm} f(r_0\lambda_0) N(C_m).$$

### 2.3. Результаты и их обсуждение

Как следует из расчетов, активация гладкомышечных клеток приводит к значительному снижению окружного напряжения в стенке сосуда. Кроме того, меняется характер распределения окружного напряжения: градиент напряжения меняет знак с отрицательного на положительный, максимальное напряжение достигается на внешней стороне сосудистой стенки. В то же время отношение модуля радиального напряжения к окружному напряжению существенно возрастает. Доля пассивной компоненты напряжений весьма мала, определяющим является напряжение, обусловленное активацией (рис. 1).

Состояние миогенного тонуса влияет на величину составляющих напряжения, в то же время

характер распределения напряжений остается неизменным. При относительно малых давлениях, когда миогенная реакция практически отсутствует, вклад активного напряжения невелик. При давлениях, соответствующих развитой миогенной реакции, величина активной компоненты напряжения существенно возрастает, тогда как доля пассивной снижается. Активация гладкомышечных клеток уменьшает окружные растяжения и приводит к более однородному их распределению.

Сопоставление экспериментально полученной и расчетной зависимостей диаметра сосуда от трансмурального давления свидетельствует об адекватности представленной модели (рис. 2).

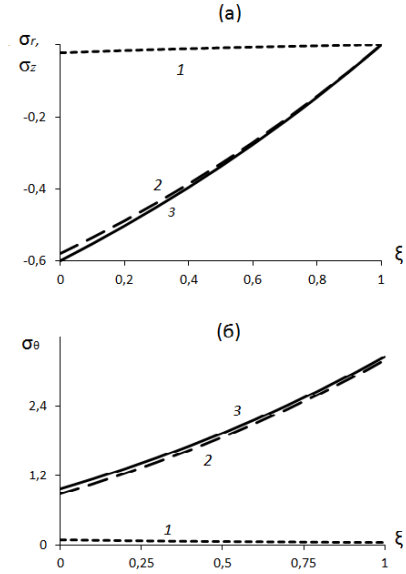


Рис. 1. Распределение напряжений в стенке сосуда: 1, 2 – пассивная и активная компоненты, 3 – суммарное напряжение.  $P = 60$  мм рт. ст. Напряжение указано в нормализованных величинах,  $\xi = (r_0 - r_{0i})/h_0$ .

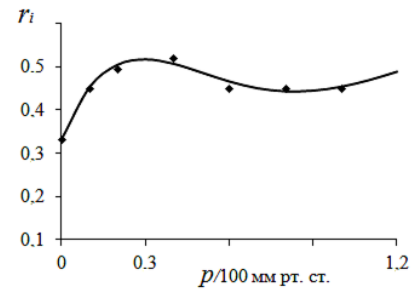


Рис. 2. Зависимость нормированных значений внутреннего радиуса от трансмурального давления. Значки – экспериментальные данные [16], сплошная линия – результат вычислений.

Описанная осесимметричная модель позволила получить из экспериментальных данных функциональную зависимость окружного напряжения от параметра активации, концентрации кальция в гладкомышечных клетках. В предлагавшихся ранее работах [13, 14] значение

этого параметра полагалось фиксированным вне связи его с трансмуральным давлением.

Как уже указывалось, реактивность стенки зависит от расположения и типа конкретного сосуда. К сожалению, нам не удалось обнаружить публикаций, анализирующих распределение напряжений в мелких артериях.

Полученные нами выводы о характере распределения напряжений в стенке резистивного сосуда качественно совпадают с результатами расчетов, проводившихся для крупных артерий с использованием более сложной трехмерной двухслойной модели стенки сосуда [14]. Учет данных о свойствах и ориентации отдельных клеток и волокон в двух слоях стенки коронарной артерии привел к заключению, что радиальный градиент окружного напряжения в активном сосуде может быть как положительным, так и отрицательным [13]. Отсутствие соответствующего экспериментального материала для резистивных сосудов пока не позволяет сделать аналогичный анализ для более мелких артерий.

### 3. Заключение

С помощью представленной модели получены зависимость окружного напряжения от концентрации кальция в цитоплазме гладкомышечных клеток сосудистой стенки распределение напряжений в стенке резистивного церебрального сосуда. Показано, что сократительная активность гладкомышечных клеток в сосудистой стенке значительно снижает величину окружного напряжения и способствует более однородному распределению соответствующих растяжений. В результате активации гладкомышечных клеток изменяется характер распределения окружного напряжения, а именно, знак его радиального градиента меняется на противоположный. В результате сокращений гладких мышц существенно увеличивается модуль отношения радиального и окружного напряжений.

### 4. Источники финансирования

Работа выполнена при финансовой поддержке программы фундаментальных научных исследований государственных академий на 2013–2020 годы (ГПИ-14, раздел 64) и программы президиума РАНПИ.43 (проект № 0134-2018-0002).

### 5. Список литературы

1. Ursino M., Lodi C.A. Interaction among autoregulation, CO<sub>2</sub> reactivity, and intracranial pressure: a mathematical model. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 1998. V. 274. № 5. P. H1715–H1728.
2. Banaji M., Tachtsidis L., Delpy D., Baigent S.A. physiological model of cerebral blood flow control *Math. Biosci.* 2005. V. 194. № 2. P. 125–173. doi: [10.1016/j.mbs.2004.10.005](https://doi.org/10.1016/j.mbs.2004.10.005).

3. Payne S.J. A model of the interaction between autoregulation and neural activation in the brain. *Math. Biosci.* 2006. V. 204. № 2. P. 260–281.
4. Carlson B.E., Arciero J.C., Secomb T.W. Theoretical model of blood flow autoregulation: roles of myogenic, shear-dependent, and metabolic responses. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2008. V. 295. № 4. P. H1572–H1579. doi: [10.1152/ajpheart.00262.2008](https://doi.org/10.1152/ajpheart.00262.2008).
5. Pries A.R., Secomb T.W. Modeling structural adaptation of microcirculation. *Microcirculation.* 2008. V. 15. № 8. P. 753–764. doi: [10.1080/10739680802229076](https://doi.org/10.1080/10739680802229076).
6. Moroz T., Banaji M., Tisdall M., Cooper C.E., Elwell C.E., Tachtsidis I. Development of a model to aid NIRS data interpretation: results from a hypercapnia study in healthy adults. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2012. V. 737. P. 293–300. doi: [10.1007/978-1-4614-1566-4\\_43](https://doi.org/10.1007/978-1-4614-1566-4_43).
7. Van Bavel E., Tuna B.G. Integrative modeling of small artery structure and function uncovers critical parameters for diameter regulation. *PLoS ONE.* 2014. V. 9. № 1. P. e86901. doi: [10.1371/journal.pone.0086901](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0086901).
8. Шадрин Н.Х. О роли реакции на изменение скорости течения в регуляции сосудистого радиуса и кровотока. *Изв. РАН. МЖГ.* 2016. № 3. С. 79–88. doi: [10.7868/S0568528116030129](https://doi.org/10.7868/S0568528116030129).
9. Chen H., Luo T., Zhao X., Lu X., Huo Y., Kassab G.S. Microstructural Constitutive Model of Active Coronary Media. *Biomaterials.* 2013. V. 34. № 31. P. 7575–7583. doi: [10.1016/j.biomaterials.2013.06.035](https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2013.06.035).
10. Le V.P., Cheng J.K., Kim J., Staiculescu M.C., Ficker S.W., Sheth S.C., Bhayani S.A., Mecham R.P., Yanagisawa H., Wagenseil J.E. Mechanical factors direct mouse aortic remodelling during early maturation. *J. R. Soc. Interface.* 2015. V. 12. № 104. doi: [10.1098/rsif.2014.1350](https://doi.org/10.1098/rsif.2014.1350).
11. Baumbach G.L., Walmsley J.G., Hart M.N. Composition and mechanics of cerebral arterioles in hypertensive rats. *Amer. J. Pathol.* 1988. V. 133. № 3. P. 464–471.
12. Zhou B., Rachev A., Shazly T. The Biaxial Active Mechanical properties of the porcine primary renal artery. *J. Mech. Behav. Biomed. Mater.* 2015. V. 48. № 28. doi: [10.1016/j.jmbbm.2015.04.004](https://doi.org/10.1016/j.jmbbm.2015.04.004).
13. Chen H., Kassab G.S. Microstructure-based constitutive model of coronary artery with active smooth muscle contraction. *Scientific Reports.* 2017. V. 7. № 1. P. 9339. doi: [10.1038/s41598-017](https://doi.org/10.1038/s41598-017-017).
14. Lu Y., Wu H., Li J., Cong Y., Ma J., Kassab G.S., Huo Y., Tan W., Huo Y. Passive and active triaxial wall mechanics in a two-layer model of porcine Coronary Artery. *Scientific Reports.* 2017. V. 7. № 1. P. 13911. doi: [10.1038/s41598-017-14276-1](https://doi.org/10.1038/s41598-017-14276-1).
15. Fung Y. *Biomechanics.* New York, Heidelberg, Berlin: Springer-Verlag, 1981. 433 p.

16. Knot H.J., Nelson M.T. Regulation of arterial diameter and wall  $[Ca^{2+}]$  in cerebral arteries of rat by membrane potential and intravascular pressure. *J. Physiology*. 1998. V. 508. № 1. P. 199–209.
17. Hogestätt E.D., Andersson K.-E., Edvinsson L. Mechanical properties of rat cerebral arteries as studied by a sensitive device for recording of mechanical activity in isolated small blood vessels. *Acta Physiol. Scand.* 1983. V. 117. P. 49–61.