

Министерство образования и науки Российской Федерации
Федеральное государственное автономное учреждение
высшего образования
«Казанский (Приволжский) федеральный университет»

ИНСТИТУТ ФИЗИКИ
КАФЕДРА МЕДИЦИНСКОЙ ФИЗИКИ

Направление: 03.03.02 – Физика

ВЫПУСКНАЯ КВАЛИФИКАЦИОННАЯ РАБОТА
(бакалаврская работа)

СИГНАЛЬНАЯ СИСТЕМА, УПРАВЛЯЮЩАЯ ПАРАМЕТРАМИ
СТЕНОК СОСУДА

Работа завершена:

Студент гр. 06-404
«15» июня 2018г.

(Н.В. Тележников)

Работа допущена к защите:

Научный руководитель:
д.ф.-м.н., профессор каф. мед. физики
«15» июня 2018г.

(Н.В. Котов)

Заведующий кафедрой
д.х.н., профессор
«15» июня 2018г.

(А.В. Аганов)

Казань – 2018

Министерство образования и науки Российской Федерации
Федеральное государственное автономное учреждение
высшего образования
«Казанский (Приволжский) федеральный университет»

ИНСТИТУТ ФИЗИКИ
КАФЕДРА МЕДИЦИНСКОЙ ФИЗИКИ

Направление: 03.03.02 – Физика

ВЫПУСКНАЯ КВАЛИФИКАЦИОННАЯ РАБОТА
(бакалаврская работа)

СИГНАЛЬНАЯ СИСТЕМА, УПРАВЛЯЮЩАЯ ПАРАМЕТРАМИ
СТЕНОК СОСУДА

Работа завершена:

Студент гр. 06-404
«__»_____2018г. (Н.В. Тележников)

Работа допущена к защите:

Научный руководитель:
д.ф.-м.н., профессор каф. мед. физики
«__»_____2018г. (Н.В. Котов)

Заведующий кафедрой
д.х.н., профессор
«__»_____2018г. (А.В. Аганов)

Казань – 2018

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	5
1.1 Кровеносная система	5
1.1.1 Функции сосудистой системы	5
1.1.2 Классификация сосудов	6
1.1.3 Сопротивление в кровеносной системе.....	7
1.1.4 Распределение общего объема крови и среднего наполнения давления	8
1.1.5 Кровоток в артериях	8
1.1.6 Скорость кровотока	10
1.1.7 Давление в артериальном отделе	10
1.1.8 Распространение пульсовой волны.....	11
1.1.9 Релаксация напряжения.....	13
1.2 АТЕРОСКЛЕРОЗ	14
1.2.1 Общие факты	14
1.2.2 Холестерин	16
1.2.3 Липопротеины	17
1.2.4 Патогенез атеросклероза	20
1.2.5 Липидные полосы.....	21
2 ПРАКТИЧЕСКАЯ ЧАСТЬ	23
2.1 Расчет зависимости толщины стенки сосуда от давления, производимого на стенку.....	23
2.2 Системный анализ артериальных сосудов	27
2.3 Эксперимент на математической модели.....	34

2.4 Зависимость эластичности стенки сосуда от кальциевых волн в эндотелиальных клетках	45
ВЫВОДЫ.....	54
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	55

ВВЕДЕНИЕ

Атеросклероз – заболевание мышечно-эластических и эластических кровеносных сосудов (средние и крупные артерии), основывается на липидных отложениях в интима сосуда, с дальнейшим формированием атеросклеротической [1].

Атеросклероз – заболеваний, которое занимает одно из лидирующих мест по смертности населения. Данная патология встречается у 100% людей, но стадия развития зависит от возраста, физической активности, психосоциального напряжения и многих других факторов [2].

На данный момент по патогенезу заболевания известно, что отложение атеросклеротических бляшек связано с дисфункцией интимы, но основание возникновения нарушения остается неизвестным.

Цель нашей работы заключается в обнаружении причин сбоя работы сигнальной системы, управляющей параметрами стенок сосуда с последующим образованием липидных полосок.

Для достижения цели данной работы были поставлены следующие задачи:

- ознакомление с устройством сердечно-сосудистой системы;
- изучение патогенеза и этиологии атеросклероза;
- составление схемы сигнальной системы, которая управляет параметрами стенок сосудов, на основе данных, представленных в литературе;
- построение математической модели системы, управляющей параметрами стенок сосудов;
- проведение анализа причин сбоя работы сигнальной системы, управляющей параметрами стенок сосуда на построенной математической модели.

1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Кровеносная система

1.1.1 Функции сосудистой системы

Сердечно-сосудистая система (далее ССС) включает в себя следующие органы: сердце, кровеносные и лимфатические сосуды. Основная их задача - обеспечивать организм питательными и биологическими веществами, газами и продуктами метаболизма [3].

Есть два последовательно соединенных отдела ССС (рисунок 1.1.1):

1. Большой круг кровообращения (системный), для него насосом служит левое сердце (далее БКК);
2. Малый круг кровообращения (легочный), движение в нем обеспечивает правое сердце (далее МКК) [4].

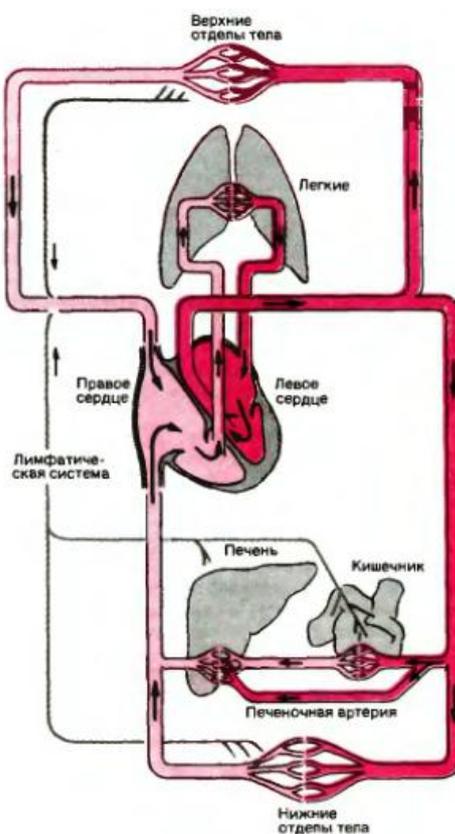


Рисунок 1.1.1. – Схема сердечно-сосудистой системы. Сосуды, содержащие насыщенные кислородом кровь, закрашены красным, а сосуды, содержащие частично дезоксигенированную кровь, – розовым. Лимфатическая система, обеспечивающая дренажную функцию, показана серым

1.1.2 Классификация сосудов

Сосуды можно классифицировать следующим образом: артерии, вены, капилляры, артериолы, венулы и артериоловеноулярные анастомы. Артерии и вены взаимодействуют друг с другом с помощью микроциркуляторного русла.

По артериям насыщенная кислородом кровь течет к органам, за исключением легочной артерии, - она несет венозную кровь. От органов частично дезоксигенированная кровь возвращается по венам к сердцу, за исключением легочных вен, там она насыщена кислородом. Капилляры соединяют артериальную часть кровеносной системы с венозной, кроме чудесных сетей, там капилляры находятся между двумя одноименными сосудами. Вены и артерии имеют три оболочки: внутренняя, средняя и наружная. У каждого типа сосудов эти слои отличаются по функционалу, составу и форме [3].

Типы кровеносных сосудов (по функционалу):

- 1) сосуды эластического типа;
- 2) резистивные сосуды;
- 3) емкостные сосуды;
- 4) обменные сосуды;
- 5) сосуды-сфинктеры;
- 6) шунтирующие сосуды.

Рассмотрим эластические сосуды (амортизирующие), к ним относятся крупные артерии, такие как аорта, легочная артерия. Они содержат большое количество эластичных волокон, которые создают windkessel-эффект. Его главная функция в сглаживании пульсовых волн.

Резистивные сосуд, к ним относятся артериолы, капилляры и венулы. Их главное отличие от других типов заключается в том, что они имеют хорошо развитую гладкомышечную мускулатуру, благодаря которой, можно регулировать диаметр поперечного сечения сосуда.

Емкостные сосуды выполняют функцию резервуара крови, к ним в первую очередь можно отнести вены. Они имеют хорошую растяжимость, благодаря которой вмещают большое количество крови.

Обменные сосуды. К ним относят капилляры и венулы. Именно там проходят процессы диффузии и фильтрации. Диаметр объемных сосудов зависит от давления в предшествующих областях.

Сосуды-сфинктеры выполняют роль регулятора количества работающих капилляров, что ведет к изменению функционирующей площади поверхности обменных сосудов рисунок 1.1.2.

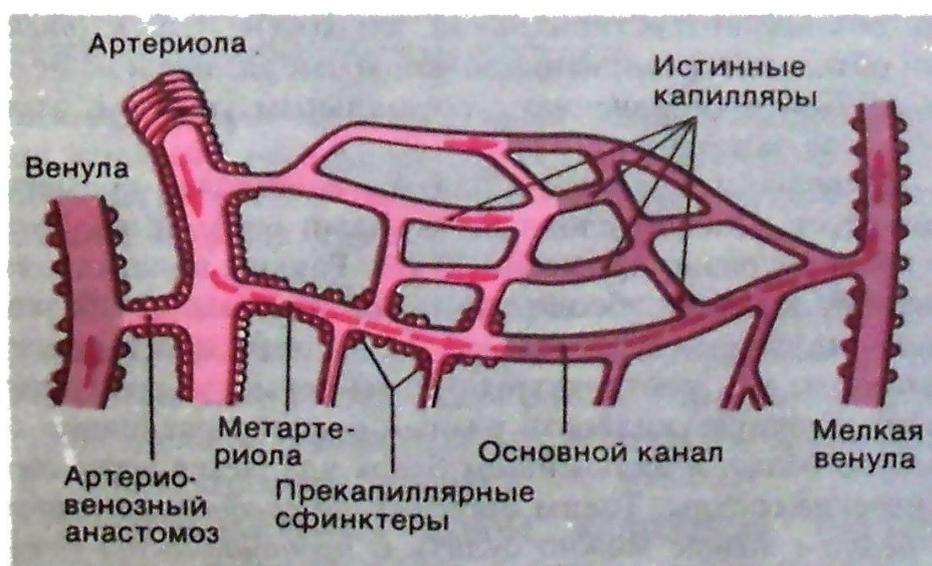


Рисунок 1.1.2. – Микроциркуляторное русло.

1.1.3 Сопротивление в кровеносной системе

Около 19 % общего сосудистого сопротивления приходится на аорту и большие артерии. Доля, которая приходится на конечные артерии и артериолы, составляет около 50% этого сопротивления. Около 25% приходится на капилляры. В венозном отделе самое большое сопротивление в венулах- 4%, на остальные сосуды приходится около 3%.

Общее периферическое сопротивление (далее ОПС) – это сумма всех сопротивлений во всех сосудах БКК. Для расчета нужно взять среднее давление (в Па) и поделить на общую объемную скорость (в мл/с). Это даст нам

возможность рассчитывать давление через ОПС и общую объемную скорость крови.

Благодаря изменению сопротивления сосудистых систем, можно регулировать долю поступающей крови в тот или иной орган (Таблица 1).

Таблица 1 – Сопротивление (R) и кровотоков (в процентах от общего сердечного выброса, % СВ) в сосудах различных органов человека

	% СВ	\dot{V} , мл/мин	\dot{V} , мл/с	R, Па·мл ⁻¹ ·с
Головной мозг	13	750	13	1025
Коронарные сосуды	4	250	4	3330
Мышцы	21	1200	20	670
Чревная область	24	1400	23	580
Печки	19	1110	18	740
Кожа	9	500	8	1670
Прочие органы	10	600	10	1330
Системное кровообращение	100	~ 5800	~ 96	~ 140
Легочное кровообращение	100	~ 5800	~ 96	~ 11

1.1.4 Распределение общего объема крови и среднего наполнения давления

В соответствии с таблицей 2, во взрослом возрасте у человека примерно 85% всей крови находится в БКК, около 9% в МКК и примерно 6% в сердце.

За время каждого сокращения сердца кровь переходит из артериального отдела в венозный. В зависимости от эластичности и емкости меняется давление в сосудах (рисунок 1.1.3).

1.1.5 Кровоток в артериях

Пульсовая волна берет свое начало из левого желудочка, после чего поступает в восходящую аорту (период изгнания). В это время скорость крови изменяется так: сначала, сразу после открытия аортальных клапанов, она быстро растет и достигает до максимума; в конце скорость падает до нуля (рисунок 1.1.4). Во время периода расслабления наблюдается кратковременный отток крови в левый желудочек. Во время диастолы кровь в аорте неподвижна.

Таблица 2 – Распределение крови в кровеносной системе человека

Отдел сердечно-сосудистой системы	Объем		
	мл	%	общий %
Сердце (в диастоле)	360	7,2	7,7
Легочное кровообращение			
Артерии	130	2,6	8,8
Капилляры	110	2,2	
Вены	200	4,0	
Системное кровообращение			
Аорта и крупные артерии	300	6,0	14
Мелкие артерии	400	8,0	
Капилляры	300	6,0	64
Мелкие вены	2300	46,0	
Крупные вены	900	18,0	
	5000		100,0

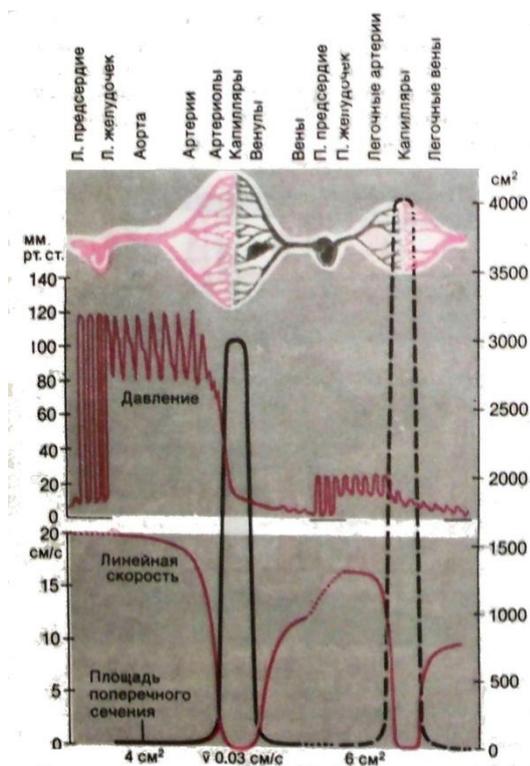


Рисунок 1.1.3. – Давление, площадь поперечного сечения сосудов и средняя линейная скорость крови в отделах кровеносной системы

Чем дальше от сердца, тем амплитуда пульсовой волны ниже, а амплитуда давления выше (рисунок 1.1.4).

1.1.6 Скорость кровотока

Поскольку кровоток, особенно в аорте и крупных артериях, носит пульсирующий характер, средняя скорость тока крови в этих сосудах значительно ниже, чем скорость во время систолы.

При выбросе сердца объемной скорости, равной 95 мл/с, средняя скорость в аорте достигает от 21 до 18 см/с (в среднем примерно 19 см/с) при диаметре 24-26 мм (см. рисунок 1.1.3 и таблицу 3). Если мы увеличим объемную скорость выброса, то линейная скорость может возрасти до 100 см/с.

Свой минимум скорость крови достигает в капиллярах, там она около 0.03 см/с (см. рисунок 1.1.4 и таблицу 3). Тогда время, через которое кровь пройдет через один капилляр длиной 800 мкм, около 3 с.

Таблица 3 – Характеристики кровотока в зависимости от локации в кровеносной системе

Сосуд	Давление, мм рт. ст.	Объем, см ³	Скорость кровотока, см · с ⁻¹	Сопротивление, дин · с · см ⁻⁵
Аорта	100–120	30	50	64
Магистральные артерии	100–120	60	13	$3,9 \cdot 10^3$
Ветвящиеся артерии	80–90	50	8	$1,6 \cdot 10^5$
Терминальные артерии	80–90	25	6	$1,2 \cdot 10^5$
Артериолы	40–60	25	0,3	$2 \cdot 10^{10}$
Капилляры	15–25	60	0,07	$3,9 \cdot 10^{11}$
Венулы	12–18	110	0,07	$4 \cdot 10^9$
Терминальные вены	10–12	130	1,3	$3,2 \cdot 10^3$
Ветвящиеся вены	5–8	270	1,5	$0,5 \cdot 10^4$
Венозные коллекторы	3–5	220	3,6	250
Полые вены	1–3	100	33	26

1.1.7 Давление в артериальном отделе

Систолическим артериальным давлением называется максимальное значение давления во время систолы, а диастолическое давление – это минимальная величина давления во время диастолы (рисунок 1.1.5). Амплитуда колебания давления именуется пульсовым давлением. Среднее артериальное давление – это давление, усреднённое по времени сердечного цикла. Его можно найти путём интегрирования по времени пульсового колебания давления по времени сердечного цикла.

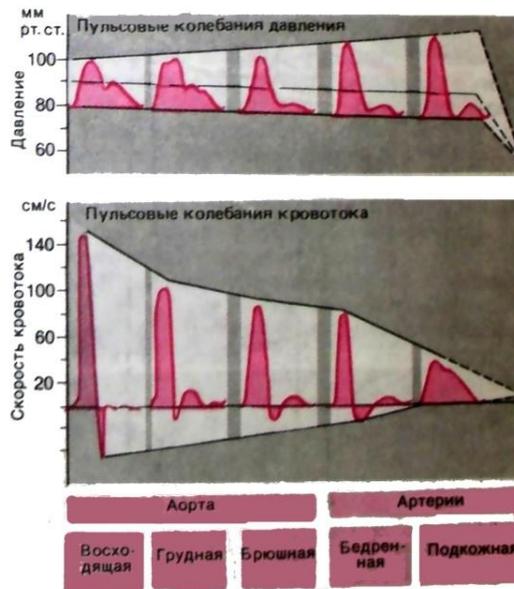


Рисунок 1.1.4. – Скорость кровотока и давления в разных частях тела

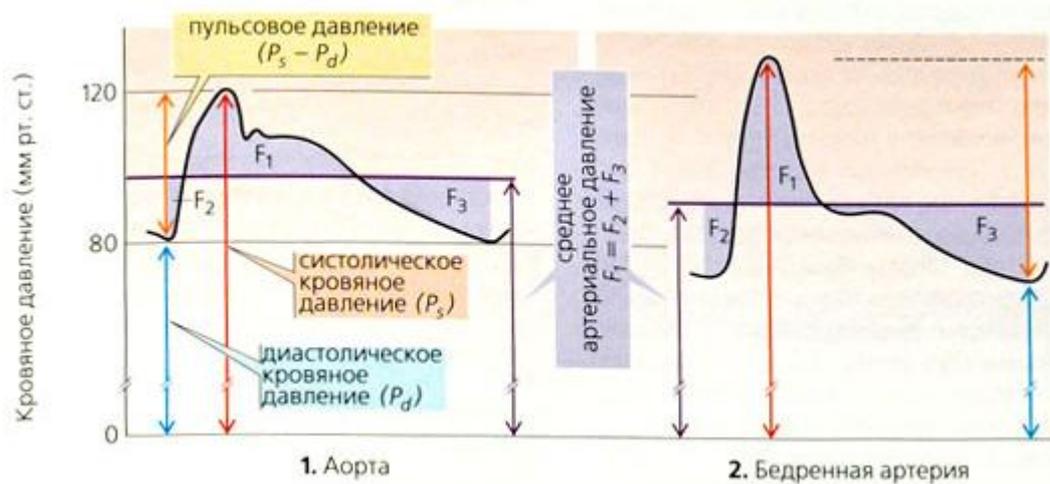


Рисунок 1.1.5. – Систолическое давление (P_c), диастолическое давление (P_d) и среднее давление (P_{cp}) в аорте (левая сфигмограмма) и в периферических артериях (правая сфигмограмма)

1.1.8 Распространение пульсовой волны

В кровеносной системе кровь распространяется в виде пульсовых волн (рисунок 1.1.6).

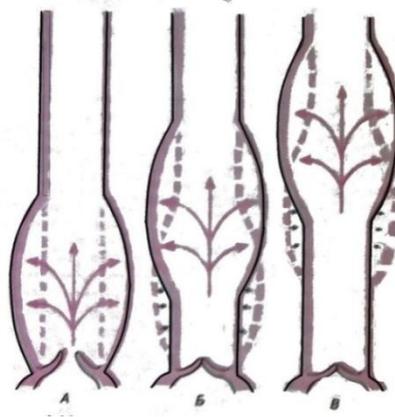


Рисунок 1.1.6. – Механизм распространения пульсовой волны

Формы образования пульсовых волн давления зависят прямым образом из следующих основных механизмов:

1. Затухание волн;
2. Отражение волн;
3. Зависимость скорости пульсовых волн от частоты.

Отражение волны возникает из-за участков с высоким импедансом (волновым сопротивлением). Оно равно отношению пульсового давления к пульсовому объёму.

Отражения пульсовых волн в артериальном русле возникает в местах ветвлений сосудов и низкой эластичности стенок, т.е. максимальное отражение происходит от предкапиллярных сосудов.

Если мы будем учитывать потерю энергии из-за трения, то получается, что отраженная волна составляет около 35 % от первичных волн. После многократного отражения от периферических сосудов и аортального клапана, волна сильно ослабевает.

Есть большой ряд факторов, который влияет на затухание пульсовой волны. Так волны с высокой частотой затухают быстрее, чем с низкой. В качестве примера, можно привести достаточно быстрое исчезновение инцизуры пульсовой волны в нижних отделах брюшной аорты (рисунок 1.1.7). Рост систолического пика и скорости распространения пульсовой волны в периферии можно объяснить тем, что при большом давлении падает эластичность стенки сосуда (рисунок 1.1.3).

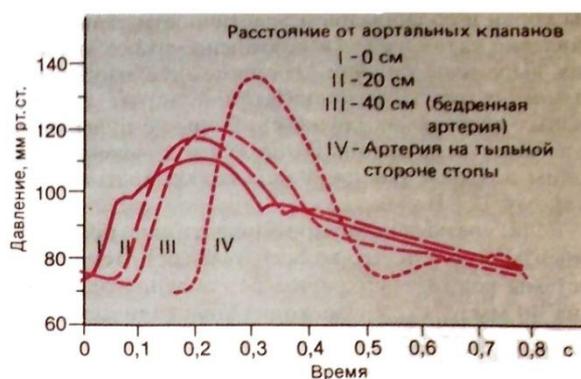


Рисунок 1.1.7. – Сфигмограммы в отделах артериального русла

1.1.9 Релаксация напряжения

Резкое увеличение объема влечет за собой быстрый рост давления, но после оно постепенно начинает уменьшаться при постоянном объеме. Через некоторый промежуток времени давление принимает значение чуть выше, чем до роста объема. Данное явление происходит из-за того, что после начального растяжения эластичных волокон гладкие мышцы приспособляются к увеличенному растяжению. Этот процесс именуют релаксацией напряжения. Внезапное понижение объема приводит к обратному процессу. Рост напряжения влечет за собой и увеличения давления внутри сосудов, данное явление именуют обратной релаксацией напряжения. С помощью рассмотренных двух процессов организм может регулировать заполнение сосудистой системы в зависимости от физиологических потребностей [3].

1.2 АТЕРОСКЛЕРОЗ

1.2.1 Общие факты

Атеросклероз – одно из самых распространенных хронических заболеваний артерий среднего и крупного калибра, характерным признаком которого является возникновения липидных скоплений в интима сосуда, с последующим образованием фиброзной бляшки, что приводит к уменьшению просвета артерии (рисунок 1.2.1).

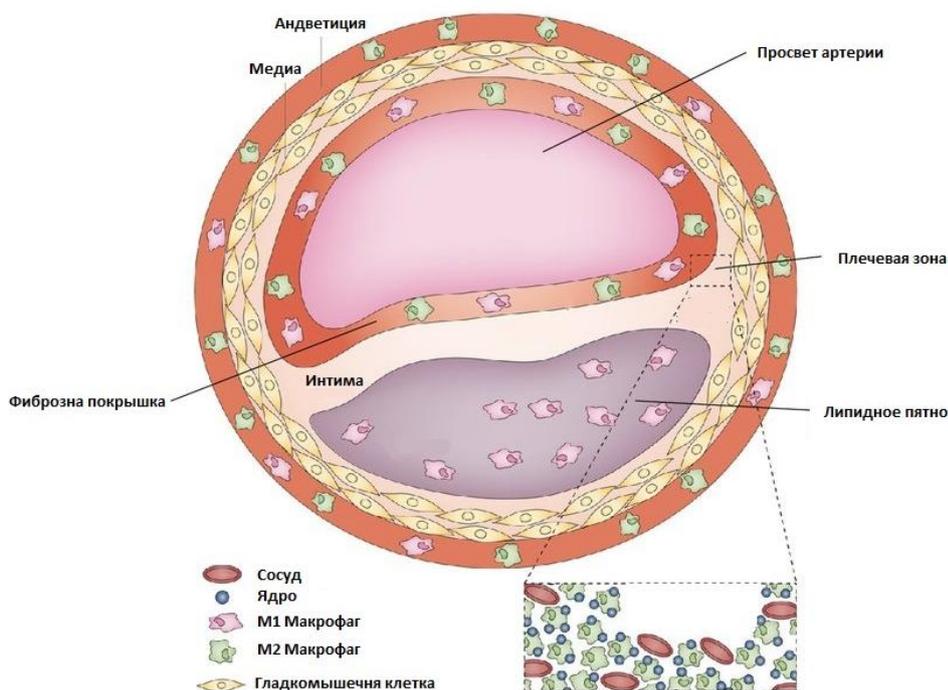


Рисунок 1.2.1. – Схема разреза стенки артерии, пораженной атеросклерозом [5]

В зависимости от проявления и места расположения атеросклероза, он является причиной следующих заболеваний:

1. Ишемическая болезнь сердца (коронарные артерии);
2. Цереброваскулярная болезнь (головной мозг);
3. Атеросклероз аорты;
4. Атеросклероз мезентериальных артерий (брюшная полость);
5. Атеросклероз периферических артерий (нижние конечности);
6. Атеросклероз почечной артерии.

Есть два главных фактора, определяющих возникновение атеросклеротических бляшек: повышенное артериальное давление и высокий уровень липидов в плазме крови.

Есть три варианта роста атеросклеротической бляшки, которые используются в клинике: обратный процесс, сохранение в течение долгого времени, прогрессия и формирование атеромы [6]. Н.Stay предлагает свою классификацию липидных пятен: устойчивые – медленный рост, и прогрессивные – быстрый рост атероматозной бляшки с уменьшением просвета сосуда [7]. В итоге, на месте уменьшения просвета происходит перекрытие сосуда тромбом (рисунок 1.2.2).

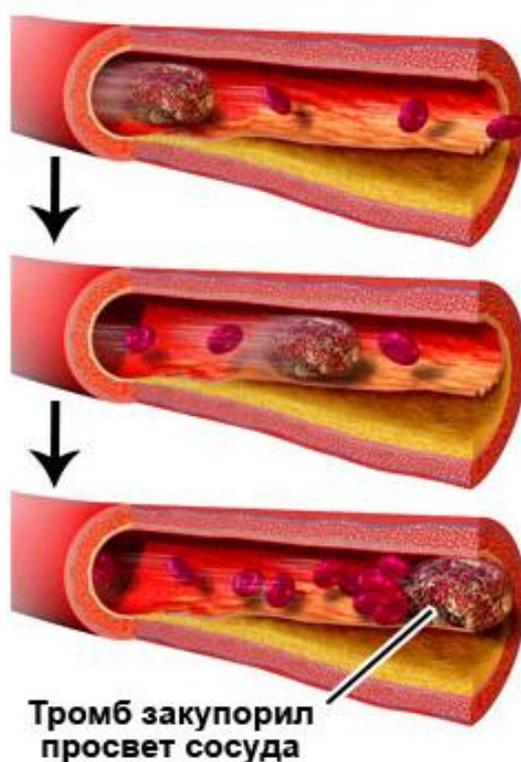


Рисунок 1.2.2. – Схема процесса тромбоэмболии[8]

Вначале появились две теории возникновения атеросклероза: теория К. Рокитанского – он считал, что причина в выпадении кровяного фибрина из-за ошибки гуморальной системы организма, и теория Р. Вирхова, которая основывалась на предположении нарушения питания интимы сосуда и ее набухания с последующей белковой и жировой дегенерацией. Позже Р. Вихерт впервые сформулировал положение об инфекционной теории. Почти в это же

время Р. Тома говорил, что главная причина - это потеря эластичности и мышечного тонуса стенок артерий. Позже Л. Ашофф выделял три стадии изменения эластичности стенки сосуда: появление эластических волокон, стабильный этап и рост соединительной ткани, а прикрепление к этим процессам «жировой дегенерации» объясняло появление атеросклеротических очагов. Дальнейшие биохимические исследования этих мест выявили в них холестерин и его эфиры, тем самым основным причинным фактором является содержание холестерина [6].

1.2.2 Холестерин

Холестерин ($C_{27}H_{46}O$) – это вещество принадлежит к классу спиртов и содержится в клеточных мембранах всех живых организмов. Его структура показана на рисунке 1.2.3. Холестерин выполняет важные функции в живом организме: дает стабильность клеточным мембранам в большом интервале температур, участвует в производстве половых гормонов, у млекопитающих выступает в качестве источника желчных кислот и т.д. [9].

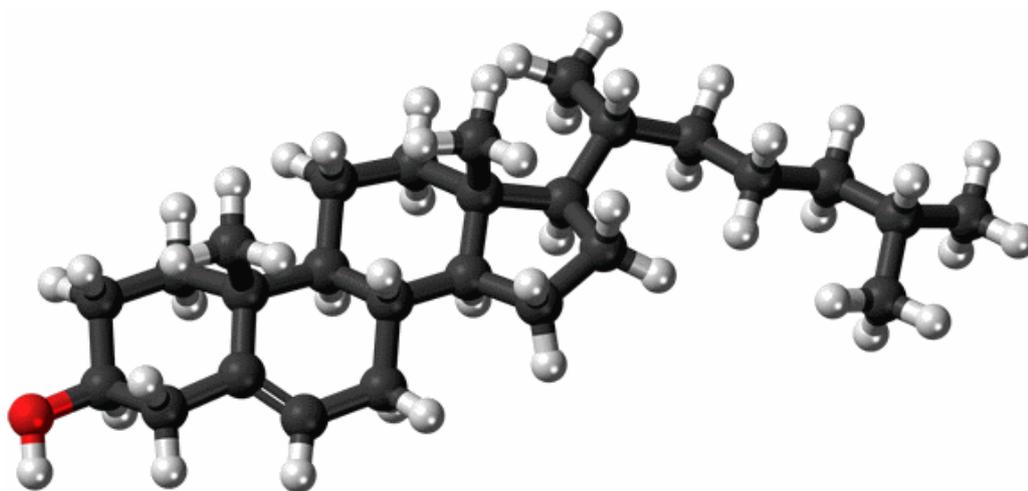


Рисунок 1.2.3. – Молекула холестерина [10]

Есть два варианта появления холестерина в организме:

1. Холестерин всасывается в кишечнике с пищей (0-500 мг/сутки);
2. Синтезируется в самом организме (500-1000 мг/сутки).

Из организма холестерин выводится через три канала: кожу, желчь, кал. В период лактации и беременности часть его откладывается в тканях. В норме должно поддерживаться равновесие холестерина в организме.

Транспорт холестерина в организме происходит с помощью специальных форм – липопротеинов (далее ЛП). Их наружный слой является гидрофильным и содержит апопротеиды и ядра, в которых находится триглицерид и гидрофобный холестерин. Также ЛП имеют электрический заряд. В итоге получаются микрокапсулы (липосомы), способные передвигаться по кровеносным сосудам и переносить в себе холестерин.

1.2.3 Липопротеины

ЛП это сложные белки, которые содержат в себе нейтральные и свободные жирные кислоты, фосфолипиды, холестерин (рисунок 1.2.4).

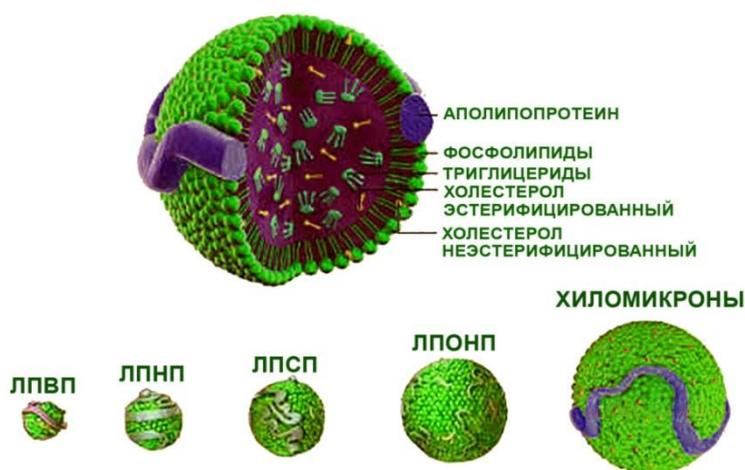


Рисунок 1.2.4. – Структура ЛП и их классификация [11]

Все липопротеины классифицируют следующим образом: свободные (растворимые в воде), структурные (нерастворимые в воде), содержащиеся в мембранах клеток и в миелиновой оболочке нервных волокон, а также в хлоропластах растений.

На данный момент больше всего изучены свободные липопротеины плазмы крови. У них есть своя классификация по плотностям: липопротеины высокой плотности, липопротеины очень низкой плотности, хиломикроны, липопротеины низкой плотности (таблица 4). С составом вы можете ознакомиться в таблице 5.

Таблица 4 – Классификация и характеристики липопротеинов человека [12]

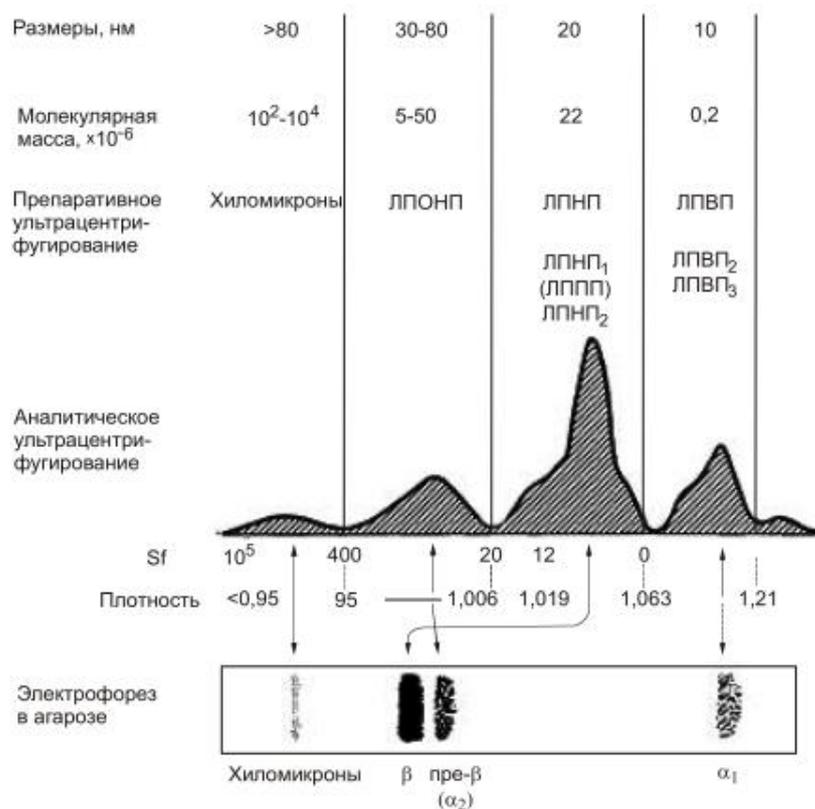


Таблица 5 – Состав ЛП плазмы человека, числа представляют собой процент от общей сухой массы ЛП

	Хиломикроны	ЛПОНП	ЛПНП	ЛПВП
Белок	2	8	21	50
Фосфолипиды	7	19	22	23
Свободный холестерин	2	7	8	4
Эфиры холестерина	5	13	37	18
Триглицериды	84	51	11	4
Неэтерифицированные жирные кислоты		2	1	1

Хиломикроны – самые крупные из липопротеинов (до 1000 нм), транспортируют липиды (в большей степени триглицериды, в меньшей степени ХС) поступающие с пищей из кишечника в печень и в периферические ткани. Дальше по уменьшению размера идут липопротеины очень низкой плотности (от 25 нм до 100 нм), выполняют функцию транспорта эндогенных триглицеридов из печени (рисунок 1.2.5). Является промежуточным продуктом.

Липопротеины низкой плотности – переносят из печени триглицериды, фосфолипиды, триглицеридов и эндогенный холестерин. Клетки печени

захватывают около 75 % ЛПНП за их период полу жизни, остальные питают другие органы. Для выхвата ХС из плазмы крови, используют специальные апобелки, а на поверхности клеток есть соответствующие им рецепторы (клетки-захватчицы). В ЛПНП содержится апо-В и составляет около 95% от общего белка. Более легкие группы ЛПНП вдобавок могут также содержать апо-Е и апо-С. Есть два пути метаболизма липопротеинов низкой плотности. Первый – с помощью апо-В/Е-рецепторов белок соединяется с клетками надпочечников и периферическими клетками печени. После проникновения в клетку освобождается свободный ХС. В норме таким путем проходит метаболизм около 75% ЛПНП. Существует ген рецептора ЛПНП, который взаимодействует с ХС и регулирует его содержание: при низком содержании ХС, происходит рост синтеза рецепторов к ЛПНП, при высоком – спад. Вторым путем метаболизма – окисление. ЛПНП, на которые слабо реагируют апо-В/Е-рецепторы, захватываются так называемыми сквенджерными (рецепторы макрофагов) и не подавляются при большом количестве ХС в клетке, что приводит к образованию пенистых клеток, которые переполнены эфирами ХС.

Последние входят в состав жировых пятен – предшественников атероматозных бляшек. За это их называют «плохими» липопротеинами. Наконец, липопротеины высокой плотности (ЛПВП). Их главная задача – возвращение ХС из периферических тканей в печень для последующего распада. Они имеют маленький размер, но при этом большую массу. Примерно 90% белка составляют апопротеины А типа, также имеются апо-С и апо-Е.

Таким образом, содержание ХС в стенках сосуда регулируется соотношением ЛПНП и ЛПВП. Из-за маленького размера ЛПВП легко проникают в стенку сосуда и также, не задерживаясь, покидают ее. За это их называют «хорошими» липопротеинами.

2. Стадия образования фиброзной бляшки. Фракции ХС и клетки крови начинают пропитывать липидные полосы, после чего в них прорастают мышечные клетки, появляется фиброзная бляшка. Приводит к уменьшению просвета сосуда, что в свою очередь влияет на нарушение кровотока.
3. Стадия образования осложненной бляшки. Разрыв фиброзной бляшки приводит к закупорке сосудов различных органов, что приводит к его поражению.
4. Стадия образования тромба. Белок-фибрин оседает на место разрыва клеток и образует тромб, который может являться причиной инсульта, инфаркта миокарда или гангрены нижних конечностей [6].

1.2.5 Липидные полосы

Давно возникла дискуссия по липидным пятнам (полосок) в интима артерий. Имеющиеся в настоящее время доводы за и против отнесения липоидоза к атеросклеротическим феноменам рассмотрены в работе А. М. Вихерт и В. С. Жданова (1976). Одним из главных аргументов в пользу невозможности в настоящее время ответить на вопрос, всегда ли следует считать липоидоз проявлением атеросклеротического процесса, авторы считают следующее: «Если “да”, то придется признать, что 100% детей обоего пола в возрасте 10-14 лет имеют начальные проявления атеросклероза в аорте и около 55% — в коронарных артериях. Следовательно, надо признать, что атеросклероз начинается уже в детском возрасте до 10 лет и все дети в настоящее время страдают нарушениями липидного обмена. Поскольку согласиться с этим трудно (т.е. ответ “нет”), выдвигается положение, что часть липоидных пятен подвергается обратному развитию и что липоидоз является физиологическим явлением...» [15]. Тут же возникает вопрос, какой физиологический смысл формирования липидных полосок в артериях?

Если считать, что артериальный сосуд пассивный элемент, то липидоз-это патология, а если же полагать, что артериальный сосуд активно работает, то липидные полосы - это резерв жира, который может быть использован для регенерации АТФ. Пока неизвестно считается ли это нормой или нет.

Сам факт существования липидных полосок в говорит о том, что в стенке сосуда есть система транспорта жиров из крови в интиму со своим особым управлением. Высокое содержание в крови липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) увеличивает риск развития АСБ. Но только риск. Пациенты с высоким содержанием ЛПНП могут не иметь АСБ.

Липидные полосы могут иметь продолговатую форму вдоль движения крови по сосудам (рисунок 1.2.6), а также форму в виде пятен (рисунок 1.2.7).

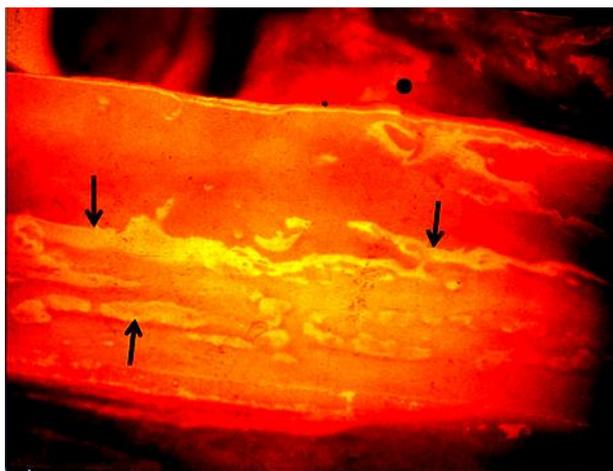


Рисунок 1.2.6. – Стрелками указаны липидные полосы в стенках артерий[16]



Рисунок 1.2.7. – На данной фотографии липидные отложения сформированы в виде небольших круглых пятен[16]

2 ПРАКТИЧЕСКАЯ ЧАСТЬ

2.1 Расчет зависимости толщины стенки сосуда от давления, производимого на стенку

При прохождении пульсовой волны по эластичным сосудам, меняется радиус стенки сосуда как внутренний, так и внешний. Тем самым меняется и толщина стенки артерии.

Рассмотрим изменение толщины стенки сосуда в зависимости от радиуса и давления, действующего на стенку сосуда (рисунок 2.1.1 и рисунок 2.1.2). Найдем объем и толщину стенки сосуда при диастолическом давлении

$$V_1 = \pi l(R'_1{}^2 - R_1^2), \quad (1)$$

$$h_1 = R'_1 - R_1, \quad (2)$$

где l – длина участка стенки сосуда, R'_1 – радиус внешней стенки сосуда, R_1 – радиус внутренней стенки сосуда.

Запишем объем и толщину стенки сосуда при систологическом давлении

$$V_2 = \pi l(R'_2{}^2 - R_2^2), \quad (3)$$

$$h_2 = R'_2 - R_2, \quad (4)$$

где l – длина участка стенки сосуда, R'_2 – радиус внешней стенки сосуда, R_2 – радиус внутренней стенки сосуда.

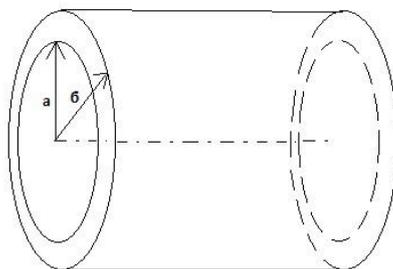


Рисунок 2.1.1. – Стенка сосуда при диастолическом давлении. Здесь а – радиус внутренней стенки сосуда, б – радиус внешней стенки сосуда

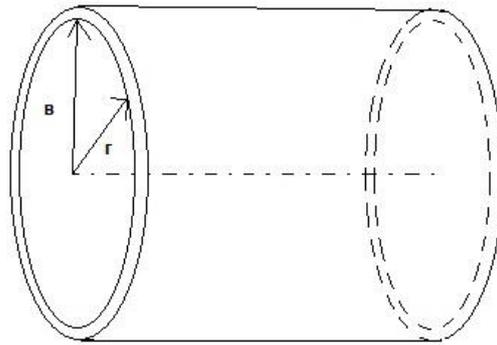


Рисунок 2.1.2. – Стенка сосуда при систолическом давлении. Здесь $в$ – радиус внутренней стенки сосуда, $г$ – радиус внешней стенки сосуда

Учтем, что объем стенки сосуда остается постоянным, следовательно можем приравнять уравнение (1) и (2). Из уравнений (1), (2), (3) и (4) выразим высоту

$$h_2 = \sqrt{2R_2^2 + 4R_1h_1 + 2h_1^2} - R_2. \quad (5)$$

Во время преобразований сократилась длина стенки сосуда и теперь мы можем знать, как меняется толщина от изменения радиуса внутренней стенки. Перепишем уравнение (5) и построим график зависимости радиуса от толщины (рисунок 2.1.3)

$$h(R) = \sqrt{2R^2 + 4R_1h_1 + 2h_1^2} - R. \quad (6)$$

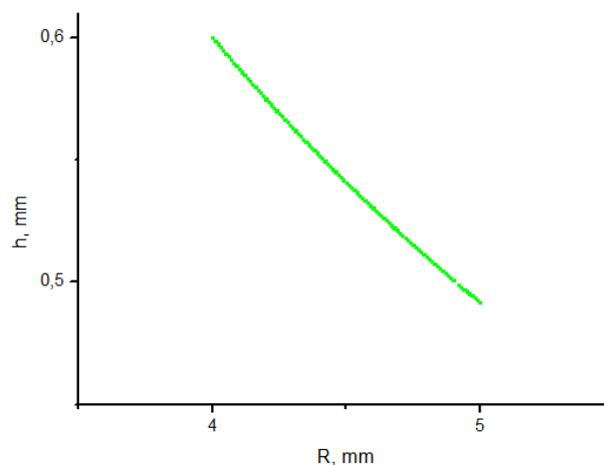


Рисунок 2.1.3. – График зависимости толщины стенки сосуда $h(R)$ от радиуса внутренней стенки сосуда R

Механическое напряжение сосуда

$$\sigma = E\varepsilon, \quad (7)$$

где E – модуль Юнга, в условиях данной задачи возьмем постоянный (для эластичных сосудов $7 \cdot 10^5$ Па), ε – относительная деформация для цилиндра

$$\varepsilon = \frac{dR}{R}, \quad (8)$$

где R – радиус цилиндра.

С другой стороны механическое напряжение выражается через уравнение Ламе

$$\sigma = \frac{pR}{h(R)}, \quad (9)$$

, где p – давление на стенку сосуда.

Приравнявая (9) и (7) с учетом (8) и (6) получаем

$$dp = \frac{E(\sqrt{2R^2 + 4R_1h_1 + 2h_1^2} - R)}{R^2} dR. \quad (10)$$

Взяв интеграл, из (10) уравнения можем получить зависимость радиуса от давления в неявном виде (рисунок 2.1.4)

$$p = p_1 - \left[E \left(\ln \left(1 + \sqrt{\frac{2R_1h_1 + h_1^2}{R_1^2} + 1} \right) - \sqrt{\frac{2R_1h_1 + h_1^2}{R_1^2} + 1} \right) \right] + \\ + E \left(\ln \left(1 + \sqrt{\frac{2R_1h_1 + h_1^2}{R(p)^2} + 1} \right) - \sqrt{\frac{2R_1h_1 + h_1^2}{R(p)^2} + 1} \right). \quad (11)$$

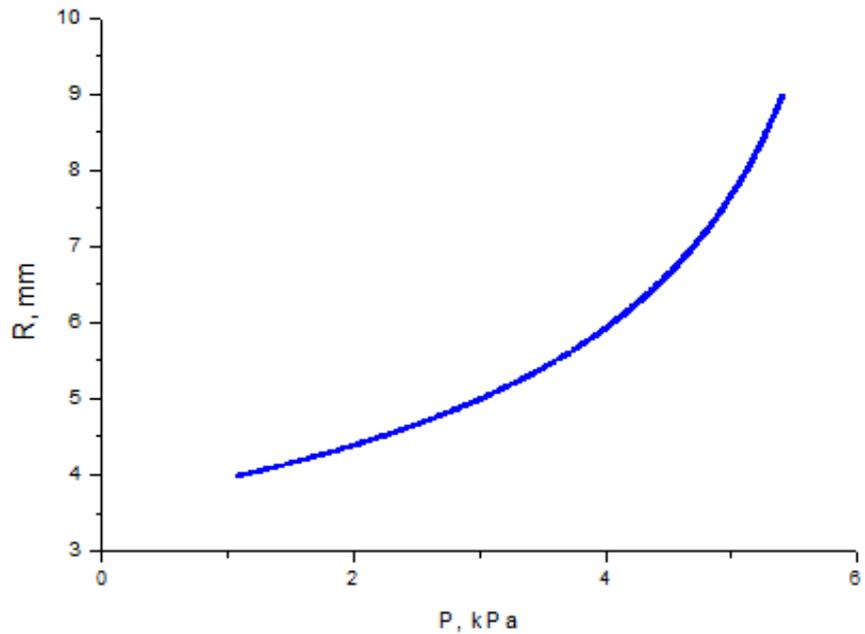


Рисунок 2.1.4. – Зависимость радиуса сосуда от давления производимого на него со стороны крови

Из формулы (6) найдем зависимость толщины стенки сосуда от давления (рисунок 2.1.5).

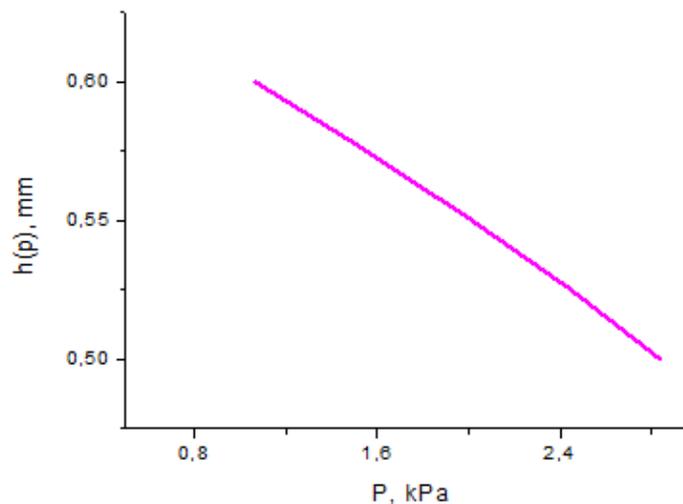


Рисунок 2.1.5. – Зависимость толщины стенки сосуда от давления производимого на него со стороны крови

С внутренней стороны на интиму через эндотелий действует сила давления крови ($F_{\text{дав}}$), а с другой стороны возникает сила реакции

гладкомышечных клеток (F_{GM}). Т.к. толщина стенки с давлением изменяется, то и эти силы не компенсируют друг друга и возникает результирующая сила, которая и продвигает липидные полосы и пятна вдоль кровеносного русла (рисунок 2.1.6).

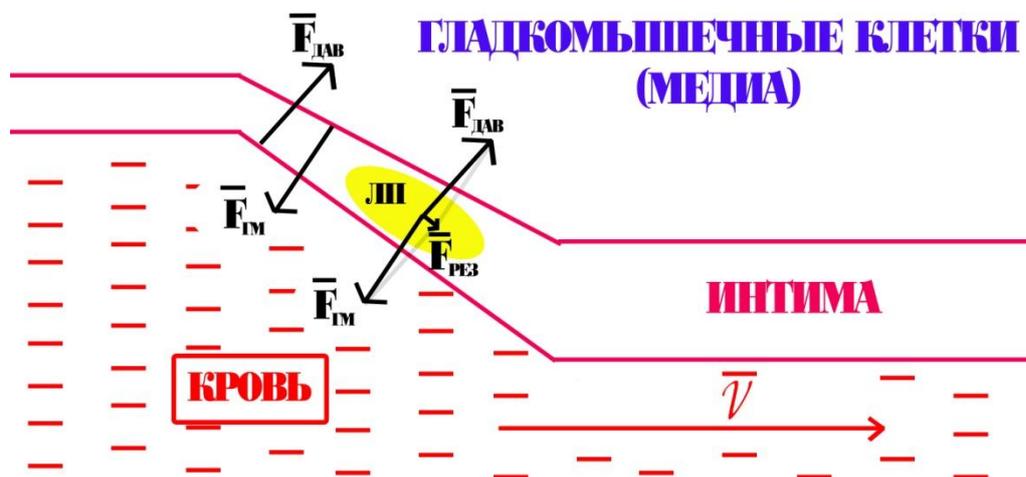


Рисунок 2.1.6. – Силы, действующие в интимае на липопротеиновые полосы (ЛП) при прохождении пульсовой волны

2.2 Системный анализ артериальных сосудов

Скорость изменения объема V артериальных сосудов

$$\frac{dV}{dt} = Q_c - Q(t),$$

где $Q_c(t)$ – объемная скорость при сердечном выбросе, $Q(t)$ – объемная скорость крови поступающая в мелкие сосуды.

$$dV = C(t)(dP - dF),$$

где дополнительная сила генерируется сокращением гладкомышечных клеток, $C(t)$ – эластичность сосуда.

$$Q(t) = \frac{P(t) - P_{con}}{W},$$

где $P(t)$ – давление в крупных сосудах, P_{con} – давление на выходе из жестких сосудов с сопротивлением W (рисунок 2.2.1).

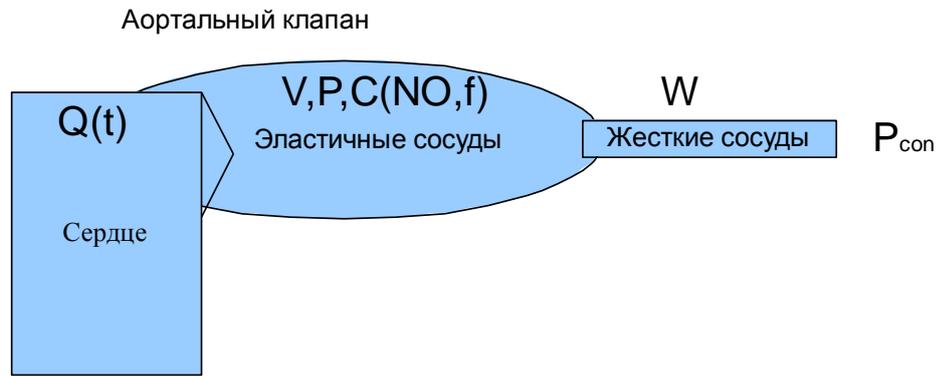


Рисунок 2.2.1. – Идеализированная схема кровотока.

Рассмотрим модель Отто Франка с небольшими изменениями. В рамках этой модели для скорости изменения давления в крупных артериальных сосудах можно записать:

$$\frac{dP(t)}{dt} = \frac{1}{C(t)} \cdot \left(Q_c(t) - \frac{1}{W} \cdot (PJ(t) - P_{con} - \frac{k \cdot (P_0 - P(t))}{a + P(t)} - PO(t)) \right), \quad (12)$$

где $Q_c(t)$ – объемная скорость выброса сердца, $P(t)$ – давление в крупных сосудах, P_{con} – давление на выходе из жестких сосудов, $C(t)$ эластичность – коэффициент пропорциональности между давлением, силой сжатия и объемом. Этот коэффициент может зависеть от времени, если при прохождении пульсовой волны происходит расслабление гладкомышечных клеток стенок сосудов, W – гидродинамическое сопротивление жестких сосудов. Нами в эту модель добавлены два новых члена: $PJ(t)$ – волна Яновского-Хазебрека (активного сокращения гладкомышечных клеток стенок сосудов), $PO(t)$ – отраженная волна.

А.В. Хилл получил основную информацию об энергетических и механических свойствах мышцы. Все важные соотношения механических параметров мышечного сокращения и силой заключаются в характеристическом уравнении Хилла. Благодаря этому уравнению, зависимость скорости сокращения гладкомышечных клеток – v и давления в крупных сосудах – $P(t)$ можно записать:

$$v = \frac{k(P_0 - P(t))}{a - P(t)}, \quad (13)$$

где P_0 – максимальное давление на артериальную стенку, при котором она начинает расслабляться ($P(t) = P_0$ при $v = 0$), a и k – эмпирические параметры, связанные соотношением

$$k = \frac{av_{max}}{P_0},$$

где v_{max} – максимальная скорость укорочения мышцы ($v = v_{max}$ при $P(t)=0$) [17].

Выражение (13) отвечает в нашей функции за активную работу сосудов, обусловленную работой гладкомышечных клеток.

Это неоднородное нелинейное дифференциальное уравнение. Решать его будем, численно просчитывая динамику давления в ответ на k ударов сердца (15 ударов). В качестве начальных условий будем брать $P(0) = P_{con}$ (При $C(t) = const, PJ(t) = 0, PO(t) = 0$ наша модель тождественна модели Франка).

В качестве функции задающей Q_c возьмем смещенную относительно нуля функцию Гаусса, повторяющуюся k раз

$$Q_c(t) = \sum_{m=0}^k \text{if} \left(m \cdot T_c < t < m \cdot T_c + 2 \cdot t_{max}^q + ob, A_1 \left(\exp \left(\frac{-(t - t_{max}^q - m \cdot T_c)^2}{cq} \right) - \exp \left(\frac{-(t_{max}^q)^2}{cq} \right) \right), 0 \right),$$

где k – количество импульсов в пачке, T_c – период сердечных сокращений, $t_{max} + mT_c$ – время достижения максимального значения, ob – параметр, задающий обратный заброс крови в левое предсердие, A_1 – параметр, связанный с амплитудой обратного заброса:

$$A_{оз} = - \exp \left(\frac{-(t_{max}^q)^2}{cq} \right).$$

Q_c^{max} – амплитуда объемной скорости поступления крови из сердца, то $Q_c^{max} = A_1 - A_{оз}$. cq – параметр формы кривой. На рисунке 2.2.2 представлена динамика одного импульса $Q_c(t)$ при следующих значениях параметров таблицы 6.

Таблица 6 – Количественные значения параметров модели

A_1 (мл/с)	T_c (с)	t_{max} (с)	cq (с)	ob (с)
800	1	0.12	0.009	0.2

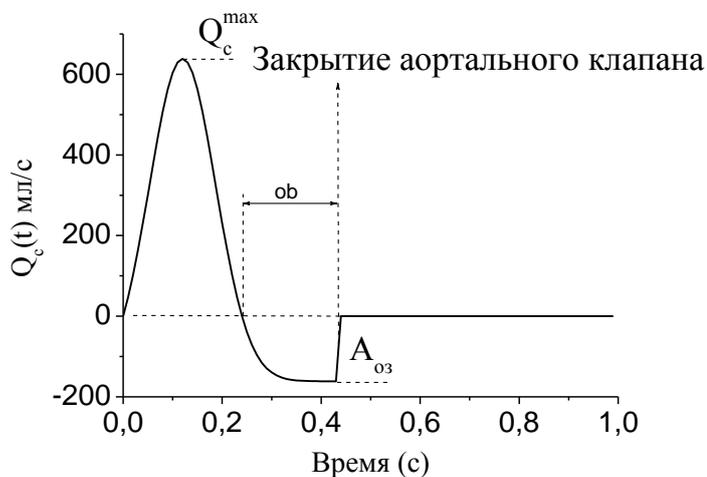


Рисунок 2.2.2. – Динамика объемной скорости поступления крови из сердца

Мы предполагаем, что эластичность стенок сосудов может изменяться во времени

$$C(t) = \sum_{m=0}^k \text{if} \left(m \cdot T_c < t < m \cdot T_c + 2 \cdot t_{max}^c, A_2 \left(\exp \left(\frac{-(t - t_{mac}^c - m \cdot T_c)^2}{cc} \right) - \exp \left(\frac{-(t_{max}^c)^2}{cc} \right) \right), 0 \right) + C_0,$$

где C_0 – стационарная эластичность стенок сосудов, A_2 – параметр задающий амплитуду, $t_{max}^c + m \cdot T_c$ – время достижения максимального значения, cc – параметр формы кривой. На рисунке 2.2.3 представлена динамика $C(t)$.

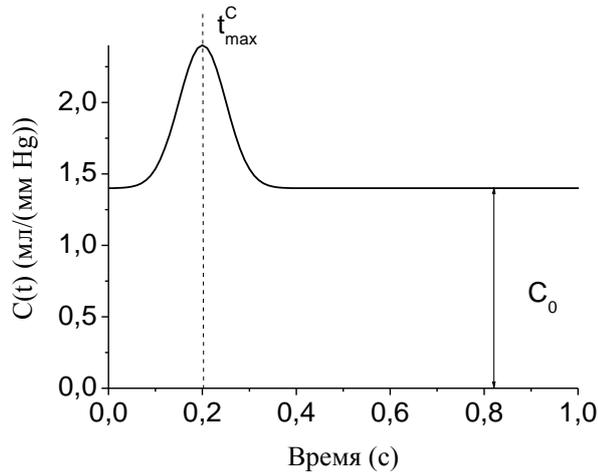


Рисунок 2.2.3. – Динамика параметра эластичности $C(t)$. При

$$C_0 = 1.4, t_{\max}^C = 0.2, A_2 = 1, cc = 0.005$$

Волну Яновского-Хазельбрека представим следующей функцией

$$PJ(t) = \sum_{m=0}^k \text{if} \left(m \cdot T_c + t_{PJ} < t < m \cdot T_c + t_{PJ} + 2 \cdot t_{\max}^{PJ}, A_3 \left(\exp \left(\frac{-(t - t_{\max}^{PJ} - m \cdot T_c - t_{PJ})^2}{cpj} \right) - \exp \left(\frac{-(t_{\max}^{PJ})^2}{cpj} \right) \right), 0 \right)$$

На рисунке 2.2.4 представлена отраженная волна.

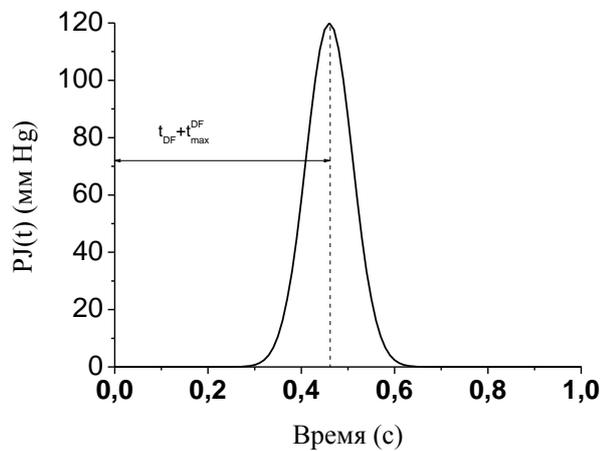


Рисунок 2.2.4. – Волна Яновского-Хазельбрека

В качестве отраженной волны возьмем функцию

$$PO(t) = \sum_{m=0}^k \text{if} \left(m \cdot T_c + 2 \cdot \frac{L}{v} < t < m \cdot T_c + 2 \cdot \frac{L}{v} + 2 \cdot t_{\max}^{PO}, A_4 \left(\exp \left(\frac{-(t - t_{\max}^{PO} - m \cdot T_c - 2 \cdot \frac{L}{v})^2}{cpo} \right) - \exp \left(\frac{-(t_{\max}^{PO})^2}{cpo} \right) \right), 0 \right),$$

где v – скорость распространения пульсовой волны, L – расстояние от точки регистрации до отражающего участка.

На рисунке 2.2.5 представлена динамика изменения артериального давления в ответ на 12 сокращений сердца. Видно, что к 12 сокращению параметры пульса принимают установившиеся значения (рисунок 2.2.6 и рисунок 2.2.7).

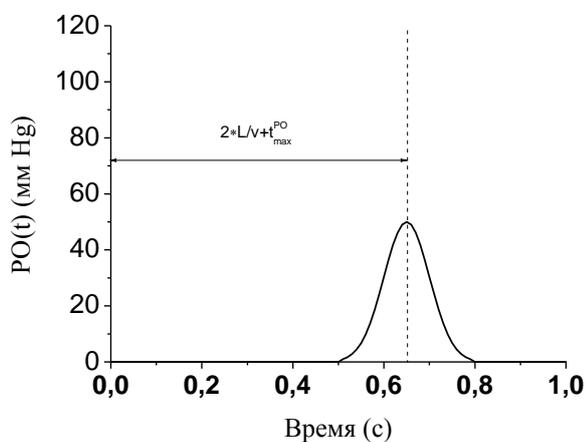


Рисунок 2.2.5. – Отраженная волна

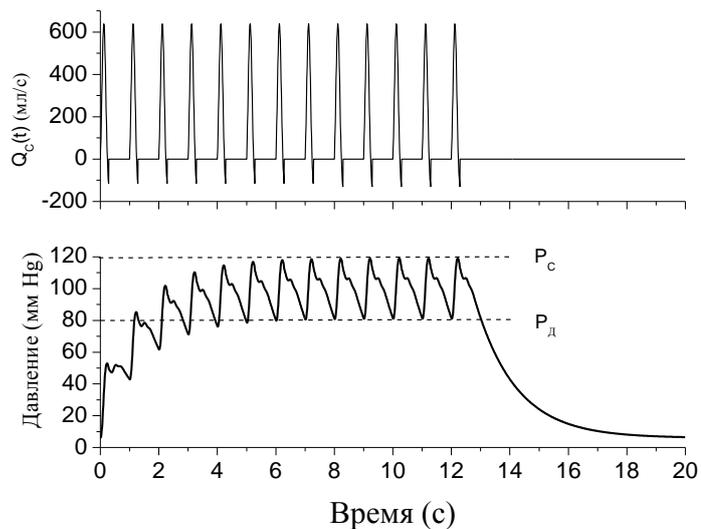


Рисунок 2.2.6. – Динамика изменения артериального давления в ответ на 12 сокращений сердца

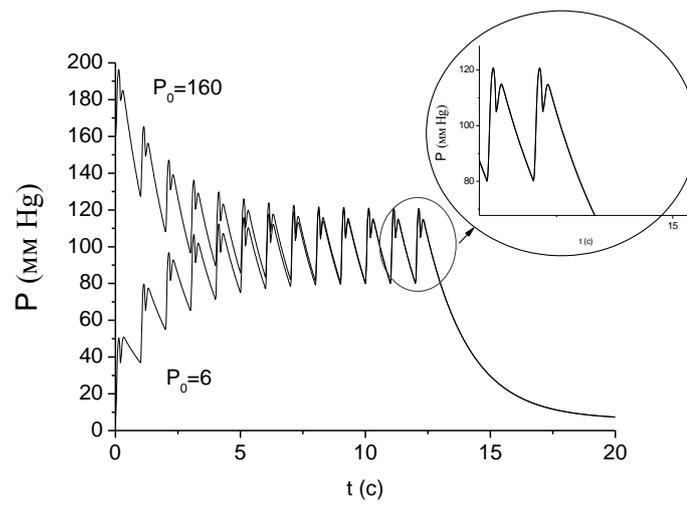


Рисунок 2.2.7. – Через 12 ударов сердца модель выходит на установившуюся динамику. P_0 – начальное значение давления

2.3 Эксперимент на математической модели

Зависимость давления $P(t)$ от Co – стационарной эластичности стенок сосудов.

На рисунке 2.3.1 представлен график зависимости изменения давления $P(t)$ со временем от различных значений стационарной эластичности стенок сосудов (Co). Из графика видно, что с увеличением стационарной эластичности стенок сосудов (Co) максимальное значение давления уменьшается, а минимальное значение давления увеличивается. То есть, чем больше эластичность стенок сосудов, тем меньше перепады давления.

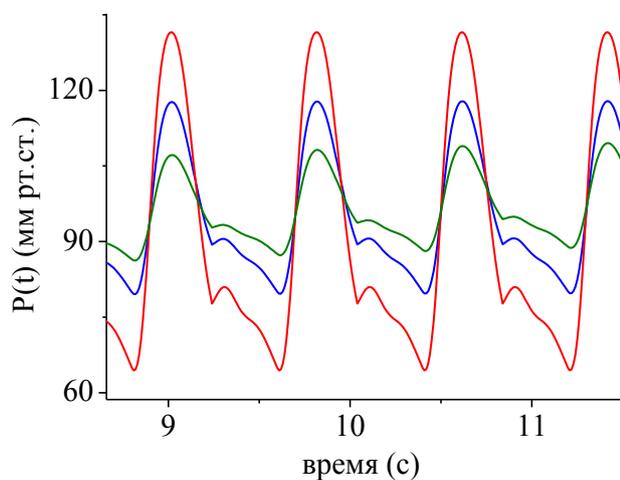


Рисунок 2.3.1. – Зависимость изменения давления $P(t)$ со временем от различных значений стационарной эластичности стенок сосудов (Co). (красн. $Co = 0.7$, син. $Co = 1.4$, зелен. $Co = 2.8$)

На рисунке 2.3.2 представлен график зависимости диастолического (P_{max}) и систолического (P_{min}) давления от стационарной эластичности стенок сосудов (Co). Из графика видно, что при изменении эластичности стенок сосудов среднее давление не меняется, а изменяется только разность между диастолическим (P_{max}) и систолическим (P_{min}) давлениями.

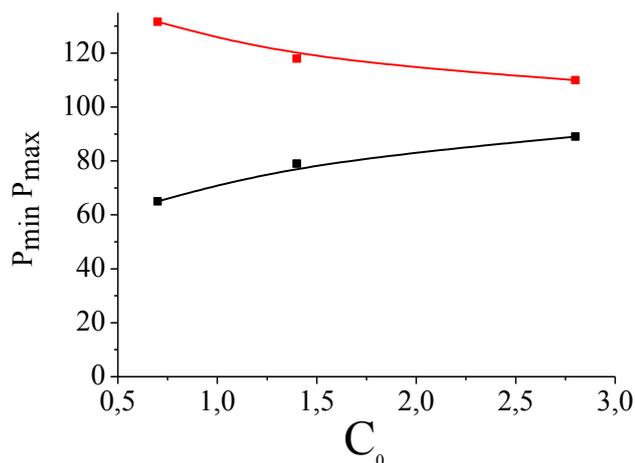


Рисунок 2.3.2. – Зависимость диастолического (P_{min}) и систолического (P_{max}) давления от стационарной эластичности стенок сосудов (C_0)

Зависимость давления $P(t)$ от A_2 – амплитуда изменения эластичности стенок сосудов.

На рисунке 2.3.3 представлен график зависимости изменения давления $P(t)$ со временем от различных значений амплитуды изменения эластичности стенок сосудов (A_2). Из графика видно, что с увеличением амплитуды изменения эластичности стенок сосудов (A_2) максимальное и минимальное значение давления уменьшается. Т.е. чем больше амплитуда изменения эластичности стенок сосудов, тем ниже давление.

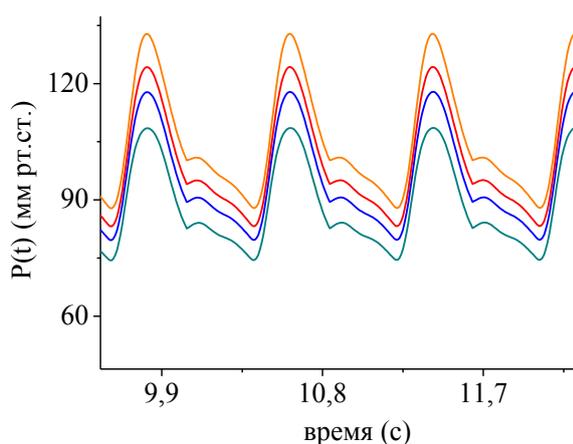


Рисунок 2.3.3. – Зависимость изменения давления $P(t)$ со временем от различных значений амплитуды изменения эластичности стенок сосудов (A_2) (оранж. $A_2 = 0.1$, красн. $A_2 = 0.5$, син. $A_2 = 1$, зелен. $A_2 = 2$)

На рисунке 2.3.4 представлен график зависимости диастолического (P_{max}) и систолического (P_{min}) давления от амплитуды изменения эластичности стенок сосудов (A_2). Из графика видно, что при увеличении амплитуды изменения эластичности стенок сосудов, среднее давление уменьшается.

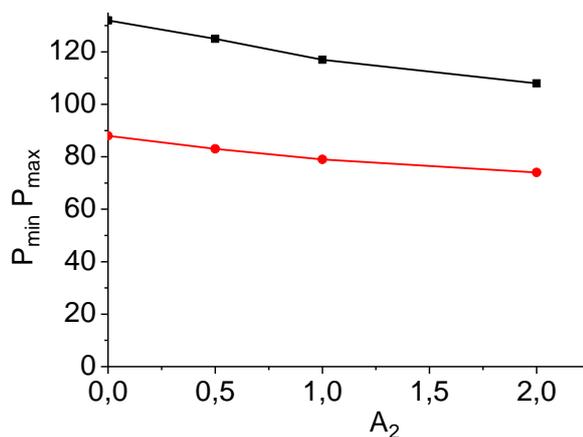


Рисунок 2.3.4. – Зависимость диастолического (P_{max}) и систолического (P_{min}) давления от амплитуды изменения эластичности стенок сосудов (A_2)

Зависимость давления $P(t)$ от $TmaxC$ – время достижения максимального значения.

На рисунке 2.3.5 представлен график зависимости диастолического (P_{max}) и систолического (P_{min}) давления от времени достижения максимального значения ($TmaxC$). Из графика видно, что при изменении времени достижения максимального значения диастолическое (P_{max}) и систолическое (P_{min}) давления изменяется волнообразно.

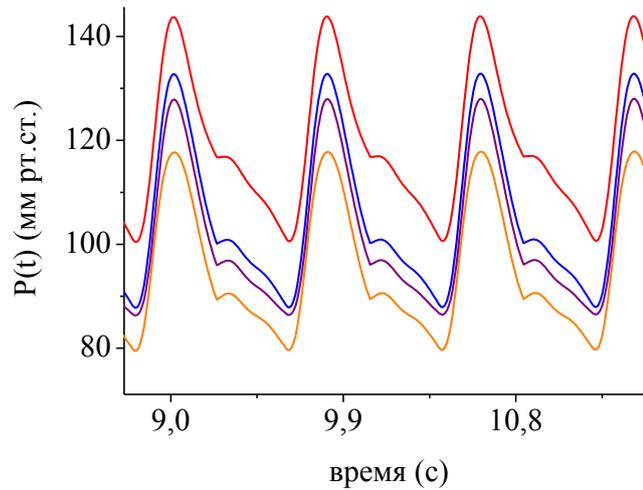


Рисунок 2.3.5. – Зависимость изменения давления $P(t)$ со временем от различных значений времени достижения максимального значения (T_{maxC}) (красн. $T_{maxC} = 0.4$, син. $T_{maxC} = 0$, сирен. $T_{maxC} = 0.8$, оранже. $T_{maxC} = 0.2$)

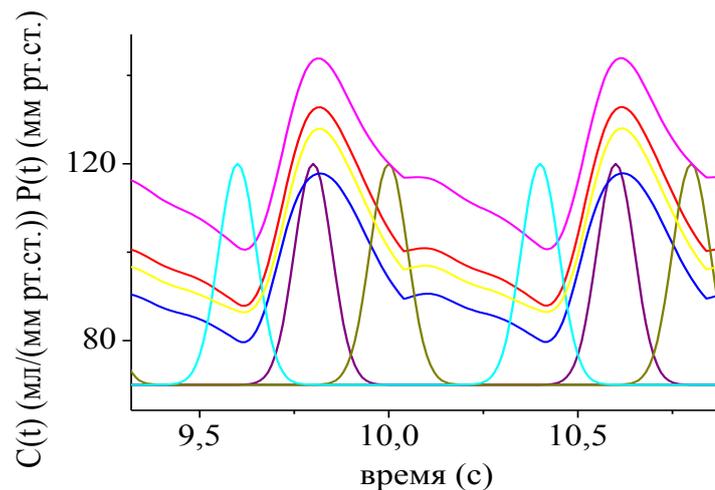


Рисунок 2.3.6. – Зависимость изменения давления $P(t)$ со временем и изменение эластичности стенок сосудов со временем от различных значений времени достижения максимального значения (T_{maxC}). (розов.-зелен. $T_{maxC} = 0.4$,красн.-черн. $T_{maxC} = 0$, желт.-голуб. $T_{maxC} = 0.8$, син.-сирен. $T_{maxC} = 0.2$)

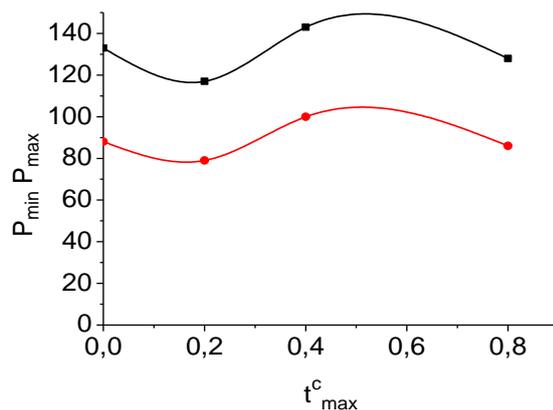


Рисунок 2.3.7. – Зависимость диастолического (P_{max}) и систолического (P_{min}) давления от времени достижения максимального значения (T_{maxC})

Зависимость давления $P(t)$ от Tc – период сердечных сокращений.

На рисунке 2.3.8 представлен график зависимости изменения давления $P(t)$ со временем от различных значений периода сердечных сокращений (Tc). Из графика видно, что с увеличением периода сердечных сокращений (Tc) максимальное и минимальное значение давления уменьшается, частота сердечных сокращений уменьшается.

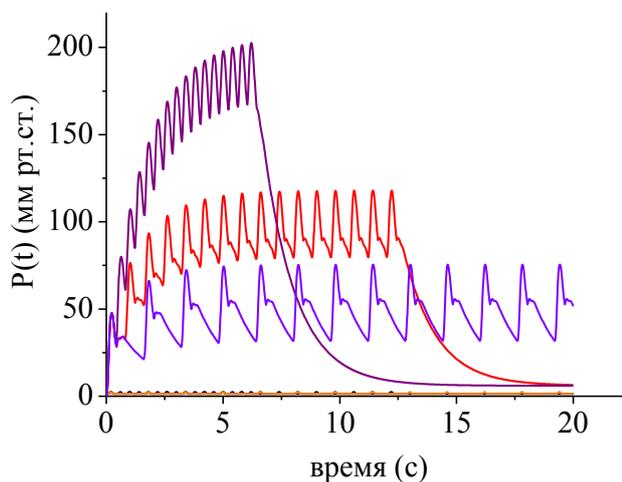


Рисунок 2.3.8. – Зависимость изменения давления $P(t)$ со временем от различных значений периода сердечных сокращений (Tc) (сирен. $Tc = 0.4$, красн. $Tc = 0.8$, зелен. $Tc = 1.6$)

Зависимость давления $P(t)$ от cc – скорость расслабления гладкомышечных клеток.

На рисунке 2.3.9 представлен график зависимости изменения давления $P(t)$ со временем и изменение эластичности стенок сосудов со временем от различных значений скорости расслабления гладкомышечных клеток (cc). Из графика видно, что с увеличением скорости расслабления гладкомышечных клеток (cc) максимальное и минимальное значение давления уменьшается, пик изменения эластичности стенок сосуда становится уже, а его амплитуда при этом не меняется.

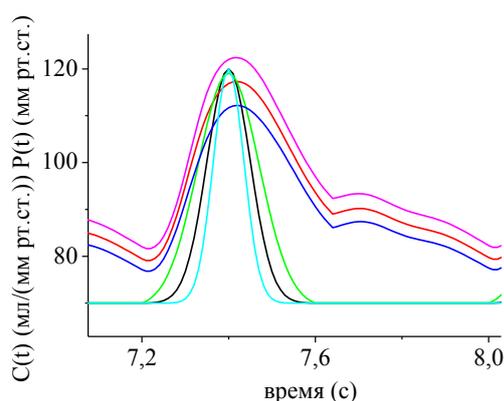


Рисунок 2.3.9. – Зависимость изменения давления $P(t)$ со временем и изменение эластичности стенок сосудов со временем от различных значений скорости расслабления гладкомышечных клеток (cc) (красн.-черн. $cc = 0.005$, розов.-голуб. $cc = 0.0025$, син.-зелен. $cc = 0.01$)

Зависимость давления $P(t)$ от $Qc(t)$.

На рисунке 2.3.10 представлен график зависимости изменения давления $P(t)$ со временем и изменение объемной скорости поступления крови из сердца со временем от различных значений параметра задающего амплитуду объемной скорости сердечного выброса (A_I). Из графика видно, что с увеличением параметра задающего амплитуду объемной скорости сердечного выброса (A_I) пик изменения объемной скорости сердечного выброса становится уже, а его амплитуда при этом увеличивается, максимальное и минимальное значение давления увеличивается.

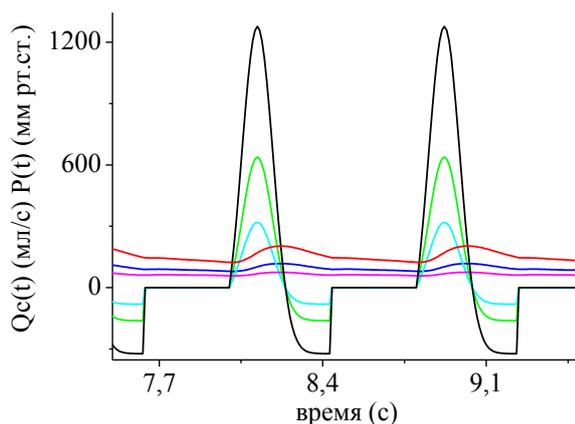


Рисунок 2.3.10. – Зависимость изменения давления $P(t)$ со временем и изменение объемной скорости поступления крови из сердца со временем

Зависимость давления $P(t)$ от $T_{max}Q_c$ – время достижения максимального значения.

На рисунке 2.3.11 представлен график зависимости изменения давления $P(t)$ со временем и изменение объемной скорости поступления крови из сердца со временем от различных значений времени достижения максимального значения ($T_{max}Q_c$). Из графика видно, что с увеличением времени достижения максимального значения ($T_{max}Q_c$) максимальное значение давления увеличивается, а его положение сдвигается вправо. Амплитуда отраженной волны изменяется, а ее положение сдвигается вправо.

Зависимость давления $P(t)$ от cq – параметр формы кривой.

На рисунке 2.3.12 представлен график зависимости изменения давления $P(t)$ со временем и изменение объемной скорости поступления крови из сердца со временем от различных значений параметра формы кривой (cq). Из графика видно, что с увеличением параметра формы кривой (cq) пик изменения объемной скорости поступления крови становится уже, а его амплитуда при этом увеличивается, максимальное и минимальное значения давления увеличиваются.

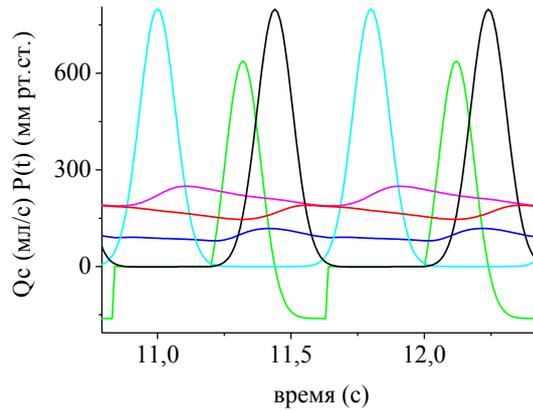


Рисунок 2.3.11. – Зависимость изменения давления $P(t)$ со временем и изменение объемной скорости поступления крови из сердца со временем от различных значений времени достижения максимального значения ($T_{max}Q_c$) (зелен.-син. $T_{max}Q_c = 0.6$, красн.-черн. $T_{max}Q_c = 0.12$, голуб.-сирен. $T_{max}Q_c = 0.24$)

Зависимость давления $P(t)$ от ob – параметр задающий обратный заброс крови в левое предсердие.

На рисунке 2.3.13 представлен график зависимости изменения давления $P(t)$ со временем и изменение объемной скорости поступления крови из сердца со временем от различных значений параметра задающего обратный заброс крови в левое предсердие (ob). Из графика видно, что с увеличением параметра задающего обратный заброс крови в левое предсердие (ob) пик изменения объемной скорости поступления крови из сердца не изменяется, подъем давления до 0 происходит позже, а его амплитуда при этом не изменяется, максимальное и минимальное значения давления уменьшается.

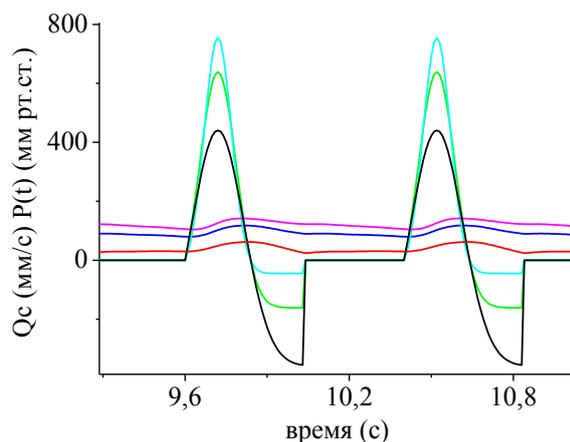


Рисунок 2.3.12. – Зависимость изменения давления $P(t)$ со временем и изменение объемной скорости поступления крови из сердца со временем от различных значений параметра формы кривой (cq) (красн.-черн. $cq = 0.005$, розов.-голуб. $cq = 0.018$, син.-зелен. $cq = 0.009$)

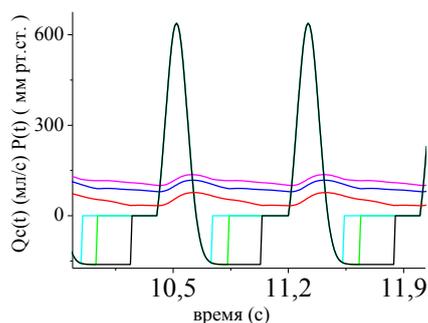


Рисунок 2.3.13. – Зависимость изменения давления $P(t)$ со временем и изменение объемной скорости поступления крови из сердца со временем от различных значений параметра задающего обратный заброс крови в левое предсердие (ob) (красн.-черн. $ob = 0.4$, розов.-голуб. $ob = 0.1$, син.-зелен. $ob = 0.2$)

Зависимость давления $P(t)$ от W – гидродинамического сопротивления жестких сосудов.

На рисунке 2.3.14 представлен график зависимости изменения давления $P(t)$ со временем от различных значений гидродинамического сопротивления жестких сосудов (W). Из графика видно, что с увеличением значений

гидродинамического сопротивления жестких сосудов (W) максимальное и минимальное значение давления увеличивается.

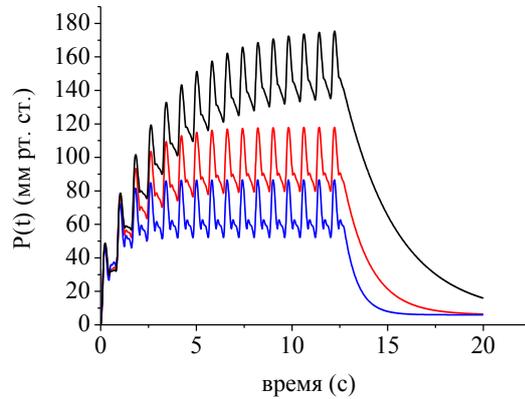


Рисунок 2.3.14. Зависимость изменения давления $P(t)$ со временем от различных значений гидродинамического сопротивления жестких сосудов (W) (красн. $W = 0.5$, черн. $W = 2$, син. $W = 1$)

Зависимость давления $P(t)$ от P_{con} — давление на выходе из жестких сосудов.

На рисунке 2.3.15 представлен график зависимости изменения давления $P(t)$ со временем от различных значений давления на выходе из жестких сосудов (P_{con}). Из графика видно, что с увеличением значения давления на выходе из жестких сосудов максимальное и минимальное значение давления увеличивается.

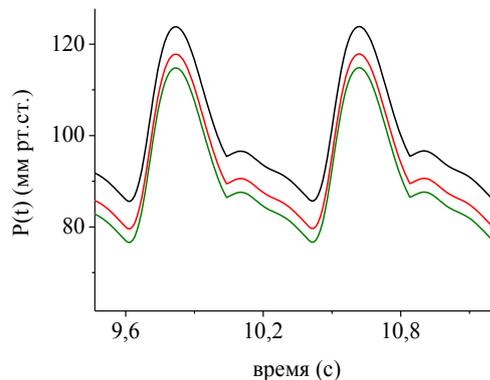


Рисунок 2.3.15. – Зависимость изменения давления $P(t)$ со временем от различных значений давления на выходе из жестких сосудов (P_{con}) (красн. $P_{con} = 6$ черн. $P_{con} = 12$, зелен. $P_{con} = 3$)

Зависимость давления $P(t)$ активной работы сосуда.

Аппроксимируя эмпирические данные с помощью нашей модели, в которой механизмы оттока крови были заблокированы, кинетика изменения давления в сосуде в этом случае будет выражаться

$$\frac{dP(t)}{dt} = \left(Q(t) + \frac{k}{W} \cdot \frac{P_0 - P(t)}{a + P(t)} \right) \cdot \frac{1}{C},$$

где $C = 0.75$.

Мы получили значения констант, входящих в выражение (12).

$$k_1 = 0.35, \quad P_0 = 8.25, \quad a = 10,$$

$$k_2 = 0.1, \quad P_0 = 4.9, \quad a = 10,$$

где k [мм. рт. ст.] – скорость изменения давления сосуда за счет работы гладкомышечных клеток.

Далее, полученные данные мы использовали при моделировании сфигмограммы пульсовой волны.

Мы учли влияние скорости сокращения гладкомышечных клеток на динамику пульсовой волны. Из графика видно что, при активной работе гладкомышечных клеток давление изменяется.

Сравнивая скорость изменения давления в сосуде при работе гладкомышечных клеток и без нее, мы получим оценку их вклада в формирование кровотока

$$\alpha = \frac{k \cdot (P_0 - P(t))}{(a + P(t)) \cdot (P(t) - P_{con})}.$$

В крови с помощью липопротеинов низкой плотности жиры транспортируются к стенке артериальных сосудов, далее они эндотелиальными клетками с помощью специализированных рецепторов транспортируются в интиму, где образуют липидное пятно. Липопротеины высокой плотности могут транспортировать жиры из интимы в кровь и затем в печень. Жиры, которые накапливаются в интиме, могут быть использованы гладкомышечными клетками для обеспечения собственного метаболизма и активной работы.

$$V \cdot \frac{d[L]}{dt} = S \cdot (J_n - J_v - J_{GM})$$

Т.е. скорость изменения величины липидного пятна определяется разностью потоков жира в интиму, из нее и скоростью потребления жира гладкомышечными клетками стенки сосуда. Нарушение баланса между этими процессами может привести к началу патогенеза атеросклероза.

2.4 Зависимость эластичности стенки сосуда от кальциевых волн в эндотелиальных клетках

В своих трудах J.Ноуег исследовал кальциевые всплески в артериях коровы[18]. Для этого он использовал флуоресцентное вещество с высокой проницаемостью (Флюо-2 АМ), которое реагирует на концентрацию кальция. На рисунке 2.4.1 А можно увидеть вспышки интенсивности света флуоресцентного вещества, они сопоставимы с кальциевыми всплесками в эндотелиальных клетках, на рисунке 2.4.1 В нормированный график. Как можно заметить, что в среднем в 100 секунд проходит около 1-2 кальциевых всплесков, что дает явно понять, что это не связано с распространением пульсовых волн, которые в среднем распространяются раз в секунду.

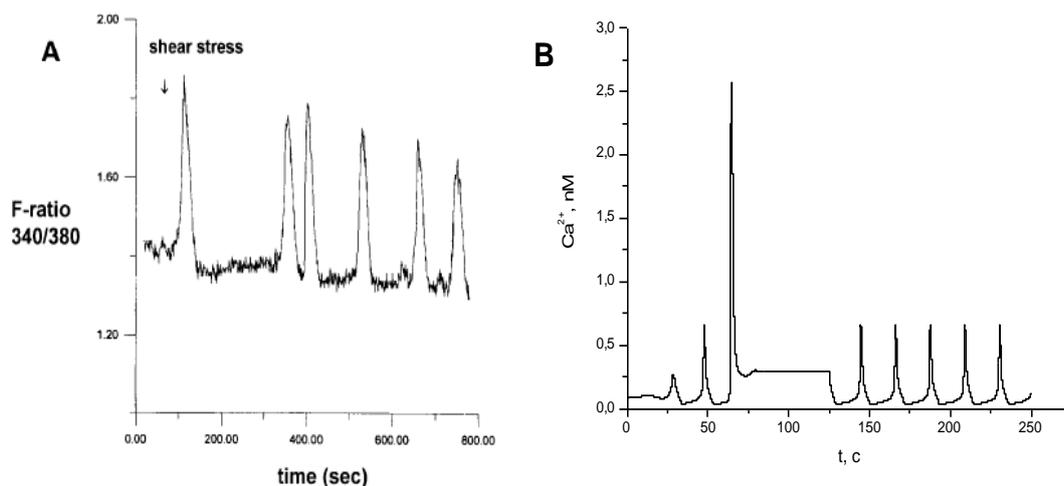


Рисунок 2.4.1. – Импульсы изменения концентрации кальция в эндотелиальных клетках артерий коровы [18]

В. Schwartz в своей книге [19] рассматривает распространение импульсов концентрации кальция в эндотелиальных клетках. Можно предполагать, что кальциевый импульс берет свое начало в месте связи аорты и сердца и далее распространяется по эндотелиальным клеткам. Главную роль в этом распространении играют коннектины (рисунок 2.4.2).

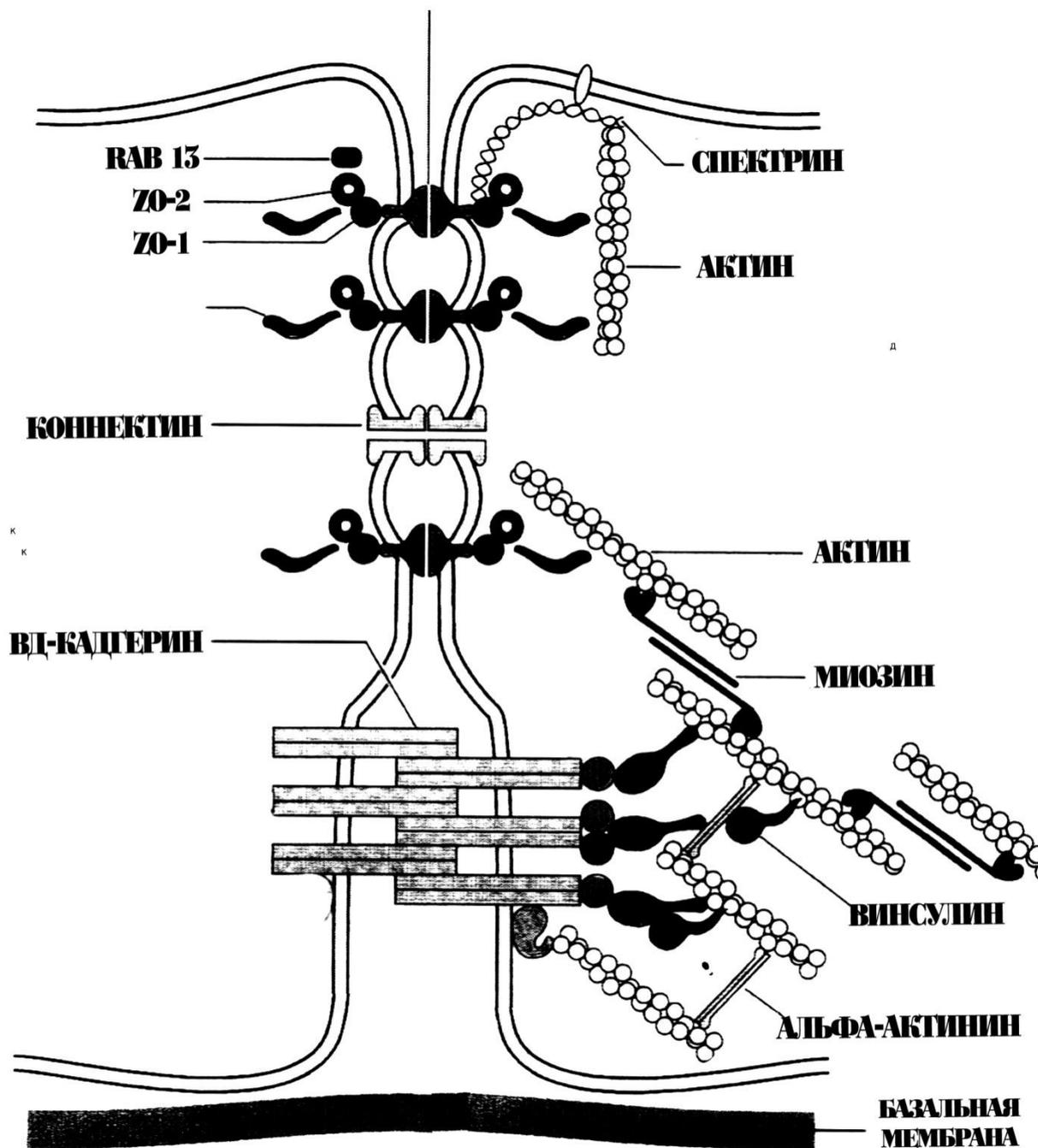


Рисунок 2.4.2. – Строение межклеточного контакта эндотелиальных клеток. Коннектины электрически замыкают эндотелиальные клетки

В модели Франка предполагается, что $C(NO, f) = const$.

В общем случае это может быть не так. То, что коэффициент эластичности может меняться от концентрации NO и частоты импульсов с раздражающего нерва, хорошо известно. В эндотелиальных клетках есть кальций зависимая NOs синтаза (рисунок 2.4.3), а концентрация кальция в эндотелиальных клетках может менять свое стационарное значение и меняться импульсно. При этом импульсно (или стационарно) будет изменяться поток NO из эндотелиальных клеток в интиму. Но тогда также будет меняться эластичность сосудистой стенки.

На основе анализа литературы мы можем построить схему сигнальной системы, которая управляет параметрами стенки артерии (рисунок 2.4.5). Здесь в качестве управляющего объекта берется эндотелиальный слой, в качестве каналов связи – интима и в качестве управляемого объекта – слой ГМК.

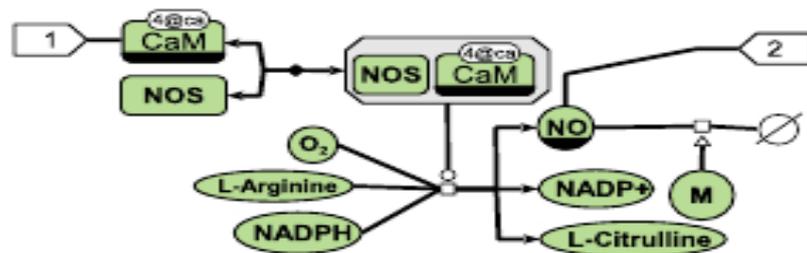


Рисунок 2.4.3. – Кальмодулин с NO синтазой образуют фермент, который, взаимодействуя с продуктами (O_2 , L-Argenine и NADPH), образует сигнальную молекулу NO. Часть этих молекул доходит до ГМК, а часть гасится в интиме

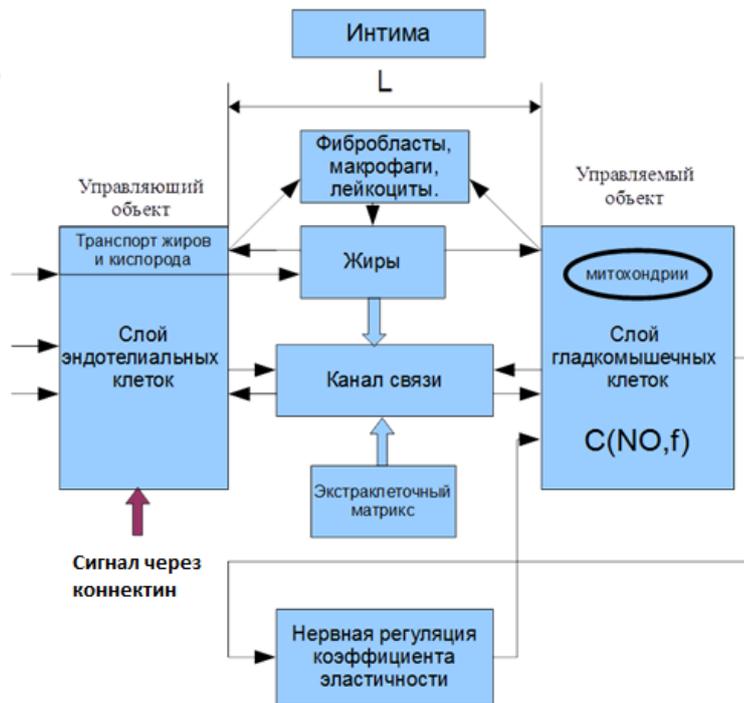


Рисунок 2.4.4. – Морфологическая схема стенки артерии

Показано, что в эндотелиальных клетках есть кальций кальмодулин завиваемая NO синтаза. В цитоплазме клетки кальций может меняться за счет пассивных и активных токов, текущих через цитоплазматическую мембрану и мембраны эндоплазматического ретикулома и митохондрий. У этих клеток есть кальцийзависимая фосфолипаза, синтезирующая инозитолтрифосфат (Ip_3). Ip_3 модулирует работу кальциевых каналов ER (Рисунок 2.4.5).

Работа такого рода клеток анализировалась в серии работ. Такие клетки в зависимости от значений параметров могут находиться в разных режимах:

- 1) в устойчивой особой точке и не генерировать кальциевые импульсы в ответ на раздражения,
- 2) в устойчивой особой точке и генерировать одиночные кальциевые импульсы в ответ на раздражение,
- 3) в автоколебательном режиме, генерируя кальциевые импульсы разной амплитуды и частоты (в зависимости от значений параметров).

Соответственно тому, в каком режиме находится эндотелий, будет работать NO синтаза.

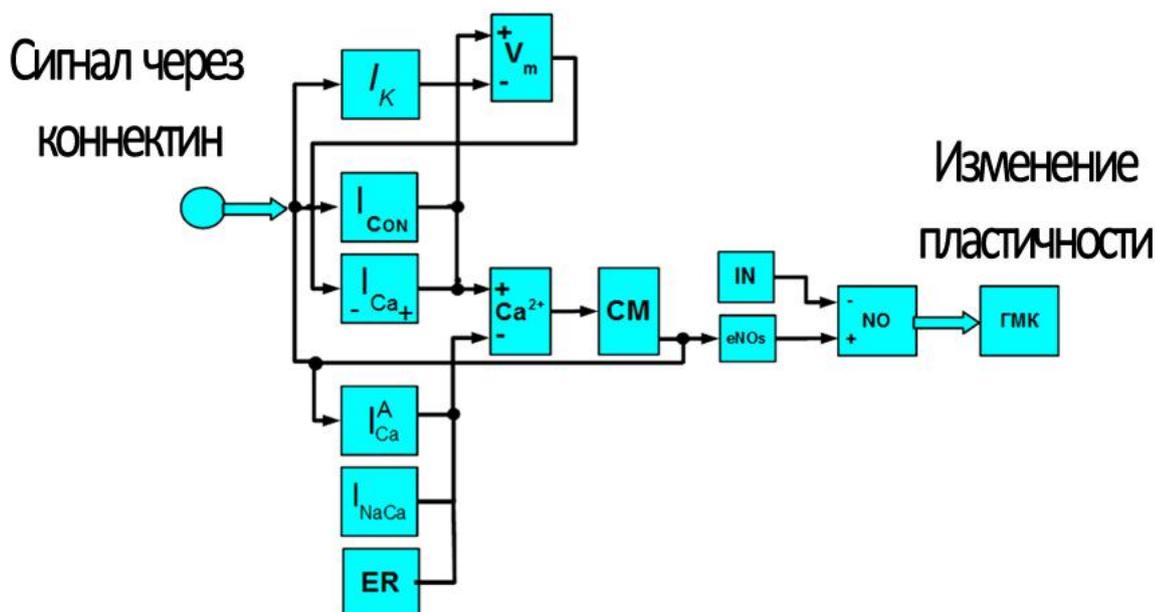


Рисунок 2.4.5. – Сигнальная система, управляющая параметрами артериальных сосудов

Построим математическую модель работы сигнальной системы, управляющей параметрами артериальных сосудов. В качестве переменных возьмем давление, концентрацию NO, концентрацию кальция и трансмембранную разность потенциалов.

В общем случае для такой модели можно записать:

$$\frac{dP(t)}{dt} = \frac{1}{C(NO(L,t), f)} \cdot \left(Q(t) - \frac{P(t) - P_{con}}{W} \right),$$

$$\frac{dNO(x,t)}{dt} = J_{x=0}^{NO}(Ca_{cyt}^{+2}) + D_{NO} \frac{d^2 NO(x,t)}{dx^2} - \frac{V_{max} NO(x,t)}{K_m NO(x,t)},$$

$$\frac{dV_m}{dt} = \sum_i g_i \frac{RT}{F} (\Psi_m - E_{Ca}),$$

$$\frac{dCa_{cyt}^{2+}}{dt} = \sum_i S_i (I_{p,i}^{Ca^{2+}} - I_{A,i}^{Ca^{2+}}) - N(Ca^{2+}),$$

$$f = \varphi_1(P), C = \varphi_2(NO(L,t), f),$$

где $P(t)$ – давление, P_{con} – давление на входе в жесткие сосуды, W – гидродинамическое сопротивление, $C(NO(L,t), f)$ – эластичность стенок

сосудов, $J_{x=0}^{NO}(Ca_{cyl}^{+2})$ – кальций зависимый поток NO из эндотелия в интиму, D_{NO} – константа диффузии NO в интиме, g_i – проводимость ионных каналов мембраны клеток эндотелия, ψ_m – безразмерная трансмембранная разность потенциалов, E_{Ca} – равновесный кальциевый потенциал, $I_{p,i}^{Ca^{2+}}, I_{A,i}^{Ca^{2+}}$ – пассивные и активные кальциевые токи через цитоплазматическую мембрану и мембраны внутриклеточных органелл.

Мы полагаем, что у эластических артериальных сосудов есть следующие:

1. Артериальные сосуды вторично активны. В норме они потребляют жир и кислород не только для жизнеобеспечения, но и для совершения работы.
2. Эта работа обусловлена импульсным изменением концентрации NO в интиме за счет секреции его из эндотелиальных клеток при генерации кальциевых импульсов.
3. В норме для обеспечения работы артериального сосуда может в интиме резервироваться жир.
4. Молекулярная система, управляющая потоками жира в интиму, работает по схеме руководства.
5. Молекулярные сигналы, распространяющиеся по интиме (NO, цитокины) могут сильно затухать, вплоть до их полной блокировки.

Монослой эндотелиальных клеток изолирует структуры артериального сосуда от элементов крови. У эндотелиальных клеток есть рецепторы: механорецепторы, рецепторы гормонов, цитокинов, липопротеинов, есть коннектины, электрически связывающие эндотелиальные клетки друг с другом. В эндотелиальные клетки вмонтирована система транспорта липопротеинов, со своей сложной системой управления. Между эндотелиальным слоем и гладкомышечными клетками осуществляется коммуникация по каналу связи, который сформирован элементами интимы: экстраклеточным матриксом, жирами. Для этой коммуникации в качестве сигнальных молекул используются NO, цитокины, которые представляют собой локальные медиаторы, действующие на короткие расстояния. По этой причине мы вводим параметр L,

которые характеризует толщину интимы. В артериальных сосудах L может варьировать от 0-200 мкм. Эта коммуникация определяет степень напряжения гладкомышечных клеток (ГМК), их пролиферативную активность, мобильность.

Пусть эндотелий секретирует локальный медиатор NO. Рассмотрим, как будет распределяться концентрация NO по интимае. NO коротко живущий медиатор с характерным временем полураспада от долей секунды до нескольких секунд.

Синтез NO сам по себе еще не ведет к расслаблению стенок сосуда. Расслабление происходит при проникновении NO в ГМК. Между эндотелием и ГМК есть канал связи длиной L , заполненный структурами, которые могут инактивировать NO.

Проанализируем уравнение, описывающее пространственно-временное изменение концентрации NO в интимае:

$$\frac{dNO(x,t)}{dt} = J_{x=0}^{NO}(Ca_{цит}^{+2}) + D_{NO} \frac{d^2NO(x,t)}{dx^2} - \frac{V_{max}NO(x,t)}{K_mNO(x,t)}, \quad (14)$$

где $[NO]$ – концентрация оксида азота, $J_{x=0}^{NO}(Ca_{цит}^{+2})$ – кальций зависимый поток NO из эндотелия в интиму, $D = 3300 \text{ мкм}^2 / \text{с}$ – константа диффузии NO, V_{max} , K_m – константы реакций разрушения NO в интимае.

При стационарной секреции NO эндотелием на больших временах квазистационарное распределение концентрации NO в интимае будет ограничено сверху функцией (рисунок 2.4.6):

$$\frac{[NO(x)]}{[NO(0)]} = \exp\left(\frac{-x}{\lambda}\right), \quad (15)$$

$$\text{где } \lambda = 0.163 \cdot \sqrt{\frac{D \cdot K_m}{V_{max}}}$$

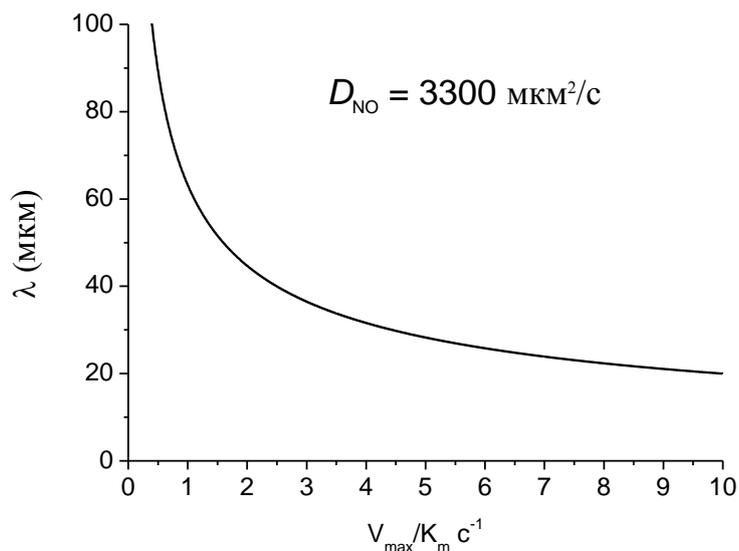


Рисунок 2.4.6. – Зависимость λ от констант скорости разрушения $\text{NO} \left(\frac{V_{max}}{K_m} \right) \text{с}^{-1}$

Из графика (рисунок 2.4.7) видно, что при $\frac{V_{max}}{K_m} \approx 1 \text{с}^{-1}$ на расстоянии от эндотелия в 150 мкм концентрация NO в интиме может упасть в тысячу раз. В этом случае NO может не оказывать расслабляющее влияние на ГМК. Такое может произойти, если толщина интимы увеличивается и она заполняется молекулами, инактивирующими NO, например эфирами холестерина.

Аналогичная ситуация будет и с цитокинами, но с другими константами.

Это дает нам право сделать вывод, что в месте локации липопротеиновых пятен эластичность уменьшается, что приводит возникновению силы, которая за счет большей эластичности окружающих тканей может гнать холестерин в место большего скопления липидных пятен и полосок.

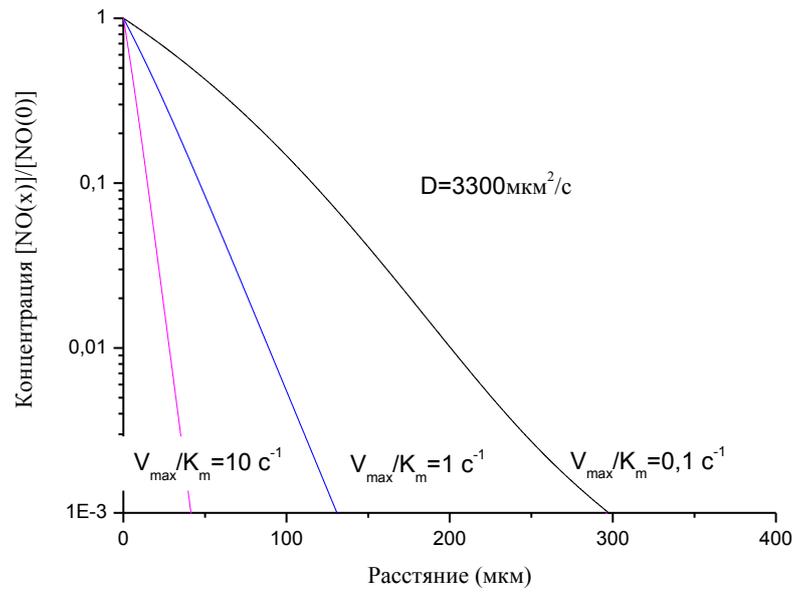


Рисунок 2.4.7. – Зависимость концентрации NO от расстояния.
 Модельный расчет

ВЫВОДЫ

На основе анализа литературы нами построена схема сигнальной системы, управляющей параметрами артериальных сосудов, на основе этой схемы построена математическая модель и проведен анализ этой модели.

Показано, что в стенке сосуда вслед за кальциевой волной бежит волна увеличения концентрации NO, которая приводит к расслаблению гладкомышечных клеток (увеличению эластичности).

Показано, что есть результирующая сила, которая проталкивает липидные скопления вдоль распространения пульсовой волны. Она образуется за счет разной толщины слоя интимы при разном радиусе размера сосуда.

Показано, что эластичная артерия может играть роль «второго сердца», по теории Яновского-Хазельбрека. Благодаря нашим результатам, мы обнаружили принципиальную зависимость давления от эластичности стенок сосуда. С уменьшением эластичности, давление на стенки сосуда растет.

В местах, где в интимае возникают липидные отложения, там NO сигнал быстрее угасает, не доходя до ГМК, тем самым локально влияя на эластичность сосуда.

Показано, что есть две силы, которые формируются липидные полосы. Первая из них возникает за счет разности эластичности под липидным пятном и свободным от липидов участкам собирает липидные отложения в одном месте, вторая за счет разности толщины стенок, возникающей при прохождении пульсовой волны гонит их в сторону движения кровотока.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Медицинская энциклопедия: [Электронный ресурс]. 2010-2018. URL:<http://medicalencyclopedia.ru/enciklopediya/a/ateroskleroz> (Дата обращения: 14.12.17).
2. Клиорин, А.И. Атеросклероз в детском возрасте [Текст]/ А.И. Клиорин – СПб.:Изд-во Медицина, 1981. – 192 с.
3. Афанасьев, Ю.И. Гистология, эмбриология, цитология: учебник [Текст]/ Ю.И. Афанасьев, Н.А. Юрина, Е.Ф. Котовский – М.: Изд-во Медицина, 2012. – 800 с.
4. Шмидт, Р. Физиология человека. В 3-х томах[Текст] / Р. Шмидт, Г. Тевс – М.: Москва«Мир»,1996. – Т. 2. – 313с.
5. У ФЛЕБЛОГА: [Электронный ресурс]. 2017-2018. URL:<https://uflebologa.ru> (Дата обращения: 01.03.18).
6. Латфуллин, И.А. Атеросклероз (краткие сведения истории развития, причины, патогенез заболевания, факторы риска, принципы профилактики) [Текст]/ И.А. Латфуллин. – Казань.: Изд-во Казан.ун-та, 2015. – 144 с.
7. Stary, H.C. A definition of advanced types of atherosclerotic lesions and a histological classification of atherosclerosis: a report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association [Text] / H.C. Stary, A.B. Chandler, R.E. Dinsmore, V. Fuster, S. Glagov, W.Jr. Insull, M.E. Rosenfeld, C.J. Schwartz, W.D. Wagner, R.W. Wissler // Circulation. – 1995. – V.92. – P.1355–1374.
8. Сердце феникса: [Электронный ресурс]. 2017-2018. URL:<http://феникс-фарма.рф/>(Дата обращения: 01.03.18).
9. Ptt-online: [Электронный ресурс]. 2017-2018. URL: <https://ppt-online.org/151552> (Дата обращения: 02.02.18).
10. RegimesMaigrir: [Электронный ресурс]. 2010-2018. URL:

<http://www.regimesmaigrir.com/>(Дата обращения: 02.02.18).

11. Myholesterin: [Электронный ресурс]. 2015-2018. URL: <https://myholesterin.ru/>(Дата обращения: 02.02.18).

12. Хелпикс: [Электронный ресурс]. 2014-2018. URL: <http://helpiks.org/2-16148.html>(Дата обращения: 02.02.18).

13. База знаний по молекулярной и общей биологии человека (HUMBIO): [Электронный ресурс]. 1995-2018. URL: <http://humbio.ru/>(Дата обращения: 02.02.18).

14. Чазов, Е.И. Взгляд из прошлого в будущее [Текст]/ Е.И. Чазов // Терапевтический архив: ежемесячный научно-практический журнал. – 2004. – Т. 76. – с. 8–15.

15. Вихерт, А.М. Атеросклероз при различных заболеваниях [Текст]/ А.М. Вихерт, В.С. Жданов – М.: Изд-во Медицина, 1976. – 210 с.

16. Memorang: [Электронный ресурс]. 1995-2018. URL: <https://www.memorangapp.com> (Дата обращения: 03.03.18).

17. Рубин, А.Б. Биофизика[Текст]/ А.Б.Рубин – М.: Высшая школа, 1987. – Т.2. – 303 с.

18. Hoyer, J. Mechanosensitive Ca^{2+} oscillations and STOC activation in endothelial cells [Text] / J. Hoyer, R.Köhler, A.Distler//The FASEB Journal. – 1998. – Vol. 12. – P. 359-366.

19. Schwartz, B. Vascular Endothelium [Text] / B.Schwartz, V.R. Born – Stuttgart: Schattauer, 1997. – Vol. 3. – P. 394.