

## МАТЕМАТИЧЕСКОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ ЗАВИСИМОСТИ ПРОИЗВОДИТЕЛЬНОСТИ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА СЕРДЦА ОТ ПРЕД- И ПОСТНАГРУЗКИ

© 2015 г. Ф.А. Сёмин\* \*\*, М.В. Зберия\* \*\*, Н.А. Кубасова\* \*\*, А.К. Цатурян\* \*\*

\*Институт механики Московского государственного университета им. М.В. Ломоносова, 119192, Москва, Мичуринский просп., 1;

\*\*Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б.Н. Ельцина, 620002, Екатеринбург, ул. Мира, 19

E-mail: tsat@imec.msu.ru

Поступила в редакцию 17.08.15 г.

Представлены результаты численного моделирования зависимостей конечно-диастолического, конечно-систолического и ударного объема левого желудочка сердца в рамках ранее предложенной простой кинетической модели миокардиальной ткани и простейшей аппроксимации геометрии желудочка толстостенным цилиндром с меняющейся по толщине его стенки ориентацией мышечных волокон. Течение крови в сосудистом русле моделировали простой линейной моделью с сосредоточенными параметрами. Показано, что даже в рамках такого простого подхода удастся воспроизвести наблюдаемые зависимости насосной функции сердца от пред- и постнагрузки, т.е. от конечно-диастолического давления и периферического сопротивления. Согласно проведенным расчетам, изменения параметров, характеризующих растяжимость артерий и инерционность крови, не влияют на ударный объем желудочка.

*Ключевые слова:* сердце, левый желудочек, математическая модель, преднагрузка, постнагрузка.

Несмотря на успешное развитие математических моделей сердца, начиная с описания процессов генерации и распространения электрических потенциалов в миокарде до построения конечно-элементных моделей [1], задача «сквозного» многомасштабного моделирования насосной функции сердца на основе моделей, описывающих процесс сокращения миокарда на молекулярно-клеточном уровне, далека от разрешения. Механическая функция сердечной мышцы обусловлена взаимодействием сократительных белков – актина и миозина, а управление сокращением и расслаблением сердца обеспечивают регуляторные белки, связанные с тонкой актиновой нитью, – тропонин и тропомиозин, действие которых зависит от вызванного электрическим возбуждением изменения концентрации ионов  $Ca^{2+}$  в клетках. При сквозном многомасштабном моделировании наиболее сложным оказывается совмещение моделей механики сокращения с грамотным описанием современных представлений о механизмах регуляции. Мы предложили относительно простую модель [2,3], в которой активные механические процессы в сердечной мышце описываются системой обыкновенных дифференциальных уравнений для величин, характери-

зующих микродеформацию актин-миозиновых комплексов и концентрации некоторых веществ внутри клеток. Эта модель хорошо описывает широкий круг экспериментальных данных и по ряду характеристик превосходит ранее предложенные модели [4,5]. Мы также рассмотрели простую цилиндрическую модель левого желудочка сердца, основанную на этой модели миокарда, и смогли удовлетворительно описать некоторые базовые параметры работы левого желудочка (артериальное давление, величины ударного объема и фракции выброса и др.) и даже воспроизвести отдельные последствия изменений свойств сердечной мышцы, характерные для некоторых кардиомиопатий [6]. Одно из отличий результатов расчетов по этой модели от опытных данных состояло в том, что пик развития внутрижелудочкового давления совпадал с моментом окончания фазы изгнания, в то время как в реальности закрытие аортального клапана происходит на фоне снижения давления в желудочке. Мы предположили, что это связано с тем, что в качестве модели артериального русла была использована простейшая модель упругого резервуара [7]. В настоящей работе мы заменили модель Франка на более реалистичную, хотя по-прежнему очень

«Базовые» значения параметров модели сосудистого русла

| $L_0$ | $L$ | $C_0$   | $C$    | $C_C$   | $C_V$ | $R_{per}$ | $R_0$ | $R$ | $R_C$ |
|-------|-----|---------|--------|---------|-------|-----------|-------|-----|-------|
| 0,01  | 2,5 | 0,00056 | 0,0001 | 0,00105 | 0,05  | 1500      | 25    | 10  | 63    |

Примечание. Значения в единицах системы СГС, параметры модели миокарда и желудочка такие же, как в работах [2,3,6].

простую модель [8] и провели расчеты зависимостей производительности модели левого желудочка сердца от величин пред- и постнагрузки, т.е. от конечно-диастолического давления в желудочке и от периферического сопротивления сосудистого русла.

### МАТЕМАТИЧЕСКАЯ МОДЕЛЬ

Модель миокардиальной ткани была описана ранее [2,3], а основанная на ней цилиндрическая модель левого желудочка – в работе [6]. Вкратце, тензор напряжения представляется суммой изотропной и анизотропной частей. Первая описывает нелинейно-упругие свойства пассивного (расслабленного) миокарда. Вторая представляет собой скаляр, умноженный на тензорный квадрат в замороженного в среду единичного вектора, направленного вдоль волокон. Скаляр, в свою очередь, состоит из члена, описывающего вклад титина в упругие свойства мышцы, и активного напряжения. Это напряжение определяется системой кинетических уравнений, описывающих количество актин-миозиновых мостиков, их среднее по ансамблю растяжение, а также доли молекул регуляторного белка тропонина, связанного с ионами кальция в зоне перекрытия актиновых и миозиновых нитей в саркомерах и вне ее. Последнее кинетическое уравнение описывает изменение концентрации ионов кальция в миокардиальной клетке с учетом его высвобождения в результате прохождения волны электрического возбуждения и поглощения в саркоплазматический ретикулум.

Левый желудочек сердца моделировали толстостенным несжимаемым цилиндром, в котором направление волокон резко меняется при продвижении от внутренних слоев к внешним на  $135^\circ$ . При этом полагали, что деформации определяются тремя скалярами: осевым и радиальным растяжениями внутренней полости и кручением желудочка, а инерцией миокарда пренебрегали. Граничные условия представляют собой равенство напряжений на стенке и на дне желудочка давлению крови и отсутствию крутящего момента на верхушке желудочка. Полная система уравнений и значения параметров модели приведены в работах [2,3,6]. Эти

параметры составляли «базовый» набор, который оставался неизменным при всех расчетах, приведенных в данной работе.

Чтобы приблизить вид расчетных пульсовых кривых к наблюдаемым, мы использовали немного более сложную модель артериального русла, взяв за основу модель, предложенную в работе [8]. В этой модели давления в левом желудочке  $P_{LV}$  и магистральных артериях  $P_A$  и расход крови через аортальный клапан  $Q_0$  связаны между собой уравнениями:

$$L_0 \frac{dQ_0(t)}{dt} + R_0 Q_0(t) = P_{LV}(t) - P_A(t),$$

$$L \frac{dQ(t)}{dt} + R Q(t) = P_A(t) - P_2(t),$$

$$C_0 \frac{dP_A(t)}{dt} = Q_0(t) - Q(t),$$

$$C \frac{dP_2(t)}{dt} = Q(t) - \frac{P_2(t) - P_V(t)}{R_{per}} - \frac{P_2(t) - P_C(t)}{R_C},$$

$$C_C \frac{dP_C(t)}{dt} = \frac{P_2(t) - P_C(t)}{R_C},$$

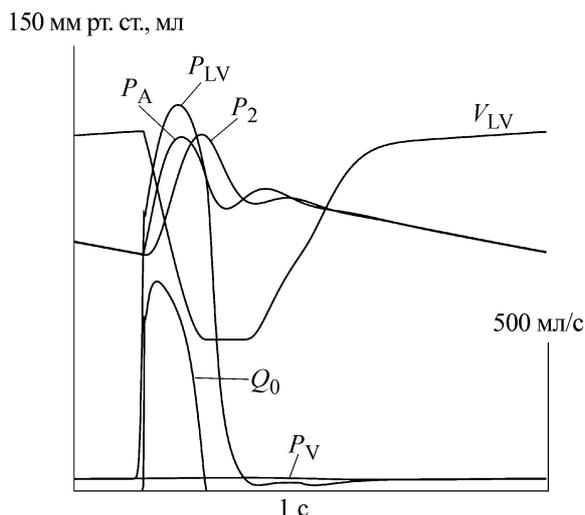
$$C_V \frac{dP_V(t)}{dt} = \frac{P_2(t) - P_V(t)}{R_{per}} - Q_i(t),$$

где  $P_{LV}$ ,  $P_A$ ,  $P_V$ ,  $P_2$  и  $P_C$  – давления в левом желудочке, аорте, легочных венах и в магистральных артериях разного калибра соответственно;  $Q_0$ ,  $Q_i$  и  $Q$  – расход через аортальный и митральный клапаны и через магистральные артерии соответственно;  $R_{per}$ ,  $R_0$ ,  $R$ ,  $R_C$  – периферическое сопротивление, сопротивление выводящего тракта желудочка, магистральных артерий и вязкое сопротивление стенок мелких артерий, а  $L_0$ ,  $L$ ,  $C_0$ ,  $C$ ,  $C_V$  и  $C_C$  – инерционные и эластические характеристики различных отделов сосудистого русла.

### РЕЗУЛЬТАТЫ

Результаты расчета гемодинамических характеристик при «базовом» наборе параметров (таблица) модели показаны на рис. 1.

Видно, что модель достаточно хорошо воспроизводит стандартные характеристики сердечного цикла: вид кривых желудочкового и

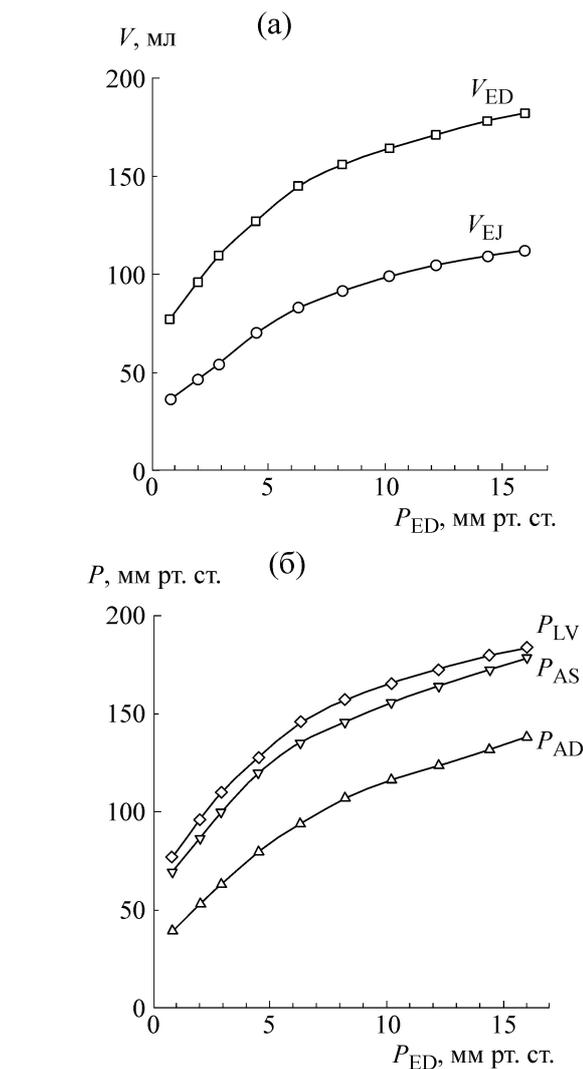


**Рис. 1.** Временной ход основных гемодинамических параметров в цикле с частотой 65 в минуту при «базовом» наборе параметров модели центральной гемодинамики. Левая шкала относится к давлениям крови в различных разделах сердечно-сосудистой системы и к объему желудочка, правая – к расходу крови.  $V_{LV}$  – объем полости желудочка, остальные обозначения величин приведены в тексте.

артериального давления, включая фазовый сдвиг между ними, наличие дикротической впадины на кривой артериального давления сразу по окончании фазы изгнания крови из желудочка и др. Введение в модель дополнительных параметров, характеризующих артериальную часть сосудистого русла, позволило освободиться от недостатков исходной модели [6], предсказывающей увеличение давления в желудочке на протяжении почти всей фазы изгнания.

Одним из главных свойств левого желудочка сердца является так называемый закон Франка–Старлинга, согласно которому ударный объем резко возрастает при увеличении конечно-диастолической длины мышечных волокон или, пользуясь макроскопическими характеристиками, преднагрузки – конечно-диастолического объема или конечно-диастолического давления в желудочке. Полученные на модели зависимости конечно-диастолического и ударного объемов желудочка и давлений в желудочке и магистральных артериях от преднагрузки показаны на рис. 2.

Видно, что модель предсказывает значительный рост конечно-диастолического и ударного объемов и артериального давления в ответ на увеличение конечно-диастолического давления (рис. 2) при постоянных значениях параметров модели, в том числе периферического сопротивления кровотоку. Похожие зависимости были найдены в опытах на животных [9] и обна-

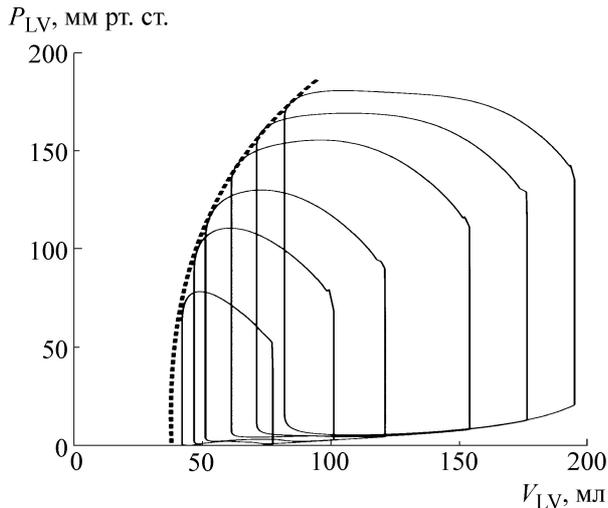


**Рис. 2.** Результаты расчета зависимостей конечно-диастолического ( $V_{ED}$ ) и ударного ( $V_{EJ}$ ) объемов (а) левого желудочка сердца, пикового давления в левом желудочке ( $P_{LV}$ ), а также систолического ( $P_{AS}$ ) и диастолического ( $P_{AD}$ ) артериального давления (б) от конечно-диастолического давления ( $P_{ED}$ ) при «базовом» наборе параметров модели.

ружены при наблюдениях за добровольцами и пациентами.

Одним из способов охарактеризовать производительность левого желудочка сердца, в том числе оценить выраженность закона Франка–Старлинга, являются введенные еще О. Франком [10]  $P$ – $V$ -диаграммы в координатах объем–давление. Расчетные  $P$ – $V$ -диаграммы для нашей модели, полученные при различных значениях конечно-диастолического объема или конечно-диастолического давления, показаны на рис. 3.

Кривые, показанные на рис. 3, весьма близки к тем, которые наблюдаются в экспериментах [11]. Это демонстрирует, что наша модель



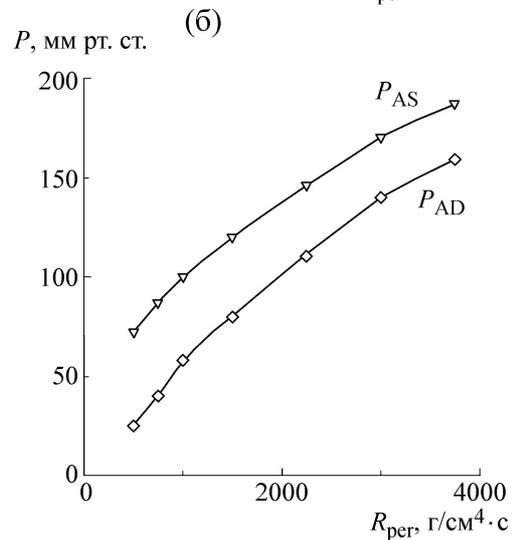
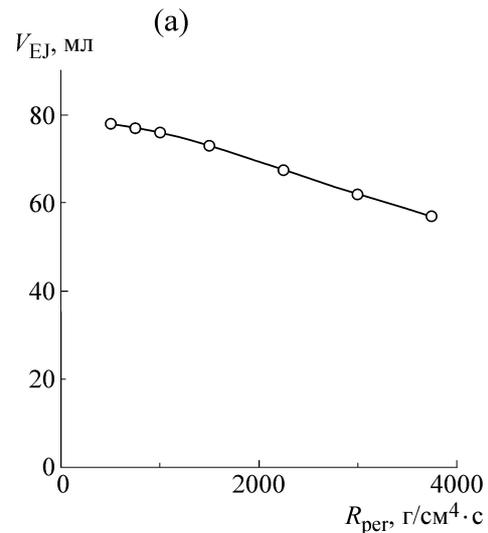
**Рис. 3.** Расчетные  $P$ - $V$ -диаграммы для различных значений конечно-диастолического давления  $P_{ED}$  в левом желудочке при «базовых» значениях параметров. Пунктирная линия – огибающая семейства замкнутых  $P$ - $V$ -диаграмм, проведенная по точкам, соответствующим моменту завершения фазы изгнания крови.

достаточно хорошо описывает зависимость производительности левого желудочка сердца от преднагрузки. Таким образом, включение в модели миокардиальной ткани [2,3] зависимой активации от длины саркомеров в описание клеток и ткани сердечной мышцы, т.е. закон Франка–Старлинга на микроуровне, обеспечивает его выполнение и на макроуровне.

Расчетная зависимость сердечного выброса и давлений в желудочке и артериальном русле от постнагрузки, т.е. от периферического сопротивления кровотоку, показана на рис. 4.

Как и в экспериментах на сердцах собак [12], значительное (в 7,5 раз) увеличение периферического сопротивления приводит лишь к относительно небольшому (28%) снижению ударного объема крови даже без учета увеличения кровоснабжения сердца за счет увеличения артериального давления, которое изменяется при этом в несколько раз. Отметим, что расчетная фракция выброса также несколько снижается с ростом  $R_{per}$ : от 64% при  $500 \text{ г}\cdot\text{см}^{-4}\cdot\text{с}^{-1}$  до 50% при  $3750 \text{ г}\cdot\text{см}^{-4}\cdot\text{с}^{-1}$ .

Мы также провели расчеты зависимости насосной функции левого желудочка от динамических характеристик артериальной нагрузки: показателя растяжимости артерий  $S$  и коэффициента  $L$ , описывающего инерционные свойства крови. Оказалось, что ударный объем остается практически постоянным при двукратном увеличении или уменьшении каждого из

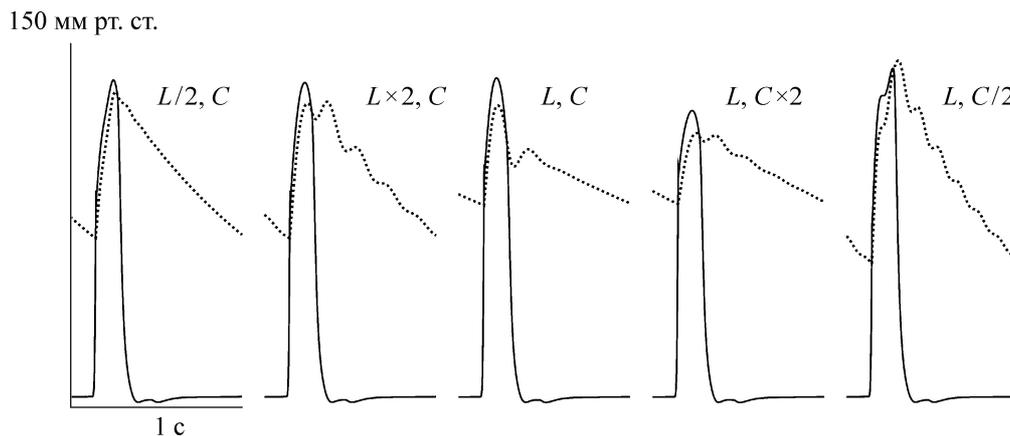


**Рис. 4.** Результаты моделирования зависимостей ударного объема ( $V_{EJ}$ ), а также систолического ( $P_{AS}$ ) и диастолического ( $P_{AD}$ ) давления крови от периферического сопротивления  $R_{per}$  показаны на (а) и (б) соответственно.

этих параметров. При этом форма пульсовых кривых давления в желудочке и магистральных артериях сильно меняется. При снижении эластичности артерий амплитуда колебаний артериального давления возрастает, а при увеличении, наоборот, снижается. Увеличение  $L$  или снижение  $S$  приводят к появлению колебаний на пульсовой кривой артериального давления. Наоборот, двукратное снижение  $L$  делает пульсовую кривую «треугольной» (рис. 5).

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты расчетов показывают, что наша модель адекватно описывает увеличение сер-



**Рис. 5.** Расчетные кривые пульсового давления в левом желудочке сердца (непрерывные линии) и в магистральных артериях (пунктир). В центре – «базовые» значения параметров; двукратное увеличение ( $\times 2$ ) или уменьшение ( $/2$ ) растяжимости  $C$  или инерционности  $L$  обозначено над кривыми.

дечного выброса в ответ на увеличение конечно-диастолического давления (и конечно-диастолического объема), т.е. проявление закона Франка–Старлинга. Модель также адекватно описывает относительное постоянство сердечного выброса в ответ на увеличение периферического сопротивления (и артериального давления), т.е. воспроизводит хорошо известные данные о том, что левый желудочек ведет себя как «жесткий» насос, производительность которого практически не зависит от нагрузки, пока последняя остается в разумных пределах. Динамические компоненты нагрузки, т.е. инерционность крови и эластичность артериального русла, не влияют на производительность левого желудочка, хотя их вариация существенно изменяет вид пульсовых кривых давления. Таким образом, предложенная модель описывает физиологические реакции нормального сердца и может послужить основой для разработки индивидуализированных моделей сердца больных с различными патологиями.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (грант 14-35-00005).

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. N. A. Trayanova and J. J. Rice, *Front Physiol.* **2** (43) (2011). doi: 10.3389/fphys.2011.00043.
2. Ф. А. Семин и А. К. Цатурян, *Биофизика* **57** (5), 840 (2012).
3. Ф. А. Семин, *Биофизика* **59** (4), 951 (2014).
4. J. J. Rice, F. Wang, D. M. Bers, and P. P. de Tombe, *Biophys. J.* **95** (5), 2368 (2008).
5. S. A. Niederer, P. J. Hunter, and N. P. Smith, *Biophys. J.* **90** (5), 1697 (2006).
6. Ф. А. Семин и А. К. Цатурян, *Докл. РАН* **462** (2), 233 (2015).
7. O. Frank, *Z. Biol.* **37**, 483 (1899).
8. R. Burattini and G. Gnudi, *Med. Biol. Eng. Comput.* **20** (2), 134 (1982).
9. W. Patterson and E. H. Starling, *J. Physiol.* **48** (5), 357 (1914).
10. O. Frank, *Z. Biol.* **37**, 483 (1899).
11. K. Sagawa, *Circ. Res.* **43** (5), 677 (1978).
12. J. Markwalder and E. H. Starling, *J. Physiol.* **48** (4), 348 (1914).

## **Mathematical Modelling of the Dependence of the Performance of the Left Ventricle of the Heart on Preload and Afterload**

**F.A. Syomin\* \*\*, M.V. Zberia\* \*\*, N.A. Koubassova\* \*\*, and A.K. Tsaturyan\* \*\***

*\*Institute of Mechanics, Lomonosov Moscow State University, Mitchurinsky prosp. 1, Moscow, 119192 Russia*

*\*\*Ural Federal University, ul. Mira 19, Ekaterinburg, 620002 Russia*

The results of the numerical simulation of the end-diastolic, end-systolic and stroke volumes of the left ventricle of the heart are presented. The simulation was based on a published simple kinetic model of cardiac muscle and approximation of the ventricle geometry with thick-wall cylinder where the fibre orientation varied linearly from sub-epicardium towards sub-endocardium. Blood flow was modelled with a liner compartment model. This simplified approach provides correct dependencies of the stroke volume on the pre- and afterload, namely end-diastolic pressure and peripheral resistance. The calculations show that the stroke volume is independent of arterial compliance and blood inertia.

*Key words: heart, left ventricle, mathematical model, preload, afterload*