

ПРИМЕНЕНИЕ ФРАКТАЛЬНОГО АНАЛИЗА ДЛЯ ОЦЕНКИ АРТЕРИАЛЬНОЙ СИСТЕМЫ МОЗГА КРЫСЫ

© 2020 г. В.С. Копылова, С.Е. Бороновский, Я.Р. Нарциссов

НИИ цитохимии и молекулярной фармакологии, 115404, Москва, ул. 6-я Радиальная, 24/14

E-mail: kopilova.veronika@yandex.ru

Поступила в редакцию 29.11.2019 г.

После доработки 29.11.2019 г.

Принята к публикации 27.02.2020 г.

Сосудистые сети обладают свойствами самоподобия, что позволяет рассматривать их как стохастические фракталы. Для оценки параметров фрактальной структуры традиционно используется метод «Box-counting» на основе расчетов по центральной линии сосуда. Подобный алгоритм не позволяет учитывать различия структур между разными уровнями бифуркации системы, характеризующимися природным свойством изменения калибра сосудов. При этом расхождение между значениями фрактальной размерности может превышать 20%. В данной работе предложен подход, позволяющий избежать недооценки сложности системы для низких порядков бифуркации и крупных сосудов. На основе построенного артериального дерева мозга крысы показано, что при увеличении показателя ветвления и показателя затухания длины ветви происходит увеличение значения фрактальной размерности. Полученные значения наиболее полно отражают свойства артериального дерева с учетом реальной геометрии сосудов, и их предлагается использовать для оценки трехмерных сосудистых сетей.

Ключевые слова: артериальная система, ветвление кровеносных сосудов, компьютерное моделирование, фрактальная размерность.

DOI: 10.31857/S0006302920030199

Основная функция сосудистой системы состоит в обеспечении всех клеток организма кислородом и другими жизненно важными метаболитами. Для наиболее эффективного выполнения данной задачи артериальное дерево должно представлять из себя ветвящуюся систему, при этом бифуркация является наиболее распространенной формой деления на каждом шаге [1]. В связи с чрезвычайной сложностью и многоуровневостью топологии сосудистой сети отсутствует однозначное мнение о том, какие параметры использовать для описания структуры кровеносных сосудов. Кроме того, необходим критерий нормального развития, позволяющий диагностировать заболевания. Для решения этих проблем применялся фрактальный анализ при оценке различных здоровых и патологических кровеносных систем [2, 3]. Сосудистые сети не являются строго фрактальными, поскольку они не проявляют масштабную инвариантность на бесконечном диапазоне, однако они обладают свойствами самоподобия, так как процесс ветвления на каждом этапе одинаков, следовательно, сосудистая система носит фрактальный характер и может рассматриваться как псевдофрактал [4]. Было показано, что, по крайней мере, артериальная система

мозга представляет собой совокупность двух компонент: однородно заполняющей пространство капиллярной сети и разветвленной фрактальной структуры более крупных сосудов [5]. В фрактальной геометрии свойства самоподобных структур, наблюдаемых в широком спектре последовательных бифуркаций, оцениваются количественно с использованием фрактальной размерности (FD), которая является мерой сложности структур [6]. Ее можно рассматривать как количественное определение заполнения пространства, аналогичное анализу плотности сосудов [7]. Так, в случае двумерной разветвляющейся сети, чем ближе значение фрактальной размерности к двум, тем более эффективно дерево заполняет пространство, так как верхний предел фрактального измерения соответствует топологическому измерению. Оценка фрактальной размерности была использована для характеристики сетчатки человека [8], различных опухолевых образований [9, 10], а также для анализа трехмерного артериального дерева легких человека, полученного с использованием данных компьютерной томографии [11]. Кроме того, в нескольких исследованиях были оценены фрактальные измерения 2D-проекций сосудистой системы легких

пациентов [12]. Оценка фрактальной размерности широко используется для характеристики сосудистых сетей при различных заболеваниях. Так, например, уменьшение фрактальной размерности легочного артериального дерева по данным КТ-ангиографии связывают с ухудшением выживаемости в исследовании людей с легочной гипертензией [13], а также с повышенным риском развития инсульта [14]. Была выдвинута гипотеза, что любая патологическая морфология сосудистого дерева приводит к уменьшению фрактальной размерности [15]. В настоящей работе фрактальный анализ был применен для оценки структуры в модели артериального дерева мозга крысы.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для того чтобы анатомически корректно отразить структуру церебральной сети, модельное представление артериального дерева было разделено на детерминированную и стохастическую части в зависимости от калибра сосуда. Основные артерии головного мозга, имеющие большой радиус, а также топология которых достаточно консервативна у большинства образцов, представляют собой детерминированную структуру, что позволяет максимально точно воспроизвести характерную топологию крупных артерий. Представление артерий детерминированной части было реализовано в виде упорядоченной совокупности цилиндров, для каждого из которых задавались радиусы и координаты центров их оснований, где радиус цилиндра соответствовал радиусу сосуда. Диаметры основных артерий мозга крысы, использованные для построения базового уровня, были рассчитаны на основе изображений сосудов мозга крысы.

Более мелкие сосуды, являющиеся ответвлениями от основных артерий, были выделены в отдельную стохастическую структуру. Стохастическая часть реализуется в виде бинарного дерева, что согласуется с данными морфометрического анализа, в ходе которого было установлено, что практически всегда при ветвлении сосудистой системы образуется бифуркация [16, 17]. При такой форме ветвления материнская ветвь (i) разделяется на два дочерних сосуда ($2i+1$, $2i+2$), каждый из которых в свою очередь образует бифуркацию вплоть до достижения уровня, соответствующего минимальному радиусу сосуда, который в данной модели соответствует 8 мкм. При этом процесс генерации каждой единичной бифуркации состоит из нескольких ключевых этапов (рис. 1). В качестве входных параметров выступают радиус, длина и координаты узлов материнской ветви, а также значения ключевых параметров модели, которые определяют геометрию ветвления дерева в целом. Уменьшение длин дочерних сосудов относительно длины материнской ветви характеризуется показателем затухания длины ветви (λ):

$$L_{2i+1, 2i+2} = \lambda L_i. \quad (1)$$

Взаимосвязь между радиусом материнской ветви и радиусами левой и правой дочерних ветвей устанавливается бифуркационным законом, также известным как закон Мюррэя [18]:

$$R_i^\gamma = R_{2i+1}^\gamma + R_{2i+2}^\gamma, \quad (2)$$

где γ – показатель ветвления, значения которого, согласно литературным данным, варьируют от двух до трех [19, 20]. Генерация нормализованных радиусов дочерних сосудов происходит в диапазоне, определенном радиусом материнской ветви и минимальным радиусом:

$$\begin{cases} r_{\text{low}} = \frac{R_{\text{low}}}{R_i} \\ r_{\text{high}} = \left(1 - r_{\text{low}}^\gamma\right)^{\frac{1}{\gamma}} \end{cases} \Rightarrow \begin{cases} r_{2i+1} = r_{\text{low}} + (r_{\text{high}} - r_{\text{low}}) \cdot U(0,1) \\ r_{2i+2} = \left(1 - r_{2i+1}^\gamma\right)^{\frac{1}{\gamma}} \end{cases}, \quad (3)$$

где R_{low} – минимальный радиус в артериальной системе; $U(0,1)$ – стандартное равномерное распределение. Наряду с радиусами и длинами дочерних сосудов происходит генерация азимутальных углов:

$$\begin{aligned} \phi_{2i+1} &= 2\pi U(0,1), \\ \phi_{2i+2} &= \phi_{2i+1} + \pi. \end{aligned} \quad (4)$$

Далее на основе нормализованных радиусов рассчитываются бифуркационные углы между дочерними ветвями:

$$\begin{cases} \theta_{2i+1} = \arccos\left(\frac{r_{2i+1}^2}{2} + \frac{r_{2i+1}^{-2}}{2} \left(1 - \left(1 - r_{2i+1}^\gamma\right)^{\frac{4}{\gamma}}\right)\right) \\ \theta_{2i+2} = \arccos\left(\frac{r_{2i+2}^2}{2} + \frac{r_{2i+2}^{-2}}{2} \left(1 - \left(1 - r_{2i+2}^\gamma\right)^{\frac{4}{\gamma}}\right)\right) \end{cases}. \quad (5)$$

С использованием полученных координат терминальных узлов исключаются пересечения между сосудами путем вычисления расстояний до ближайших бифуркаций. В данной работе генерация артериальной системы происходит в пространстве, ограниченном геометрическими размерами фантома мозга крысы, поэтому на



Рис. 1. Алгоритм моделирования единичной бифуркации.

последнем этапе проверяется локализация терминальных узлов внутри заданной области:

$$\Omega = \bigcup_i E_i; \quad E_i = \left\{ \bar{x} : \sum_{j=1}^3 \left(\frac{x_j - c_{i,j}}{R_{i,j}} \right)^2 \leq 1 \right\}, \quad (6)$$

где $c_{i,j}$ и $R_{i,j}$ – координаты центра и величины полуосей i -го эллипсоида. Фантом мозга крысы был построен с использованием аппроксимации мозга системой эллипсоидов, геометрические параметры которых были получены на основе оцифровки изображений головного мозга крысы.

Артериальные деревья, построенные с использованием предложенного подхода, были использованы для оценки фрактальной размерности методом «Box-counting» [21]. Для заданной фрактальной структуры, встроенной в d -мерный объем, метод состоит в разбиении пространства структуры на d -мерную сетку переменного размера. Количество непустых ячеек $N(r)$ размера r , необходимых для покрытия фрактальной структуры, зависит от r :

$$N(r) \sim r^{-FD}, \quad (7)$$

где FD – фрактальная размерность заданной структуры. Алгоритм «Box-counting» подсчитывает количество непустых ячеек для различных значений r . Значение фрактальной размерности рассчитывается на основе линейной аппроксимации логарифмической кривой:

$$FD = \lim_{r \rightarrow 0} \frac{\log N(r)}{\log \frac{1}{r}}. \quad (8)$$

На рис. 2 показан пример расчета фрактальной размерности двумерного артериального дерева, построенного на основе алгоритма, представленного выше. В описанном примере каждый сосуд для расчета был представлен центральной линией, что не позволяет учитывать влияние радиуса сосуда на величину фрактальной размерности (рис. 3а). Следует отметить, что радиус сосуда является одной из важнейших геометрических характеристик единичной ветви, определяющей топологию артериального дерева в целом. В связи с этим был разработан подход, позволяющий более точно оценивать сложность сосудистой сети. Поверхность каждого сосуда равномерно разбивается на полигоны, среднее значение длины ребер

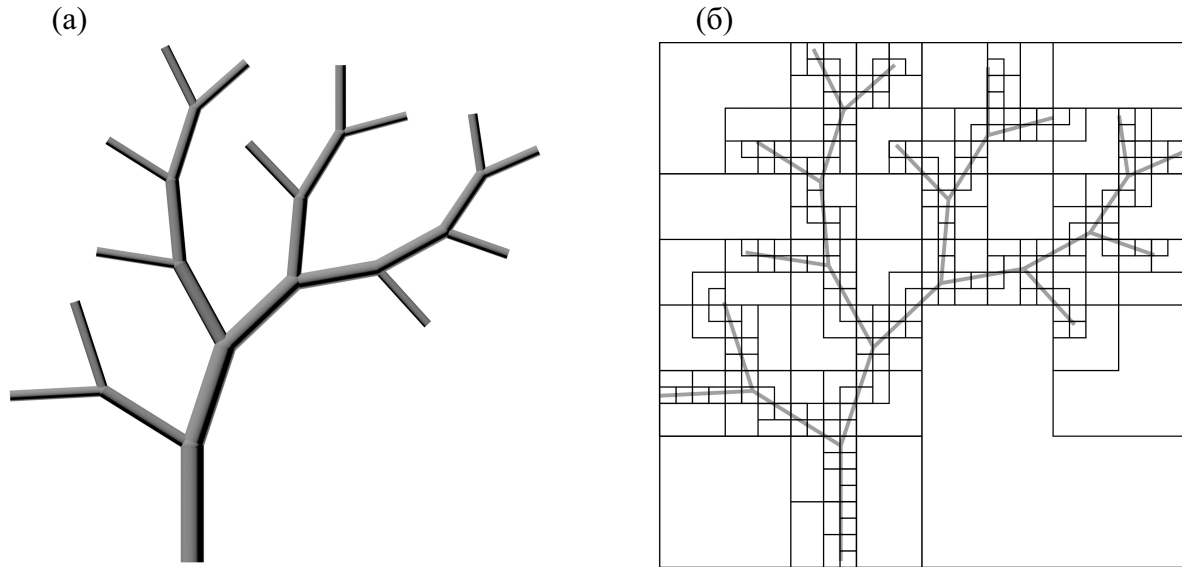


Рис. 2. Схематическое представление метода измерения фрактальной размерности на примере двумерной артериальной сети методом «Box-counting»: (а) – двумерное артериальное дерево, построенное с использованием предложенного подхода; (б) – последовательное разбиение пространства на сетку переменного размера с выделением ячеек, покрывающих структуру артериального дерева.

которых составляет величину порядка двух микрометров (рис. 3б).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Основное влияние на пространственное расположение сосудов и топологию артериального дерева оказывают показатели бифуркации (γ) и затухания длины ветви (λ). В большей степени это относится к стохастической части системы, поскольку геометрия крупных артерий является менее вариабельной. В качестве дополнительных параметров, ограничивающих сложность системы, выступают пространство построения сосудистой системы (Ω) и минимально возможный радиус сосуда (R_{low}), которые являются биологиче-

скими особенностями исследуемого объекта. Для оценки прямого влияния ключевых параметров модели на топологию сосудистой системы без учета ограничивающих факторов были построены двумерные единичные дочерние деревья на основе описанных выше принципов для различных значений показателя ветвления (рис. 4) и показателя затухания длины ветви (рис. 5). В представленных моделях радиус материнского сосуда принимали равным 40 мкм, далее происходило построение сосудистого дерева до достижения заданного радиуса ветви, который соответствовал 5 мкм. Из приведенных моделей видно, что при увеличении показателя ветвления плотность сосудов заметно увеличивается. В свою очередь, увеличение показателя затухания длины ветви

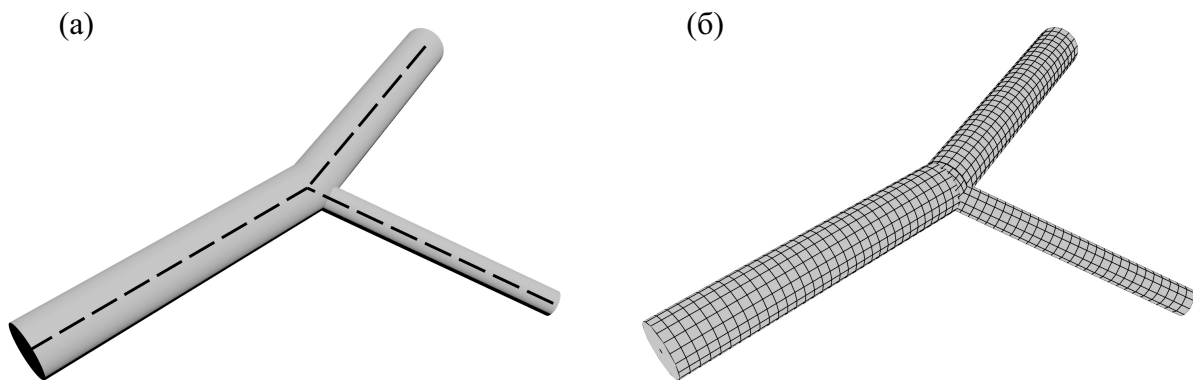


Рис. 3. Представление единичной бифуркации для расчета фрактальной размерности: (а) – сосуды аппроксимированы центральной линией; (б) – поверхность сосудов представлена совокупностью полигонов.

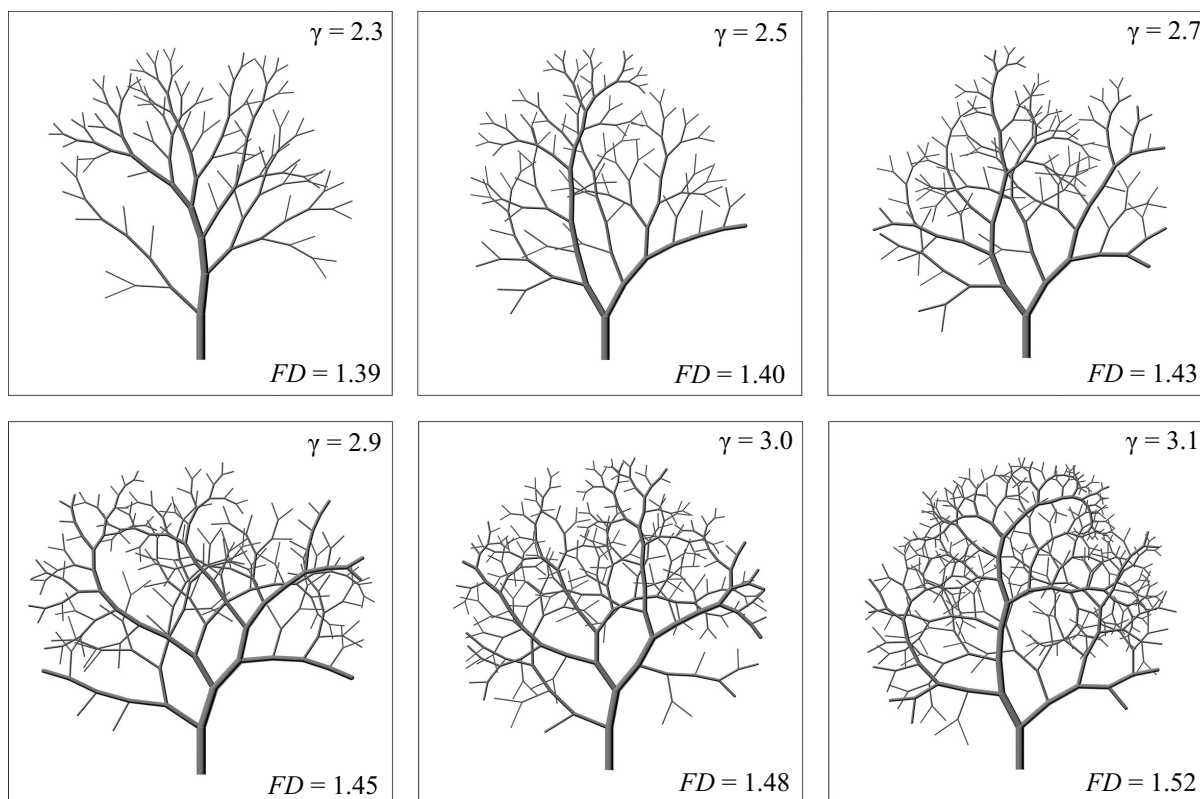


Рис. 4. Двумерные сосудистые деревья, построенные при различных значениях показателя ветвления (γ). Величина показателя затухания длины ветви (λ) принималась равной 0.90. Приведенные значения фрактальной размерности получены методом «Box-counting» по центральной линии сосудов.

приводит к формированию сосудистой системы, обеспечивающей большую область покрытия. Для того чтобы количественно определить заполнение пространства, были рассчитаны значения фрактальной размерности для каждого из построенных деревьев. С увеличением как показателя ветвления, так и показателя затухания длины ветви величина фрактальной размерности увеличивается. Это согласуется с экспериментальными данными о различных патологических морфологиях сосудистого дерева, при которых фрактальная размерность уменьшается [22–24]. Следует отметить, что диапазон изменения FD системы шире при изменении величины показателя ветвления ($\Delta FD = 0.13$), и сложность системы в большей степени определяется ее разветвленностью.

В случае анализа медицинских изображений сосудистых систем фрактальная размерность, как правило, оценивается на основе двумерных проекций [13, 25]. Это связано как со сложностью получения полной трехмерной структуры, так и с невозможностью автоматической сегментации отдельного сосуда для объемного представления, что приводит к необходимости линейной аппроксимации. Несмотря на это, оценка сложности системы по двумерным проекциям наименее за-

тратна с точки зрения вычислительных ресурсов и дает эффективный способ первичной оценки параметров модели исходя из имеющихся экспериментальных данных. Пример применения алгоритма «Box-counting» для расчета фрактальной размерности аксиальной проекции артериальной системы мозга крысы представлен на рис. 6. Были получены зависимости фрактальной размерности от показателя бифуркации и затухания длины ветви для случая аксиальной проекции (рис. 7). Характер роста FD сопоставим со случаем единичных двумерных деревьев, однако абсолютные значения в среднем выше на 0.36, а уменьшение диапазона ΔFD связано с наличием маловариативной структуры крупных артерий, не подчиняющихся бифуркационному принципу ветвления. При высоких значениях показателей γ и λ фрактальная размерность приближенно равна 1.83, что согласуется с экспериментальными данными и результатами моделирования, согласно которым фрактальная размерность превышает 1.80 [26, 27].

Наибольший интерес представляет анализ фрактальной размерности полной трехмерной сосудистой системы. В связи с этим была исследована зависимость фрактальной размерности от

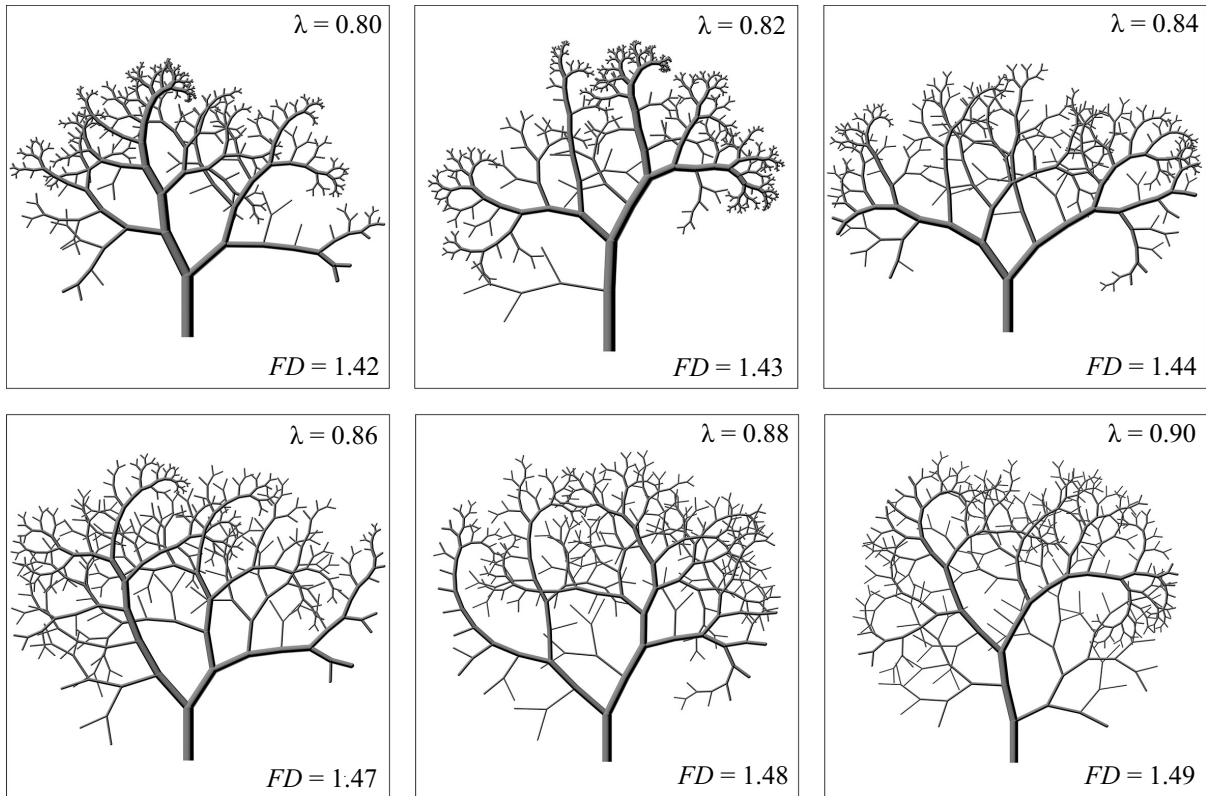


Рис. 5. Двумерные сосудистые деревья, построенные при различных значениях показателя затухания длины ветви (λ). Величина показателя ветвления (γ) принималась равной 3.0. Приведенные значения фрактальной размерности получены методом «Box-counting» по центральной линии сосудов.

параметров модели для трехмерного артериального дерева мозга крысы (рис. 8). Как видно из приведенного графика, при значениях показателя бифуркации, близких к трем, фрактальная размерность превышает 2.05 в случае оценки по центральной линии сосуда (FD_{line}). Несмотря на то

что изменение показателя ветвления влияет в первую очередь на разветвленность сети и, как следствие, на величину фрактальной размерности, увеличение калибров дочерних сосудов при росте γ является существенным. Кроме того, средние и модальные значения относительной

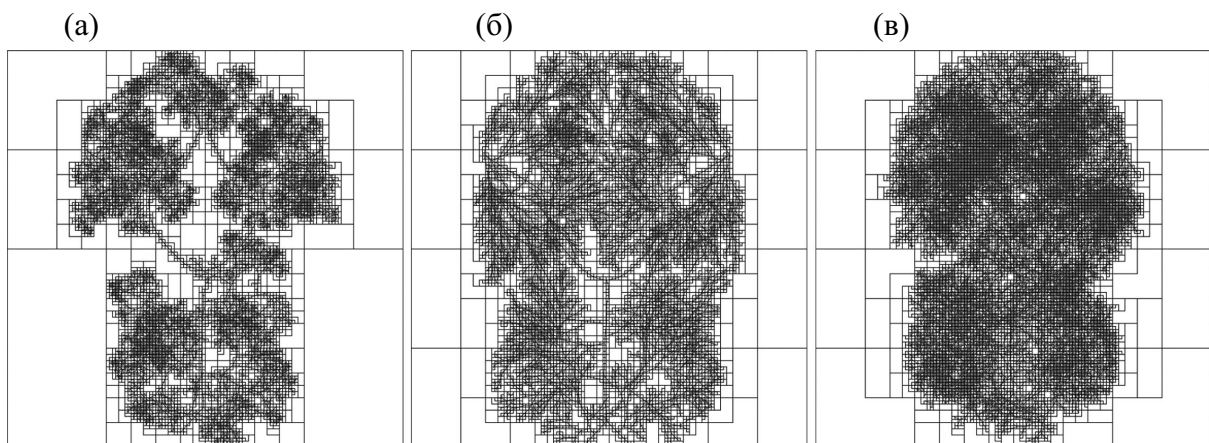


Рис. 6. Пример применения алгоритма «Box-counting» для расчета фрактальной размерности аксиальной проекции модельных артериальных систем мозга крысы при различных значениях ключевых параметров: (а) — $\gamma = 3.0$, $\lambda = 0.80$; (б) — $\gamma = 2.3$, $\lambda = 0.90$; (в) — $\gamma = 3.0$, $\lambda = 0.90$.

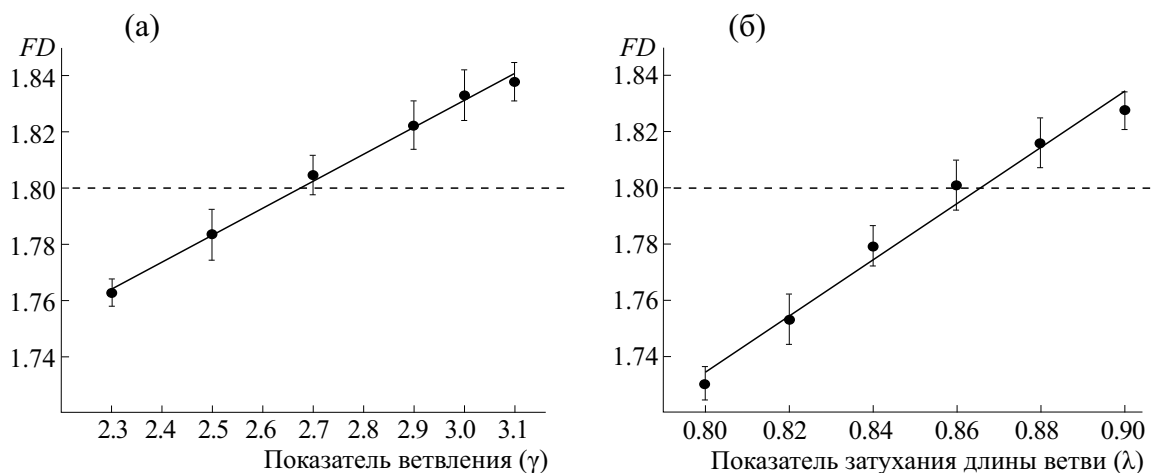


Рис. 7. (а) – Зависимость фрактальной размерности аксиальной проекции артериального дерева от показателя ветвления (γ); (б) – зависимость фрактальной размерности аксиальной проекции артериального дерева от показателя затухания длины ветви (λ). Результаты представлены в виде $M \pm SD$ для 20 независимо сгенерированных артериальных систем мозга крысы для каждого из расчетов.

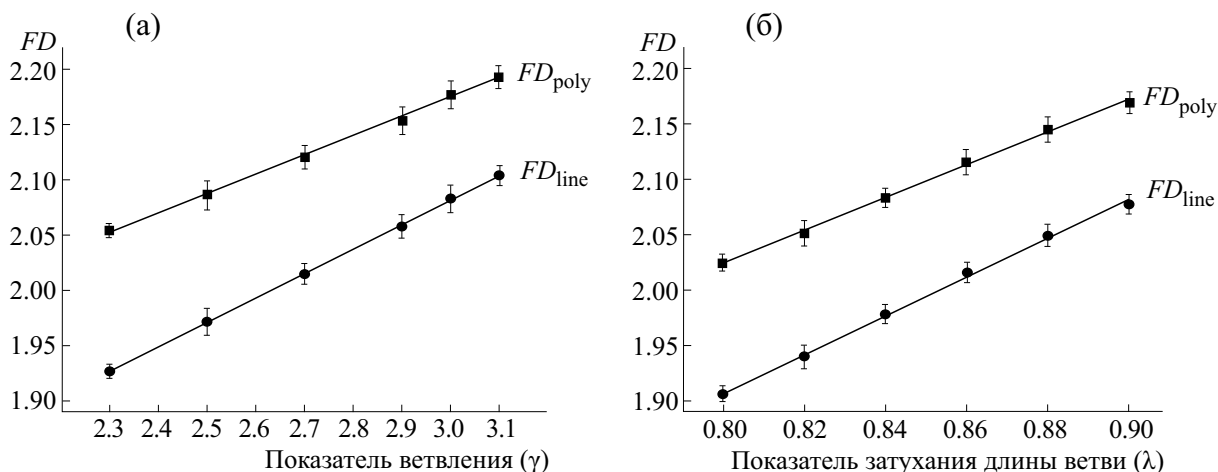


Рис. 8. (а) – Зависимости фрактальной размерности трехмерного артериального дерева от показателя ветвления (γ); (б) – зависимости фрактальной размерности трехмерного артериального дерева от показателя затухания длины ветви (λ). Результаты представлены в виде $M \pm SD$ для 20 независимо сгенерированных артериальных систем мозга крысы для каждого из расчетов.

длины сосудов для артериальной системы мозга крысы составляют 16 и 10 соответственно [28]. Это говорит о том, что для большого количества сосудов линейная аппроксимация не является эффективной, а недооценка величины фрактальной размерности при расчете по центральной линии существенна. Для оценки влияния радиуса сосуда на сложность такой системы поверхность каждого сосуда была представлена в виде совокупности полигонов. Для всех зависимостей характерно увеличение FD_{poly} , а средняя разница при оценке фрактальной размерности между двумя методами расчета составляет 0.11. Полученные значения фрактальной размерности в полной мере

отражают влияние параметров артериального дерева с учетом точной геометрии сосудов, и предлагается использовать их для оценки трехмерных сосудистых сетей.

Как было показано ранее, для максимального соответствия бифуркационной модели артериального дерева мозга крысы пространство параметров $\{\gamma, \lambda\}$ должно быть строго ограничено снизу. Системы с низким значением показателя бифуркации ($\gamma < 2.9$) показывают недостаточную разветвленность, степень симметричности и не обеспечивают необходимого объема артериальной крови [29, 30]. В свою очередь, артериальная система, эффективная с точки зрения топологии

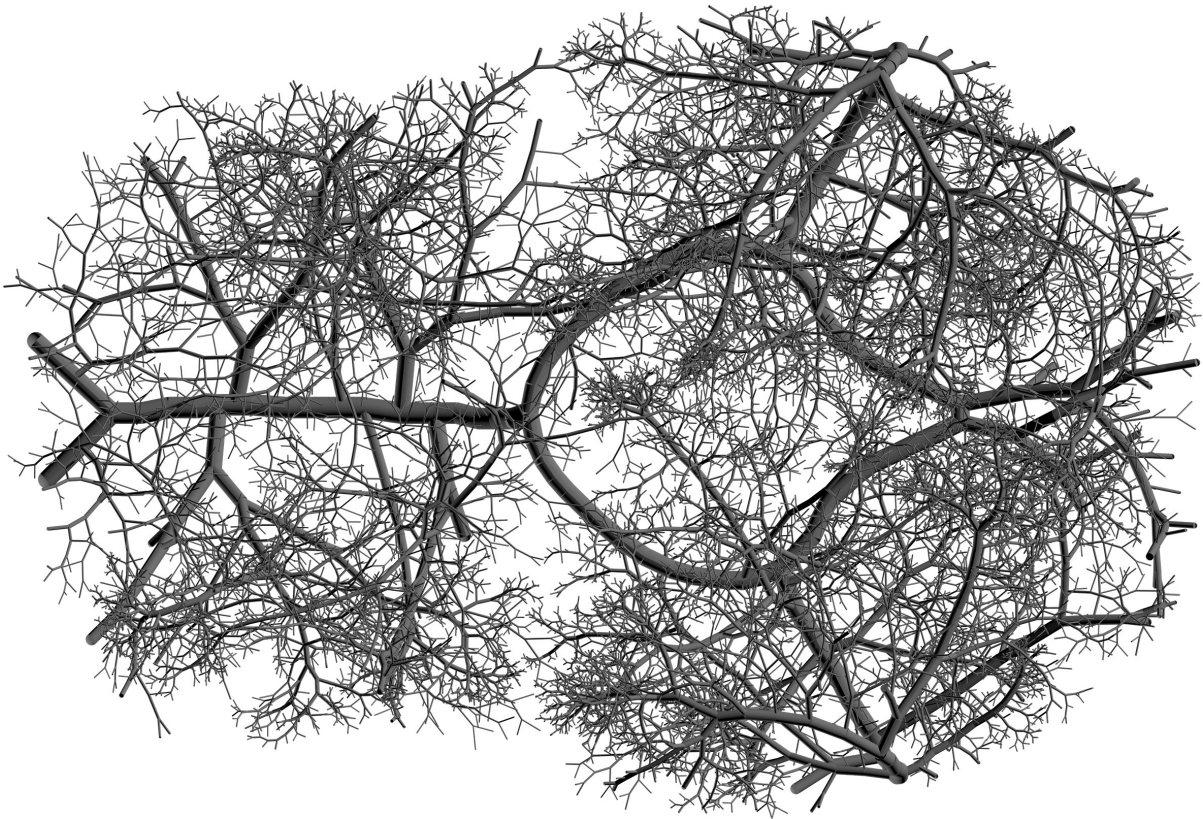


Рис. 9. Модель артериального дерева мозга крысы, построенная на основе оптимальных значений бифуркационных параметров ($\gamma = 3.0$, $\lambda = 0.90$). Минимальный радиус сосудов ограничен 8 мкм, что соответствует уровню терминальных артериол.

сосудов, может быть получена только при оптимальном значении обоих ключевых параметров ($\gamma = 3.0$; $\lambda = 0.90$) [28]. Ограничение радиуса сосудов на уровне метартериол связано с тем фактом, что микрокапиллярные русла, как правило, не подчиняются бифуркационным законам ветвления и представляют собой хаотические сетеподобные структуры [31]. Пример оптимального артериального дерева приведен на рис. 9.

Приведенные выше результаты позволяют оценить как значения фрактальных размерностей для различных артериальных деревьев в целом, так и учитывать влияние основных бифуркационных параметров на сложность системы. В свою очередь, внутри одной артериальной системы фрактальная размерность локальных участков может существенно различаться несмотря на тот факт, что и законы ветвления (разделение материнской ветви строго на два дочерних сосуда) и ключевые параметры внутри одного дерева остаются неизменными.

Для артериального дерева с оптимальными значениями обоих параметров был проведен анализ зависимости фрактальной размерности от порядка ветвления для двух вариантов представления сосудов (рис. 10). Как видно из приведенных

графиков, с увеличением порядка ветвления величина FD возрастает, причем максимальной рост сложности системы наблюдается на первых пятнадцати порядках бифуркации в обоих случаях. Однако при методике расчета по центральной линии диапазон изменения фрактальной размерности существенно больше (от 1.42 до 2.08), тогда как при использовании полигонального представления — от 1.77 до 2.18. Следует также отметить, что граничному порядку ветвления, разделяющему артериальную систему на «распределяющие» и «доставляющие» сосуды [32, 28], соответствует рост сложности в 61 и 55% для линейного и полигонального представления соответственно.

Калибр сосудов не зависит напрямую от порядка ветвления, так как при увеличении порядка бифуркации симметричность сосудов значительно возрастает [33, 29]. Это связано с различными функциями двух типов сосудов: сосуды с преимущественно асимметричными бифуркациями дают относительно небольшой поток в боковые ветви при делении и, следовательно, способны переносить кровь на большие расстояния; более симметричная бифуркационная структура распадается на многочисленные мелкие ветви, которые

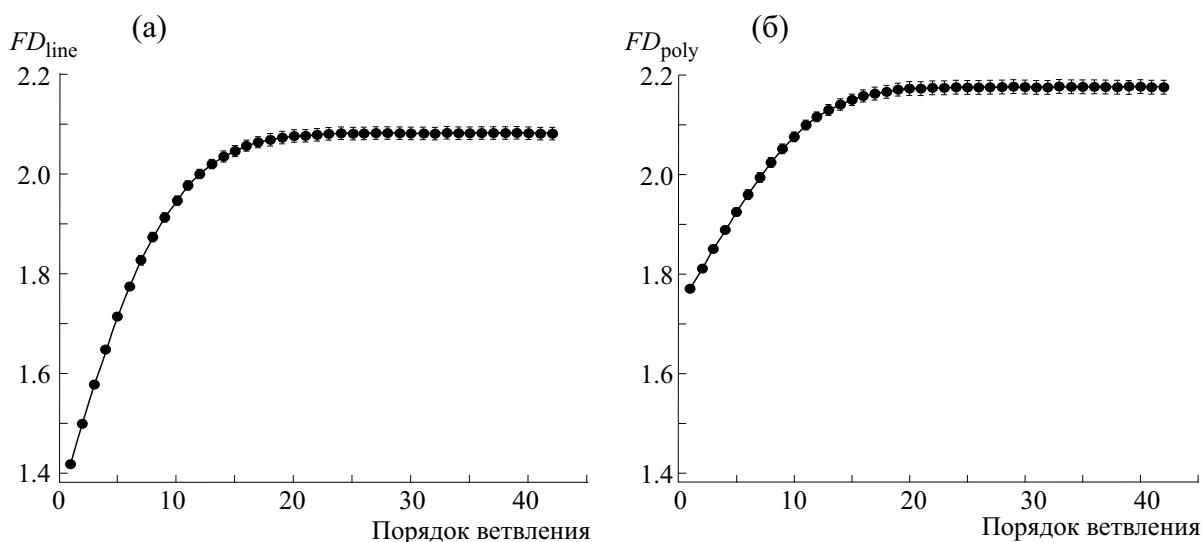


Рис. 10. Зависимости фрактальной размерности трехмерного артериального дерева мозга крысы от порядка ветвления: (а) – расчет FD по центральной линии сосуда; (б) – расчет FD на основе полигонального представления сосуда.

снабжают окружающие ткани кровью. Был проведен анализ зависимости фрактальной размерности от радиуса сосуда (рис. 11). Минимальный радиус соответствует радиусу терминальных артериол, который в предложенной модели равняется 8 мкм, а максимальное значение – артериям. С помощью полученных зависимостей можно оценить фрактальную размерность артериального дерева различной степени сложности. Так, например, фрактальная размерность системы, состоящей только из артерий, радиус которых составляет 50 – 80 мкм, варьируется от 1.78 до 1.87 (таблица). Как и в случае предыдущего анализа,

большой разброс значений FD позволяет сделать вывод о недооценке сложности системы при расчете по центральной линии, особенно для низких порядков бифуркации и крупных сосудов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В качестве критерия оценки структуры построенного сосудистого дерева была использована методика расчета фрактальной размерности, позволяющая количественно определять эффективность заполнения пространства. Данный подход получил широкое распространение для выяв-

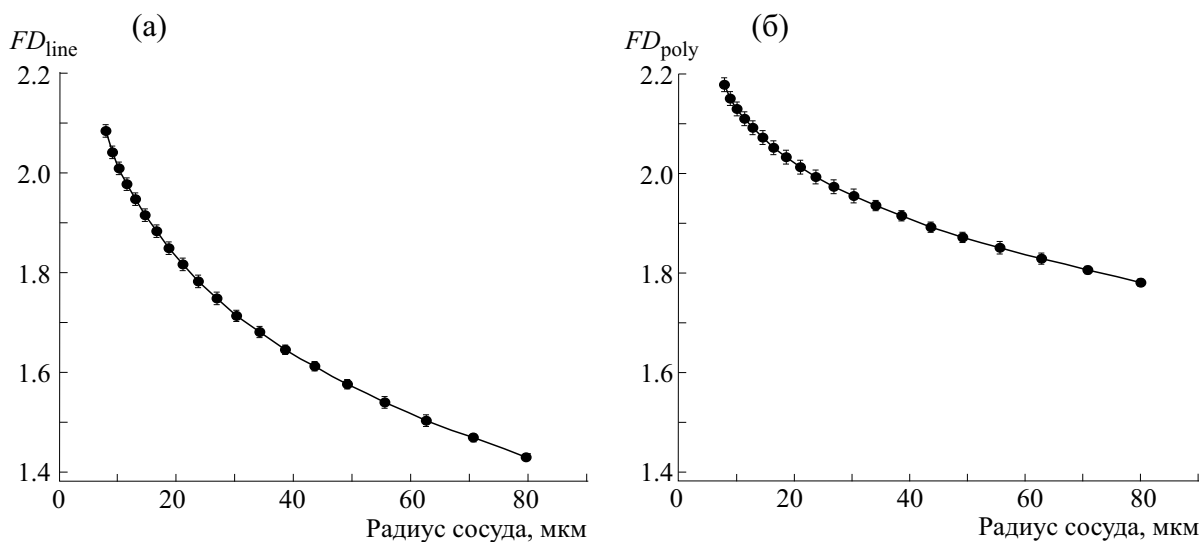


Рис. 11. Зависимости фрактальной размерности трехмерного артериального дерева мозга крысы от радиуса сосуда: (а) – расчет FD по центральной линии сосуда; (б) – расчет FD на основе полигонального представления сосуда.

Фрактальные свойства основных типов сосудов артериальной системы мозга крысы

Тип	Функции	Радиус, мкм	FD_{line}	FD_{poly}
Артерии	Перенос крови от сердца и снабжение различных участков мозга кровью	50–80	1.43–1.57	1.78–1.87
Артериолы	Регуляция артериального давления и распределения крови по капиллярному руслу	10–50	1.57–2.01	1.87–2.13
Метартериолы	Регуляция снабжения отдельных групп капилляров	8–10	2.01–2.08	2.13–2.18

ления патологических отклонений сосудистых сетей при различных заболеваниях. Ранее было установлено, что даже незначительное снижение фрактальной размерности является негативным фактором при прогнозе течения целого ряда заболеваний [34]. В данной работе было показано, что при увеличении показателя ветвления (γ) и показателя затухания длины ветви (λ) происходит увеличение значения фрактальной размерности. Результаты указывают на то, что построение модели артериальной сети в ткани на основе оптимальных значений обоих ключевых параметров является обоснованным не только физико-химическими, но и физиологическими особенностями разветвленных структур. Для оценки фрактальных свойств артериальных систем наиболее часто используется метод «Box-counting» на основе расчетов по центральной линии сосуда. Данный метод является простым с точки зрения вычислительной сложности, однако линейное представление сосудов не позволяет учитывать различия между уровнями бифуркации системы, характеризующимися разными калибрами сосудов. В данной работе был предложен подход, позволяющий избежать недооценки сложности системы для низких порядков бифуркации и крупных сосудов, которая на уровне крупных артерий может превышать 20%. Полученные значения фрактальной размерности наиболее полно отражают свойства артериального дерева с учетом реальной геометрии сосудов и позволяют оценить как фрактальную размерность артериального дерева различной степени сложности, так и сделать вывод о наличии сосудистых патологий при проведении медицинских исследований.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ СТАНДАРТОВ

Настоящая работа не содержит описания каких-либо исследований с использованием людей и животных в качестве объектов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. J.-J. Li, *Dynamics of the vascular system* (World Scientific Publishing Co., 2004).
2. B. R. Masters, *Annu. Rev. Biomed. Eng.* **6**, 427 (2004).
3. E. Gaudio, S. Chaberek, A. Montella, et al., *J. Anat.* **207** (2), 107 (2005).
4. M. Zamir, *J. Theor. Biol.* **212** (2), 183 (2001).
5. S. Lorthois and F. Cassot, *J. Theor. Biol.* **262** (4), 614 (2010).
6. T. Takahashi, *Microcirculation in fractal branching networks* (Springer Japan, 2014).
7. D. J. Gould, T. J. Vadakkan, R. A. Poche, et al., *Microcirculation* **18** (2), 136 (2011).
8. H. A. Crystal, S. Holman, Y. W. Lui, et al., *PLoS One* **11** (5), e0154858 (2016).
9. V. Goh, B. Sanghera, D. M. Wellsted, et al., *Eur. Radiol.* **19** (6), 1358 (2009).
10. S. Lang, B. Muller, M. D. Dominietto, et al., *Microvasc. Res.* **84** (3), 314 (2012).
11. M. Helmlinger, M. Pienn, M. Urschler, et al., *PLoS One* **9** (1), e87515 (2014).
12. S. Haitao, L. Ning, G. Lijun, et al., *Korean J. Radiol.* **12** (3), 289 (2011).
13. S. Moledina, A. de Bruyn, S. Schievano, et al., *Heart* **97** (15), 1245 (2011).
14. R. Kawasaki, M. Z. Che Azemin, D. K. Kumar, et al., *Neurology* **76** (20), 1766 (2011).
15. B. J. West, *Front. Physiol.* **1**, 12 (2010).
16. G. S. Kassab, C. A. Rider, N. J. Tang, et al., *Am. J. Physiol.* **265**, H350 (1993).
17. V. S. Kopylova, S. E. Boronovskiy and Y. R. Nartsissov, *Biochem. Soc. Trans.* **45** (3), 839 (2017).
18. C. D. Murray, *J. Gen. Physiol.* **9** (6), 835 (1926).

19. R. Karch, F. Neumann, M. Neumann, et al., *Ann. Biomed. Eng.* **28** (5), 495 (2000).
20. M. Zamir, *The physics of pulsatile flow* (Springer, New York, 2000).
21. M. Ge and Q. Lin, *Geo-spatial Information Science* **12** (4), 265 (2009).
22. Y. T. Ong, D. A. De Silva, C. Y. Cheung, et al., *Stroke* **44** (8), 2121 (2013).
23. C. Y. Cheung, Y. T. Ong, M. K. Ikram, et al., *Alzheimers Dement.* **10** (2), 135 (2014).
24. N. Popovic, M. Radunovic, J. Badnjar, et al., *Microvasc. Res.* **118**, 36 (2018).
25. S. Kido, K. Kuriyama, M. Higashiyama, et al., *J. Comput. Assist. Tomogr.* **27** (1), 56 (2003).
26. Y. Gazit, D. A. Berk, M. Leunig, et al., *Phys. Rev. Lett.* **75** (12), 2428 (1995).
27. N. Tsafnat, G. Tsafnat and T. D. Lambert, *Conf. Proc. IEEE Eng. Med. Biol. Soc.* **1**, 683 (2004).
28. V. Kopylova, S. Boronovskiy and Y. Nartsissov, *Phys. Biol.* **16** (5), 056002 (2019).
29. V. S. Kopylova, S. E. Boronovskiy and Y. R. Nartsissov, *J. Physics: Conf. Ser.* **1141**, 012027 (2018).
30. V. S. Kopylova, S. E. Boronovskiy and Y. R. Nartsissov, *Math. Biosci.* **315**, 108237 (2019).
31. F. Cassot, F. Lauwers, C. Fouard, et al., *Microcirculation* **13** (1), 1 (2006).
32. M. Zamir, *J. Gen. Physiol.* **91** (5), 725 (1988).
33. A. Kaimovitz, Y. Huo, Y. Lanir, et al., *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* **294** (2), H714 (2008).
34. A. D. Hughes, *Artery Res.* **10** (Iss. C), 1 (2015).

Application of Fractal Analysis to Estimation of the Rat Brain Arterial System

V.S. Kopylova, S.E. Boronovskiy, and Ya.R. Nartsissov

Institute of Cytochemistry and Molecular Pharmacology, ul. 6-ya Radialnaya 24/14, Moscow, 115404 Russia

Vascular networks have the properties of self-similarity, that makes it possible to consider them stochastic fractals. Based on calculations concerning the vessel's centre line, the traditional box-counting method is commonly used to assess the parameters of the fractal structure. Using this algorithm, structural differences between various bifurcation levels of the system, characterized by the natural property to change blood vessel diameter, are not taken into account. Furthermore, the discrepancy between the fractal dimension values may exceed 20%. In this paper we propose an approach that can be used to avoid underestimation of the system complexity for low bifurcation orders and large vessels. With the constructed rat brain arterial tree, it is shown that the value of fractal dimension increases, when there is an increase in the branching exponent and the length coefficient. The obtained values better demonstrate the properties of the arterial tree, taking into account the real vascular geometry, and it is advisable to use these data for evaluation of three-dimensional vascular networks.

Keywords: arterial system, bifurcation of blood vessels, computer modelling, fractal dimension