

УДК 532.5+576

О ГИДРОДИНАМИЧЕСКИХ ПОСТАНОВКАХ ЗАДАЧ ФИЗИОЛОГИИ И МЕДИЦИНЫ¹

ЛЮБИМОВ Г. А.

Последние 10–15 лет характеризуются началом интенсивного внедрения методов математики и механики в биологию, физиологию и медицину. Немаловажное значение в этом процессе имеет преодоление терминологического барьера и организация активных совместных исследований ученых разного профиля.

Если вспомнить, что организм человека и многих животных на 80% и более состоит из воды, и средой их обитания является вода либо воздух, то не удивительно, что многие физиологические процессы по существу связаны с механикой жидкости и газа. Однако специфика физиологических процессов и задач медицинской практики приводит, как правило, к постановкам задач, отличным от традиционно исследованных в механике (ниже это положение проиллюстрировано примерами, почерпнутыми из работ, выполненных в Институте механики МГУ).

Исторически ситуация сложилась таким образом, что накопление экспериментальных фактов и данных в физиологии и медицине сопровождалось, как правило, их качественным объяснением на основе простейших физических представлений. Таким образом родились простейшие механические модели отдельных органов и систем (кровообращение – система пассивных трубок и насоса; легкое – упругий пузырь, соединенный с атмосферой постоянным сопротивлением; кровь – вязко-пластическая жидкость и т. д.).

Совершенствование физических методов исследования привело к обнаружению ряда фактов, необъяснимых в рамках простейших моделей. Эти факты, а также необходимость внедрения результатов физиологических исследований в медицинскую практику, требовали не только качественного объяснения, но и количественных оценок. В связи с этой потребностью возникла и интенсивно развивается современная биомеханика, опирающаяся на методы механики сплошной среды. В отличие от «старой» биомеханики, имевшей дело лишь с механикой движений живых существ, рассматриваемых как многозвенный механизм, современная биомеханика изучает все механические аспекты процессов, происходящих в живом организме. А это требует привлечения в механику методов и результатов из биохимии, биофизики, теории электричества и т. д.

1. Потребности физиологии и медицины диктуют различные цели биомеханических исследований и соответствующие постановки задач. Одно из основных направлений в биомеханике связано с построением и исследованием моделей, призванных объяснить с механической и физической точек зрения различные экспериментальные факты.

Особенности постановки подобных задач связаны с тем, что рассматриваемое явление наблюдается (проявляется) в живом организме при изменении ограниченного числа внешних параметров. При этом в силу сложности изучаемой системы бывают недостаточно известны определяющие рассматриваемое явление параметры и физические процессы, а также связи данного явления с другими и управляющие (нервные и др.) им механизмы. Как правило, мало известны реологические свойства среды, а численные значения физических параметров, характеризующих среду, определенные по данным различных экспериментов, имеют значительный разброс.

¹ Доклад на V Всесоюзном съезде по теоретической и прикладной механике. Алма-Ата, 1981.

Все эти особенности постановки задачи определяют трудности ее решения и значительную условность соответствующих расчетов.

Примером такого рода задач может служить вопрос о природе звуков Короткова. Эти звуки лежат в основе метода измерения артериального давления, который широко используется в практике с начала этого века. Однако до сих пор физическая природа этих звуков окончательно не выяснена. Поэтому, в частности, остаются необъяснимыми ряд аномальных эффектов, связанных с этими звуками и, следовательно, имеющих прямое отношение к методу определения артериального давления. Например, известно, что у некоторых людей звуки Короткова прослушиваются непрерывно и в этом смысле у этих людей нельзя в принципе измерить артериальное давление стандартным методом.

В литературе описано несколько физических моделей, призванных объяснить явление звуков Короткова. Были попытки объяснить это явление возникновением отрывного течения при раскрытии сосуда в момент падения давления в манжете [1], потерей сосудом устойчивости при некотором перепаде давления [2, 3] и т. д. Однако простые оценки по формулам этих теорий приводят к результатам, не согласующимся с опытными данными. Кроме того, ни одна из моделей не учитывала важного экспериментального факта, заключающегося в том, что звуки Короткова состоят из «тонов» (несколько колебаний в группе с частотой ~ 100 Гц) и «шумов» (непрерывный спектр). Метод измерения давления опирается на прослушивание тонов Короткова. Возможно, что возникновение шума связано с гидродинамическими особенностями течения. Физическое объяснение возникновения тонов дано в недавно опубликованной работе [4]. Остановимся на этом объяснении.

Рассмотрим течение крови в сосуде (плечевой артерии), окруженном мышечной тканью. Движение крови будем описывать простейшими гидравлическими уравнениями, пренебрегая вязкостью крови

$$s_t + (su)_x = 0, \quad u_t + \frac{1}{\rho} p_x = 0 \quad (1.1)$$

Здесь s — площадь поперечного сечения сосуда. Будем считать, что имеет место только радиальное перемещение стенок сосуда и тканей — $w(x, t)$ — и пренебрежем осевыми напряжениями в мышце и массой сосуда. Тогда уравнение движения составной трубы — сосуд — мышца — представим в виде

$$\begin{aligned} \Delta p = p - p_e = p^*(s) + \left(\rho_m a^2 \ln \frac{b}{a} \right) w_{tt} - \\ - \left(T a + P a^2 \ln \frac{b}{a} \right) w_{xx} + 2 \rho_m \nu \left(1 - \frac{a^2}{b^2} \right) w_t \end{aligned} \quad (1.2)$$

Здесь p , p_e — давление в сосуде и внешнее давление (в манжете), $p^*(s)$ — статическая характеристика растяжимости цилиндрического сосуда, ρ_m — плотность ткани, T — осевое напряжение стенки сосуда, P — напряжение, развиваемое мышцей, a , b — радиус сосуда и мышечной «оболочки», ν — вязкость материала мышечной ткани.

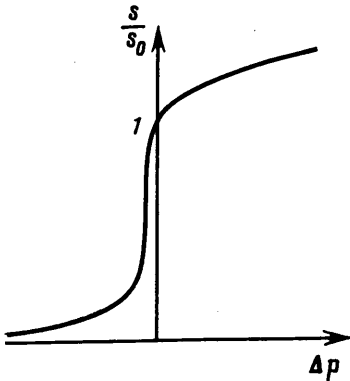
Типичная статическая характеристика сосуда представлена на фиг. 1, который показывает, что сосуд теряет устойчивость формы и «схлопывается» при отрицательном перепаде давления Δp .

Оценки показывают, что для условий рассматриваемого явления — $a \sim 0,25$ см, $b \sim 5$ см, $L \sim 10$ см, $\rho_m = \rho$, параметр

$$\varepsilon = \frac{a}{L} \sqrt{\frac{\rho_m}{\rho}} \ln \frac{b}{a} = 0,07 \ll 1$$

При этом решение системы (1.1), (1.2) можно искать в виде суммы внешнего и внутреннего разложений по параметру ε .

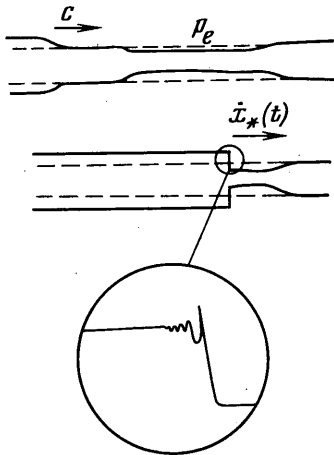
Анализ внешнего решения показывает, что оно может содержать разрывные решения в том случае, если $\delta s_1 < 0$ и $\delta s_2 > 0$ (δs — изменение поперечного сечения сосуда), т. е. если по сосуду распространяется волна раскрытия — фиг. 2. При всех других комбинациях δs_1 и δs_2 решения непрерывны и монотонны.



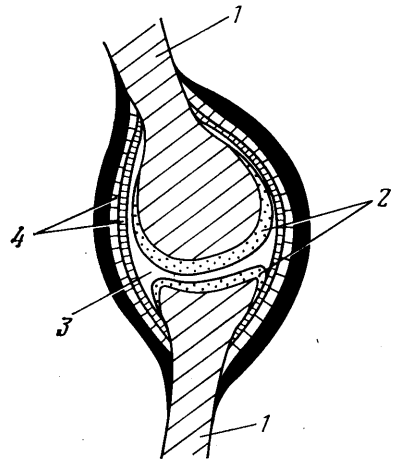
Фиг. 1

Анализ структуры разрыва, связанного с раскрытием сосуда на основе «внутреннего» решения, показывает, что она имеет характер затухающих колебаний, причем амплитуда и частота колебаний возрастают по мере продвижения разрыва вниз по потоку и зависят от свойств стенки сосуда и мышечной ткани.

Если связывать описанные выше колебательные решения с тонами Короткова, то полученное решение позволяет сделать следующие выводы: 1. Тоны Короткова возникают в систолической фазе сердечного цикла. 2. Громкость звуков Короткова возрастает под манжетой вниз по потоку и, следовательно, она уменьшается с уменьшением длины манжеты. 3. При реальных для здорового человека и расслабленной мускулатуры параметрах: $a=0,25$ см, $b=5$ см, $L=13$ см, $\rho_m=\rho=1,07$ г/см³, $U=10$ м/с, $\nu=5$ см²/с, $T=4 \cdot 10^4$ дин/см, $P=0$. Частота ω и интенсивность I звуков Короткова при обычной регистрации $\omega \sim 200$ Гц, $I \sim 45$ Дб. Все указанные факты согласуются с экспериментальными данными.



Фиг. 2



Фиг. 3

Кроме того, теоретическая модель предсказывает увеличение частоты и амплитуды звуков Короткова при напряжении мускулатуры плеча и возможность исчезновения звуков при изменении условий отражения

пульсовой волны. Специально поставленные опыты по регистрации звуков при напряженной мускулатуре и пережатии артерии ниже места регистрации звуков подтвердили эти выводы теории [4].

Известен интересный экспериментальный факт, заключающийся в том, что у некоторых больных и хорошо тренированных спортсменов после большой физической нагрузки звуки Короткова прослушиваются непрерывно, без пережатия артерии манжетой — «бесконечный тон». Это явление также находит объяснение в рамках рассматриваемой модели.

При распространении пульсовой волны по недеформированному сосуду профиль ее изменяется за счет зависимости локальной скорости распространения возмущений от свойств среды. При этом непрерывная волна «опрокидывается» на некотором расстоянии от точки инициирования и в решении появляется разрыв с описанными выше свойствами. Место образования разрыва определяется соотношением [5]

$$x_* = c^2(p_0(t))/c'(p_0)p_0'(t)$$

где $c = a + u$, $a = \sqrt{p_*'(s)s}$ — местная скорость звука, $p_0(t)$ — профиль пульсовой волны. Из этой формулы видно, что расстояние опрокидывания уменьшается с ростом крутизны пульсовой волны и уменьшением жесткости стенки сосуда.

Оценка величины x_* по параметрам, характерным для здорового человека, дает $x_* \sim 2$ м, т. е. опрокидывание волны, а следовательно, и возникновение звуков Короткова в сосуде без пережатия его манжетой должно происходить на расстояниях, существенно больших того, где обычно происходит регистрация звуков ($\sim 0,5$ м). Однако при заболевании может возрасти величина $c'(p_0)$, а после физической нагрузки у хорошо тренированных спортсменов может существенно возрасти кровоток и, следовательно, $p_0'(t)$. При реальном изменении этих параметров — порядка 4 раз — величина x_* может стать сравнимой с 0,5 м и в этих условиях звуки Короткова будут прослушиваться в месте обычного измерения без наложения манжеты.

Таким образом, описанная теоретическая модель позволяет объяснить большую совокупность опытных фактов и, следовательно, она, по-видимому, соответствует физической картине явления.

Другой задачей, которой можно проиллюстрировать рассматриваемый круг проблем, является задача о движении суставной жидкости. Схематически суставное сочленение представлено на фиг. 3. Оно состоит из головок костей 1, хрящей 2, суставной сумки 3 и слоя синовиальной жидкости 4.

Синовиальная жидкость представляет собой раствор солей и белков. Присутствие этих макромолекул придает раствору сложные не-newтоновские свойства, физиологическое значение которых до сих пор не выяснено. Вязкость синовиальной жидкости в сильной степени зависит от массовой концентрации белков. При некоторой концентрации $c = c_*$ вязкость резко возрастает, что соответствует переходу жидкости в гелеобразное состояние. В патологии (ревматические заболевания) концентрация белков резко падает, что приводит к падению вязкости. Общее количество синовиальной жидкости в суставе невелико ($\sim 0,2 \div 1$ мл в коленном суставе человека). Однако, по-видимому, она оказывает определяющее влияние на работу сустава.

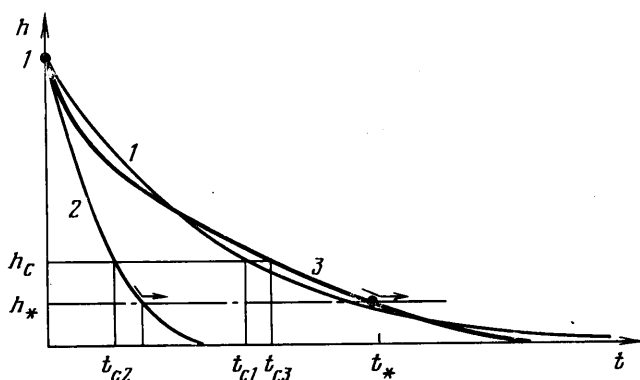
Суставной хрящ — пористое деформируемое тело. Толщина хрящевого слоя не превышает 1–2 мм. Механические свойства хряща могут быть описаны моделью вязко-упругой пористой среды. При кратковременных нагрузках он ведет себя как упругое тело. Проницаемость хряща по отношению к воде около $0,5 \cdot 10^{-15}$ см²; по отношению к молекулам белка хрящ непроницаем.

Механические аспекты устройства и функционирования суставов весьма многообразны. Остановимся на одном из них, связанном с объяснени-

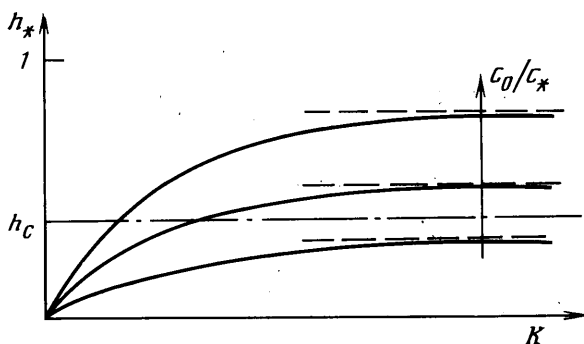
ем высокой несущей способности суставного сочленения при низком коэффициенте трения между трущимися поверхностями.

Для выяснения качественных эффектов рассмотрим задачу о сближении двух пористых дисков, между которыми находится вязкая жидкость, при постоянной приложенной силе и постоянном давлении вне дисков (в суставной сумке)².

Если проницаемость хряща равна нулю, то происходит выдавливание жидкости из зазора. При этом если вязкость жидкости μ постоянна, будет иметь место асимптотический закон сближения дисков (кривая 1 на



Фиг. 4



Фиг. 5

фиг. 4). При конечной проницаемости дисков сближение дисков будет осуществляться за конечное время (кривая 2).

Обозначим через h_c характерный размер неровности поверхности хряща в суставе. Сближение суставных поверхностей на расстояния, меньшие h_c , приведет к разрушению хряща и, следовательно, в норме невозможно.

Из фиг. 4 видно, что сближение дисков на расстояние h_c в рассматриваемой задаче происходит за конечное время t_c , причем рост проницаемости приводит к уменьшению времени сближения ($t_{c2} < t_{c1}$). Оценка по параметрам, характерным для сустава, показывает, что t_c значительно меньше характерных времен работы сустава и, следовательно, динамика вязкой жидкости с параметрами, характерными для синовиальной жидкости в

² Приводимые ниже результаты расчетов для этой задачи содержатся в отчете Института механики МГУ № 2549 1981 г., авторы Регирер С. А., Хрулев С. А.

норме, не может обеспечить нормальную работу сустава в жидкостном режиме смазки.

Было высказано мнение [6, 7], что существенное уменьшение скорости сближения поверхностей в суставе достигается за счет фильтрации жидкости через хрящ. При этом за счет увеличения концентрации белков в синовиальной жидкости в зазоре между хрящами растет вязкость смазочного слоя. Рост вязкости приводит к уменьшению выдавливания «смазки» из зазора, что должно приводить к поддержанию необходимых для нормального функционирования сустава значений высоты слоя «смазки» и его несущей способности.

Однако расчеты сближения пористых дисков с учетом различных, близких к реальным, зависимостей вязкости жидкости от концентрации белка показали, что существенного выигрыша во времени сближения не получается, если в процессе сжатия концентрация не достигает значений, близких к критическим c_* (см. кривую 3 на фиг. 4, где толщина слоя, при которой $c=c_*$, обозначена через h_*).

Ситуация может измениться только в том случае, если в процессе сближения поверхностей достигается предельная концентрация c_* . Решение задачи в этом случае дается участком кривой 3 на фиг. 4 при $h>h_*$ и отрезком прямой $h=h_*$. Естественно, что этот режим может реализоваться только в случае, когда $h_* \geq h_c$. В рамках рассматриваемой модели при $h_* > h_c$ выдавливания смазки происходить не будет ($\mu=\infty$) и между неровностями хряща будет находиться гелевый слой конечной толщины ($h_* - h_c$). В действительности, по-видимому, может происходить разрушение гелеобразного слоя и его выдавливание до тех пор, пока сустав не начнет работать в граничном ($h=h_c$) режиме с гелевой смазкой в зазоре между неровностями поверхности.

Таким образом, проведенные расчеты показали, что выдвинутая гипотеза о роли фильтрации жидкости через хрящ в улучшении характеристик суставного сочленения дает только правильное качественное объяснение механизма работы сустава. Чтобы этот механизм мог приводить к реализации условий нормального функционирования сустава, необходима реализация режима с образованием гелеобразного слоя значительной толщины ($h_* \geq h_c$). Возможность реализации такого режима зависит от конкретных значений параметров, характеризующих систему.

На фиг. 5 изображена зависимость предельной высоты слоя h_* от начальной концентрации белков c_0 в синовиальной жидкости и от параметра, пропорционального произведению характерной вязкости на проницаемость хряща $K = \mu^* \kappa h_w / h_0^3$. Здесь μ^* — осредненная по концентрации в диапазоне $c_0 \leq c \leq c_*$ вязкость синовиальной жидкости, κ — коэффициент проницаемости хряща, h_w — толщина хряща, h_0 — начальная толщина слоя.

Из фиг. 5 видно, что при малых начальных концентрациях, проницаемостях хряща и вязкостях жидкости режим с $h_* \geq h_c$ может не реализоваться. Кроме того, видно, что высота предельного слоя сильно зависит от относительной скорости выдавливания жидкости, которая определяется проницаемостью хряща. В рамках этих представлений легко объясняется ухудшение работы сустава при ревматических заболеваниях и возрастных изменениях свойств синовиальной жидкости и хряща (уменьшение c_0 и уменьшение проницаемости хряща — см. фиг. 5).

Рассмотренный пример иллюстрирует «динамику» взаимодействия механики и физиологии при решении конкретной проблемы, когда для объяснения физиологических фактов сначала формулируются общие механические гипотезы и модели, которые затем проверяются и уточняются на основе решения модельных задач. В результате такого взаимодействия вырабатывается адекватная рассматриваемому явлению механическая мо-

дель, которая может быть значительно сложнее первоначально выдвинутых моделей и представлений. По отношению к объяснению работы сустава для завершения построения такой модели в рамках описанных представлений необходимо решить динамическую задачу о смазочном клине при близких к реальным нагрузкам.

2. Большой круг задач биомеханики связан с исследованием уже опробованных (в смысле п. 2) моделей с целью получения количественной информации, а также данных о параметрах и процессах, которые нельзя измерить или наблюдать экспериментально.

Наиболее показательны в этом отношении расчеты течения крови по крупным сосудам (аорта, артерии, вены). При течении в таких ($d \sim 1$ см) сосудах и реальных скоростях потока ($u \sim 1$ см/с) кровь можно с хорошей точностью описывать моделью ньютоновской жидкости, вязкость которой $\nu \sim 0,05$ см²/с. Числа Рейнольдса в таких течениях $R \sim 100$, и, следовательно, для расчета можно использовать хорошо разработанные методы решения уравнений Навье — Стокса.

С практической точки зрения представляет интерес анализ течения в относительно сложных областях — бифуркации, сужения сосудов (стенозы), расширения сосудов (аневризмы) и т. д., — в которых возможно образование отрывных зон. Известно, что отрывные зоны или зоны с пониженными скоростями являются местами, где наиболее благоприятны условия тромбообразования. Анализ зависимости возникновения зон отрыва от геометрических факторов и параметров потока крови представляет интерес для разработки методов борьбы с тромбообразованием. Эти же вопросы играют первостепенное значение для создания протезов сосудов, исключающих тромбообразование в местах их соединения с сосудами организма.

Для анализа условий тромбообразования важны также оценки условий образования областей течения с большими скоростями сдвига (в этих областях может происходить разрушение тромбоцитов и, как следствие, выделение ими веществ, способствующих их склеиванию и прилипанию к стенкам сосуда), а также областей больших касательных напряжений на стенках сосуда (в этих областях существуют условия разрушения тромба, образовавшегося на стенке сосуда).

Кроме того, подобные расчеты представляют интерес для анализа влияния на работу отдельных органов заболеваний сосудов (связанных с изменением их геометрии), осуществляющих кровоснабжение этих органов (например, стеноз почечной артерии).

Первые работы, связанные с решением рассматриваемого круга задач, относятся к началу 70-х годов [8]. Однако в большинстве этих работ дано решение отдельных задач при частных значениях параметров. При этом соответствующие решения иллюстрируются, как правило, только качественными картинками линий тока. В литературе практически отсутствует анализ подобных решений с точки зрения того или иного физиологического или медицинского вопросов.

С другой стороны, ясно, что при соответствующей организации расчетов на их основе можно получить систематическую информацию о большом количестве параметров и качественных особенностях течения при изменении тех или иных внешних параметров. Например, данные о зависимости местных сопротивлений стенозов, аневризм, бифуркаций и т. д. от параметров потока и геометрии сосудов; количественные данные о напряжении трения в зонах сложных течений; получение «эмпирических» формул для времен существования той или иной формы течения (отрывной зоны, зоны повышенных сдвиговых напряжений и др.). Подобную информацию очень трудно получить экспериментально. В то же время получение расчетной информации на основе уравнений Навье — Стокса для данного круга задач можно рассматривать как надежный численный эксперимент, позволяющий получать сведения о параметрах, недоступных измерению не только в реальном эксперименте, но и в эксперименте на моделях сосудов из-за сложности экспериментальных методик.

Наиболее полные с точки зрения постановки задачи решения рассматриваемого круга вопросов получены в работах [9, 10]. В них рассмотрены задачи о пульсирующем течении в осесимметричных сосудах различной формы (стеноз, аневризма) и в окрестности плоской бифуркации. Течение считается ламинарным, и задаются асимптотические граничные условия вдали от «препятствия».

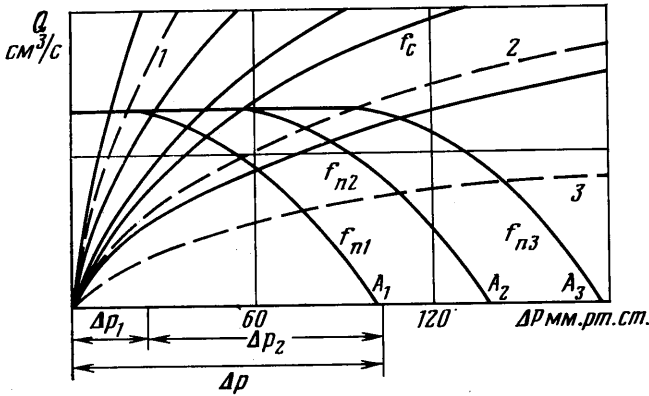
Опишем пример возможного использования получаемых в результате расчетов данных. Расчеты течения в районе стеноза позволяют определить, в частности, его местное сопротивление (средний по сечению перепад давления на стенозе) [14]

$$\Delta p = 1,2 \frac{l_0 du}{dt} + 0,76 \left(\frac{\alpha}{100 - \alpha} \right)^2 |u|u + 1,6 \frac{L}{d} \left(\frac{100}{100 - \alpha_1} \right)^2 \frac{1}{R} u \quad (2.1)$$

$$u = \frac{U}{U_0}, \quad l_0 = \frac{L_0}{d}, \quad t = \frac{TU_0}{d}$$

$$\Delta p = \frac{\Delta P}{\rho U_0^2}, \quad R = \frac{2dU_0\rho}{\mu}, \quad \alpha = \frac{100(A_0 - A_1)}{A_0}$$

Здесь A_0 — площадь несуженного сосуда, A — минимальная площадь поперечного сечения стеноза, задававшегося в виде плавной блешки, $\alpha_1 = 300\alpha / (400 - \alpha)$, L — длина стенозированный участка, L_0 — длина сосуда,



Фиг. 6

d — диаметр несуженного сосуда, T — время, U , U_0 — средние по сечению мгновенная и максимальная скорости в несуженном сосуде, ΔP — перепад давления.

Соотношение (2.1) является примером «эмпирического» соотношения, полученного в результате систематических расчетов. Оно удобно для анализа и оценок, связанных с потерями в стенозированном участке сосуда.

Расход крови через почечную артерию $Q = Q(\Delta p, \alpha)$, рассчитанный по формуле (2.1), представлен на фиг. 6 кривыми f_c , причем значение α на кривых растет слева направо. Построенные графики можно использовать для анализа влияния стеноза на работу почки.

Известно, что почка обладает способностью регулировать кровоток, поддерживая его постоянным при существенном изменении давления на входе в почку (в пределах 80–200 мм рт. ст.). С другой стороны, при существенном падении кровотока в почке «запускается» цепочка процессов, приводящая в конечном итоге к выделению в кровь специального вещества (ангиотезина), которое оказывает стимулирующее воздействие на сердечную мышцу, приводя к росту артериального давления.

Расход крови через почку f_n зависит от перепада давления на почке Δp_2 . Так как расход через артерию и почку одинаков, то $f_n(\Delta p_2) = f_c(\Delta p, \alpha)$.

Функция f_n такова, что она близка к константе при $\Delta p_2 > \Delta p_{2*}$ и убывает при $\Delta p_2 < \Delta p_{2*}$ (см. фиг. 6, где начало координат при построении

функции f_{ni} выбрано в точках A_i ($i=1, 2, 3$), соответствующих заданному перепаду давления на системе артерия — почка).

Будем считать заданным перепад давления на системе артерия — почка: $\Delta p = \Delta p_1 + \Delta p_2$. При этом «рабочей точкой» системы будет точка пересечения кривых f_c и f_n на фиг. 6. Кривая f_{n1} соответствует параметрам почки здорового человека. Из фиг. 6 видно, что с ростом стеноза «рабочая точка» перемещается вправо. При этом падение давления на почке уменьшается, а расход не меняется до тех пор, пока Δp_2 не достигнет при некотором $\alpha = \alpha_1^*$ значения Δp_{2*} (штриховая кривая 1, $\alpha_1^* = 87\%$).

Дальнейшее увеличение стеноза приводит к уменьшению расхода, в результате чего приходит в действие механизм повышения артериального давления. При этом растет Δp и кривая f_n смещается вправо на фиг. 6 (например f_{n2}). Этот процесс продолжается до тех пор, пока не будут исчерпаны возможности регуляции артериального давления при $\alpha = \alpha_2^* \sim 94\%$ (штриховая кривая 2). При больших стенозах наблюдается резкое падение расхода через почку и нарушение водно-солевого баланса. Наконец, при некотором стенозе $\alpha = \alpha_3^* \sim 96\%$ расход упадет настолько, что почка погибнет (штриховая кривая 3).

Таким образом, на основании расчетного исследования получают связи между параметрами течения крови и параметрами, определяющими жизнедеятельность органа. Эти связи могут служить отправной точкой для физиологических исследований и рациональной постановки физиологического эксперимента.

3. Задачи медицинской практики ставят перед биомеханикой специфические проблемы, связанные с обоснованием новых методов диагностики и развитием или увеличением информативности существующих методов.

В настоящее время в медицинской практике используется большое количество методов объективного анализа состояния той или иной системы или организма в целом. В основе этих методов, как правило, лежит некоторая физическая модель или наблюдение, и поэтому результаты анализа часто формулируются в чисто физических терминах (давление, сопротивление, упругость и т. д.). Тем не менее физическая обоснованность различных методов и методик далеко неодинакова. Существует ряд широко распространенных методов чисто эмпирического характера, например, обсуждавшийся выше метод измерения артериального давления (звуки Короткова).

Разработка новых методов диагностики и повышение информативности существующих методов требуют построения и анализа механических и физических моделей, адекватно описывающих рассматриваемый метод. Анализ подобных моделей особенно важен для количественной оценки физических параметров той или иной системы и, главное, для суждения об изменении этих параметров в результате заболевания, так как такая информация может сделать более эффективными методы лечения заболеваний.

Одним из результатов биомеханического исследования моделей, описывающих методы измерения параметров биологических систем, должна являться оценка пределов применимости метода, а также его «разрешающая» способность с точки зрения идентификации причин, вызывающих отклонение того или иного параметра от нормы. В качестве примера данного круга задач рассмотрим механическое содержание широко применяемого метода измерения показателя РОЭ (реакция оседания эритроцитов).

Под реакцией оседания эритроцитов понимают комплекс процессов, связанных с осаждением эритроцитов на дне капилляра, первоначально заполненного однородной кровью, при сохранении крови в несвертываемом состоянии. Осаждение происходит под действием силы тяжести за

счет разности плотностей эритроцитов ($\rho_c \approx 1,09 \text{ г/см}^3$) и плазмы ($\rho_p \approx 1,03 \text{ г/см}^3$). При этом в верхней части капилляра образуется прозрачный слой плазмы, скорость увеличения которого является основным используемым в медицине показателем РОЭ.

Изменение скорости оседания эритроцитов по отношению к норме связано с изменением скорости агрегации эритроцитов (агрегаты состоят из большого количества слипшихся эритроцитов). На скорость агрегации влияет множество факторов: изменение состава плазмы крови (увеличение концентрации фибриногена, способствующего слипанию эритроцитов, изменение ионного состава плазмы, приводящее к изменению сил взаимодействия между эритроцитами и др.), изменение свойств мембраны эритроцита (изменение формы эритроцита, изменение числа «активных» зон, приводящее к увеличению вероятности слипания и др.). Изучение связи этих факторов с тем или иным заболеванием и их влияние на скорость агрегации и, как следствие, на скорость оседания представляет собой самостоятельную и хорошо разработанную область медицины и биохимии.

Однако с точки зрения информативности метода РОЭ и определения пределов его применимости важно знать зависимость скорости оседания от скорости агрегации (размеров агрегатов). Эта задача по своей сути является гидродинамической задачей.

Работы, посвященные физическому описанию оседания частиц в суспензиях и эмульсиях начали появляться давно. Простейший подход, пригодный лишь при малых концентрациях, основан на известной формуле Стокса для оседания одиночной сферической частицы в безграничном объеме жидкости

$$u = 2(\rho_c - \rho_p) g a^2 / 9\mu \quad (3.1)$$

Здесь ρ_c , ρ_p — плотности частицы и жидкости, g — ускорение силы тяжести, a — радиус частицы, μ — вязкость жидкости.

Применительно к оседанию эритроцитов формула Стокса позволила Фареусу еще в 1918 г. качественно объяснить увеличение скорости оседания усиленной агрегации (за счет увеличения размеров агрегатов). Существует ряд обобщений формулы Стокса: учет геометрии оседающих частиц; учет увеличения сопротивления оседанию при повышении концентрации частиц; учет структуры агрегата; учет конечности длины и диаметра капилляра введением эффективных коэффициентов в формулу Стокса и т. д.

Однако ни формула Стокса, ни ее обобщения не могут по существу служить основой описания гидродинамики оседания эритроцитов. Важнейшими особенностями оседания эритроцитов в условиях измерения РОЭ, требующими более полного механического описания процесса, являются следующие факты.

Высокая объемная концентрация эритроцитов в крови, что приводит к существенной роли в процессе оседания концентрационных явлений. Конечность длины капилляра с оседающей кровью, приводящая при немалых концентрациях к неоднородности распределения параметров по длине капилляра. При этом нуль-мерное описание (формула Стокса и ее обобщения) вообще становится неприемлемым. Переменность размеров частиц (агрегатов) во времени за счет слипания эритроцитов и агрегатов. Это обстоятельство является одним из решающих при интерпретации клинических показаний РОЭ. Запирание части плазмы в агрегатах, приводящее, в частности, к увеличению кажущейся концентрации эритроцитов. Фильтрация запертой плазмы сквозь структуру агрегатов. Образование единого «каркаса» эритроцитов на поздних стадиях оседания, учет его оседания и фильтрации плазмы сквозь него, а также учет его упругих свойств.

Привлечение для анализа метода РОЭ результатов работ [12, 13], посвященных расчету процесса оседания частиц в высококонцентрированных суспензиях позволяет оценить роль конечности измерительного капилляра на показатели РОЭ. Однако эти методы в принципе не могут оценить роль агрегации и захвата плазмы в агрегаты, т. е. эффекты, имеющие первостепенное значение при изучении оседания эритроцитов и несущественные при оседании обычных частиц.

Чтобы в той или иной мере описать все указанные особенности оседания эритроцитов, была предложена модель оседания эритроцитов, основанная на описании крови как трехфазной среды (фаза свободной плазмы, фаза эритроцитов и фаза плазмы, запертой в агрегатах), с учетом кинетики агрегации³.

Анализ решений соответствующей системы уравнений позволяет оценить влияние различных факторов на величину используемых на практике показателей РОЭ и тем самым оценить их информативность с точки зрения выявления причины отклонения показателя от нормы. Отметим, что в настоящее время показатель РОЭ используется только как индикатор заболевания. Попытки использовать различные показатели РОЭ (часовой, получасовой, анализ кривой оседания и т. д.) для идентификации причин его изменения (диагностики заболевания) не привели пока к практическим результатам.

Причины подобной неудачи можно усмотреть из анализа фиг. 7а, где приведены расчетные зависимости часового показателя РОЭ от концентрации эритроцитов c в крови и от скорости агрегации $K = kL/uv_0$ (k — скорость агрегации, L — длина измерительного капилляра, v_0 — объем одиночного эритроцита, u — скорость оседания при нулевой концентрации (3.1), кривые 1–5 соответствуют значениям $K = 10^4, 10^5, 10^6, 10^7, 10^8$) в реальном для практики диапазоне изменения параметров. Эти кривые демонстрируют сильную зависимость показателя РОЭ от концентрации эритроцитов и малую информативность показателя при больших скоростях агрегации (изменение скорости агрегации на порядки приводит к незначительному — лежащему в пределах разброса экспериментальных данных — изменению показателя РОЭ).

Естественно, что повышение информативности данного показателя может быть достигнуто одновременной регистрацией концентрации эритроцитов (что и делается на практике). Однако и при этом остается неопределенность, связанная со слабой зависимостью показателя от скорости агрегации при больших скоростях агрегации.

Аналогично обстоит дело с 30-минутным показателем (фиг. 7б, обозначения кривых те же, что на фиг. 7а). Этот показатель в отличие от часового мало информативен при низких скоростях агрегации. Естественно, что одновременный анализ двух показателей может дать большую информацию. Однако подобные попытки повышения информативности метода приводили к сложным процедурам и малой надежности получаемых выводов, по-видимому, из-за большого числа определяющих задачу параметров.

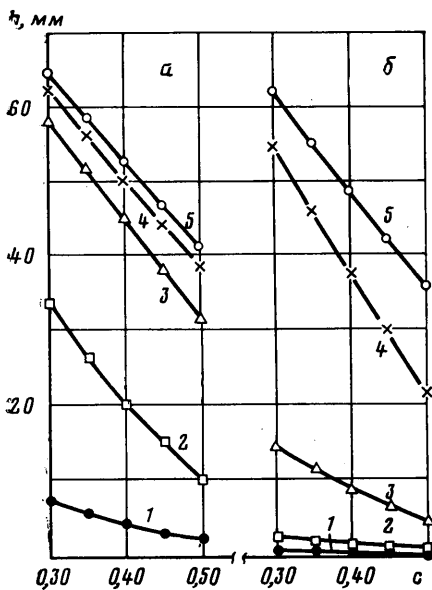
С точки зрения обсуждаемого вопроса о роли механики в задачах медицинской практики важным представляется выявление на основе общего анализа и численных расчетов показателя, величина которого в основном определялась бы величиной скорости агрегации эритроцитов. Оказалось, что одним из возможных показателей в этой связи может быть время достижения максимума кривой скорости оседания (фиг. 8, обозначения кривых те же, что на фиг. 7). Возможность использования этого показателя в медицинской практике ограничена некоторыми трудностями его регистрации, которые в принципе могут быть преодолены при современном техническом уровне. Диагностическая ценность данного показателя (или какого-либо другого) может быть оценена только после соответствующих глубоких совместных исследований медиков и механиков.

4. Сложность биофизических и биомеханических процессов, сопровождающих жизнедеятельность организма, приводит часто к необходимости

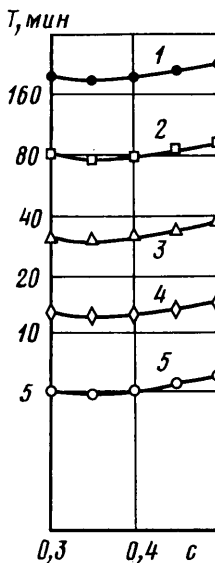
³ Обоснование данной модели и приводимые ниже результаты расчетов содержатся в отчете Института механики МГУ № 2404 1981 г., автор Лосев Е. С.

построения механических моделей, не имеющих аналогов в механике сплошной среды, а часто даже противоречащих обычным представлениям. Не останавливаясь на специфических вопросах, которые возникают в связи с построением моделей биологических сплошных сред, обратим внимание только на один необычный для механики сплошной среды момент, связанный с построением модели мышечной ткани.

Основной особенностью мышцы как механической и биологической системы является ее способность к активному сокращению, т. е. развитию напряжений в отсутствие деформаций и изменения температуры. Сокращение мышцы (или развитие напряжений) осуществляется благодаря



Фиг. 7



Фиг. 8

сложной системе биохимических процессов, происходящих в клетках, в основе которых лежит реакция распада АТФ (аденозинтрифосфорной кислоты).

Кроме клеток, способных к сокращению, в мышце содержатся соединительные тканые волокна и жидкая фаза, в которой растворены, в частности, молекулы АТФ и ионы активаторов, регулирующих скорость протекания механохимических реакций (реакций, ответственных за механическое сокращение мышцы). Таким образом, с точки зрения механики сплошной среды мышечная ткань представляет собой многофазную и многокомпонентную среду, в которой возможны механохимические реакции. Построение модели такой среды может быть выполнено на основе разработанных принципов построения моделей сплошных сред [14]. Не останавливаясь на этом подробно, рассмотрим только получаемые в результате этой процедуры термодинамические соотношения

$$\sigma = \beta \frac{d\Delta}{dt} + \sum_{\tau=1}^r \Lambda_{\tau} A_{\tau}$$

$$I_{\tau} = \Lambda_{\tau} \frac{d\Delta}{dt} + \sum_{\eta=1}^r k_{\eta\tau} A_{\eta} + \sum_{\alpha, \varphi, \xi} S_{\tau\alpha}^{\varphi\xi} (\mu_{\alpha}^{\varphi} - \mu_{\alpha}^{\xi}) \quad (4.1)$$

$$Q_{\alpha}^{\varphi\xi} = \sum_{\gamma=1}^r S_{\gamma\alpha}^{\varphi\xi} A_{\gamma} + \sum_{\beta=1}^l n_{\alpha\beta}^{\varphi\xi} (\mu_{\beta}^{\varphi} - \mu_{\beta}^{\xi})$$

где σ , Δ — тензоры напряжений и необратимых деформаций в «активной» фазе; A_{γ} , I_{γ} — сродство и скорость механохимических реакций; μ_{α}^{φ} — химический потенциал компоненты α в фазе φ ; $Q_{\alpha}^{\varphi\xi}$ — поток компоненты α из фазы φ в фазу ξ остальные буквенные обозначения представляют собой реологические коэффициенты.

В приведенных соотношениях опущены соответствующие члены $\sim(\mu_{\beta}^{\varphi} - \mu_{\beta}^{\xi})$ и dA/dt в первом и третьем уравнениях, так как, судя по существующим экспериментальным данным, их влияние на напряжения в среде и потоки компонент непосредственно не прослеживается (с этими членами связаны, по-видимому, довольно тонкие эффекты). Оставленные члены (при соответствующем разумном выборе числа фаз, компонент и конкретных реакций) существенны с точки зрения объяснения известных опытных фактов.

Действительно, из первых двух соотношений следует зависимость напряжений в мышце от сродства (или скорости) механохимических реакций и скорости реакций от скорости деформации (известно, что скорость гидролиза АТФ зависит от скорости укорочения мышцы или величины нагрузки). Кроме того, из последнего уравнения следует, что перенос компонент из фазы в фазу в рассматриваемой модели может осуществляться не только обычным путем, благодаря разности химических потенциалов на границе фаз и осмотических явлений (последний член), но также за счет «активного» транспорта, зависящего от сродства механохимических реакций. Этот член позволяет учесть, в частности, специфический для биологических мембран транспорт в направлении, противоположном обычному диффузионному переносу, за счет действия так называемых «насосов», энергия которых черпается за счет той же реакции распада АТФ. Активный транспорт в клетках позволяет поддерживать необходимый для жизнедеятельности градиент концентрации химических веществ на мембране миофибриллы. Поступление этих веществ (в частности, активаторов гидролиза АТФ — ионов кальция) в клетку осуществляется за счет импульсного повышения проницаемости мембраны ($n_{\alpha\beta}^{\varphi\xi} = f(t)$), а откачка их из клетки — за счет активного транспорта.

Одномерные модели мышцы, основанные на соотношениях (4.1), описывают всю совокупность опытных фактов, полученных в простейших опытах с мышцами при различных законах нагружения.

Недавно эти же представления были использованы для построения механохимической модели миокарда [15, 16].

Подчеркнем в заключение, что биология, физиология и медицина предоставляют механике колоссальные возможности для приложения ее методов к решению новых задач. Эти задачи увлекательны не только тем, что позволяют приобщиться к познанию самого себя и окружающего живого мира, но и тем, что соответствующие результаты находят живейший отклик в среде биологов и медиков, всегда готовых активно содействовать их внедрению.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Mc. Kusick V. A.* Symposium on cardiovascular sound. 1. Mechanisms. Circulation, 1957, v. 16, № 2, p. 270–290.
2. *Энлайкер М., Раман К. Р.* Звуки Короткова при диастоле как явление динамической неустойчивости оболочек. — В сб.: Гидродинамика кровообращения. М.: Мир, 1974, с. 61–88.

3. Амбарцумян С. А., Мовсисян Л. А. О возникновении звуков Короткова при диастоле.— Изв. АН СССР. МТТ, 1977, № 3, с. 141—145.
4. Григорян С. С., Саакян Ю. З., Цатуриян А. К. О механизме генерации звуков Короткова.— Докл. АН СССР, 1980, т. 251, № 3, с. 570—574.
5. Григорян С. С., Саакян Ю. З., Цатуриян А. К. О причинах возникновения «бескочечного» тона Короткова.— Докл. АН СССР, 1981, т. 259, № 4, с. 793—795.
6. Mow V. C., Lai W. M. Mechanics of animal joints.— In: Ann. Rev., Fluid Mech., 1979, v. 11, p. 247—288.
7. Mow V. C., Lai W. M. Recent developments in synovial joint biomechanics.— SIAM Rev., 1980, v. 22, № 3, p. 275—317.
8. Forrester J. H., Young D. F. Flow through a converging-diverging tube and its implications in occlusive vascular disease.— J. Biomechanics, 1970, v. 3, № 3, p. 297—305.
9. Миролюбов С. Г. О пульсирующем течении вязкой жидкости через осесимметричную трубку с локальным сужением.— Изв. АН СССР. МЖГ, 1979, № 4, с. 49—55.
10. Миролюбов С. Г. Пульсирующее течение ньютоновской жидкости через осесимметричную трубку с локальным расширением. Изв. АН СССР. МЖГ, 1979, № 6, с. 125—129.
11. Миролюбов С. Г. Влияние стеноза почечной артерии на возникновение и развитие реноваскулярной гипертензии.— Механика композитных материалов, 1979, № 4, с. 743—746.
12. Kynch J. A theory of sedimentation.— Trans. Faraday Soc., 1952, v. 48, № 2, p. 166—176.
13. Sartory W. K. Prediction of concentration profiles during erythrocyte sedimentation by a hindered settling model.— Biorheology, 1974, v. 11, № 4, p. 253—264.
14. Седов Л. И. Механика сплошной среды. Т. 1, М.: Наука, 1976. 35 с.
15. Цатуриян А. К., Изаков В. Я. Математическая модель сопряжения возбуждения с сокращением в сердечной мышце.— Биофизика, 1978, т. 23, с. 895—900.
16. Цатуриян А. К., Желамский С. В. О взаимосвязи деформации и активации сердечной мышцы.— Механика композитных материалов, 1980, № 1, с. 100—106.

Москва

Поступила в редакцию
17.VIII.1981