

УДК 532.59; 534.7

ВОЛНОВЫЕ МЕХАНИЗМЫ ПОВЫШЕНИЯ МИКРОЦИРКУЛЯЦИИ И ТРАНСКАПИЛЛЯРНОГО ОБМЕНА

© 2023 г. Е. И. Велиев¹, академик РАН Р. Ф. Ганиев², академик РАН А. А. Кубатиев³, Д. Л. Ревизников², член-корреспондент РАН Л. Е. Украинский^{2,*}

Поступило 26.09.2022 г.

После доработки 26.09.2022 г.

Принято к публикации 12.10.2022 г.

Рассматривается влияние внешнего волнового воздействия на фильтрацию жидкости из капилляров с проницаемыми стенками в окружающее поровое пространство и обратно. Установлены два механизма ускорения фильтрации. Первый из них обусловлен нелинейной связью между проницаемостью, окружающей капилляр, пористой среды и пористой поверхности капилляра с характеристиками волнового воздействия. Второй обусловлен синхронными и синфазными колебаниями давления в капилляре и проницаемости в стенке капилляра и в окружающей капилляр пористой среде. Он проявляется только в резонансном случае, когда частоты колебаний давления в капилляре и проницаемости в пористой среде подчиняются определенным установленным зависимостям. Оба эффекта могут быть использованы для интенсификации транскапиллярного обмена в медицине.

Ключевые слова: микроциркуляция, транскапиллярный обмен, проницаемость, насыщенные жидкостью пористые среды, волновые воздействия

DOI: 10.31857/S268674002301011X, **EDN:** UNXJCS

Транскапиллярный обмен является одним из важнейших физиологических процессов в живых организмах. Он обеспечивает снабжение элементов мышечной ткани и других органов кислородом и другими веществами, присутствующими в крови, и эвакуацию их из ткани в кровеносную систему. Этот процесс происходит в форме микроциркуляции, происходящей в микрососудах (капиллярах с проницаемыми стенками) и окружающей их тканевом пространстве.

Совместному применению численного моделирования и обработки данных измерений применительно к анализу пульсовой волны посвящена работа авторов [1] и ряд других. В этих работах использовалась вычислительная модель течения крови в системе крупных артерий.

В настоящей работе рассматриваются микроциркуляционные течения, обеспечивающие снабжение элементов ткани кислородом и другими ве-

ществами, присутствующими в крови. Как правило, говоря о микроциркуляции, имеют в виду прежде всего процессы, протекающие в микрососудах. К ним относятся капилляры, мельчайшие артериолы и вены, артериоло-венулярные анастомозы, а также лимфоносные сосуды. Часто к этим процессам добавляется течение жидкости в окружающем кровеносные сосуды тканевом пространстве. Подробно вопросы микроциркуляции рассмотрены, например, в монографии [2]. Экспериментальному изучению микроциркуляторных процессов посвящены работы [3–7], теоретическому [8–14].

Интенсификация микроциркуляции связана с увеличением скорости фильтрации сквозь поры стенок проницаемых капилляров и в тканевом пространстве. Поиск возможных внешних воздействий, обеспечивающих такое изменение проницаемости, является целью настоящей работы. Рассматриваются внешнее волновое воздействие, его влияние на интенсивность транскапиллярного обмена.

МАТЕМАТИЧЕСКАЯ МОДЕЛЬ

Рассматривается модель одиночного капилляра, взаимодействующего с окружающей тканью. Предполагается, что взаимодействие между капиллярами не существенно, и геометрия системы

¹ Государственная клиническая больница им. С.П. Боткина Департамента здравоохранения Москвы, Москва, Россия

² Институт машиноведения им. А.А. Благонравова Российской академии наук, Москва, Россия

³ Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии, Москва, Россия

*E-mail: leukrainsky@gmail.com

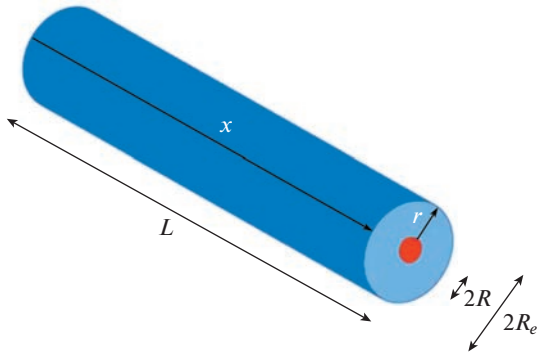


Рис. 1. Форма области “капилляр — окружающая ткань”.

может быть задана в виде цилиндрического капилляра и окружающего тканевого цилиндра (рис. 1).

Уравнения движения, описывающие медленное течение жидкости по капилляру с проницаемыми стенками и фильтрацию по окружающей капилляр пористой среде, могут быть записаны следующим образом.

Для жидкости внутри капилляра:

$$\frac{\partial p}{\partial x} + \xi u = 0, \quad \frac{\partial u}{\partial x} + \frac{2}{R} v_f = 0, \quad \frac{d^2 p}{dx^2} = \frac{2\xi}{R} v_f.$$

Для области, занятой пористой средой, окружающей капилляр:

$$\frac{1}{\varsigma} \frac{\partial P}{\partial t} = \lambda \frac{1}{r} \frac{\partial}{\partial r} \left(r \frac{\partial P}{\partial r} \right) + \lambda \frac{\partial^2 P}{\partial x^2} + J.$$

Граничные условия:

$$p(0) = p_{\text{left}}, \quad p(L) = p_{\text{right}}; \\ -\lambda \frac{\partial P}{\partial r} \Big|_{r=R_c} = \alpha (p - P - \Delta P_o) \Big|_{r=R_c}, \quad J = \beta (P - P_l).$$

Здесь p и u — давление и скорость жидкости в капилляре, v_f — скорость фильтрации жидкости через стенку капилляра, ξ — коэффициент сопротивления, λ — проницаемость ткани, P — давление в насыщающей пористую ткань жидкости, ς — сжимаемость пористого каркаса, r — поперечная координата, ΔP_o — разность онкотических давлений в капилляре и ткани, α — проницаемость капиллярной стенки, J — поток жидкости в лимфатическую систему, β — проницаемость стенок лимфатических сосудов, P_l — давление в лимфатическом русле, p_{left} и p_{right} — давления на артериальном и венозном концах капилляра.

Для описания движения в насыщенной жидкостью пористой ткани использовался закон Дарси, связывающий скорость жидкости и градиент давления. Для описания фильтрации жидкости через стенку капилляра в окружающую ткань

и обратную реабсорбцию жидкости из ткани в капилляр используется гипотеза Старлинга, согласно которой плотность потока жидкости через стенку пропорциональна локальной разности давлений в капилляре и окружающей ткани с учетом онкотической составляющей, обусловленной белком в капилляре и ткани. Значения параметров в настоящей работе брались из статьи [8]. При расчетах на границах тканевого цилиндра задавались нулевые производные давления. Обмен жидкостью между тканью и лимфатической системой в расчетах не учитывался. Вязкость жидкости считалась постоянной.

Пульсационное воздействие на течение в капилляре может быть описано с помощью периодического изменения давления на левой (артериальной) границе капилляра:

$$p(0) = p_0(0) + \gamma_p (p_0(0) - p(L)) \sin(\omega_p t),$$

где γ_p — относительная амплитуда колебаний давления, ω_p — частота колебаний. Несмотря на то что в действительности пульсовые колебания не являются гармоническими, такое приближение представляется уместным в свете анализа влияния внешнего волнового воздействия на микроциркуляционное течение.

В настоящей работе ставится задача качественного определения возможного влияния волновых воздействий на фильтрацию жидкости сквозь стенку капилляра и сквозь пористую ткань. В общем случае проницаемость ткани зависит от пористости ткани и размеров пор, а проницаемость стенки капилляра зависит от размеров межклеточного пространства и расстояний между клетками в эндотелии. Будем рассматривать лишь такие внешние воздействия, при которых объемы насыщенной жидкостью ткани, окружающей капилляр, и проницаемой стенки капилляра изменяются лишь за счет изменения пористости и размеров пор, а жидкость и скелеты пористых сред остаются несжимаемыми. Здесь для модельного описания волновых воздействий такого рода принимается гипотетическая модель, согласно которой объем насыщенного жидкостью тканевого цилиндра V , окружающего капилляр (рис. 1), и объем эндотелия ϑ , лежащего между капилляром и тканью, однозначно связаны с проницаемостями тканевого цилиндра λ и поверхности капилляра α соответственно степенными функциями:

$$\lambda = \Phi_\lambda(V), \quad \alpha = \Phi_\alpha(\vartheta),$$

где $\Phi_\lambda(V) = V^{\eta_\lambda}$, $\Phi_\alpha(\vartheta) = \vartheta^{\eta_\alpha}$, η_λ и η_α — показатели степеней гипотетических функций, определяющих проницаемости тканевого цилиндра и пористой поверхности капилляра соответственно.

Таким образом, если объемы будут подвергаться периодическим изменениям, то в выбранной здесь модели проницаемости ткани и поверхности капилляра будут также изменяться периодически. Такой упрощенный подход, ограничивающийся однозначной связью между величинами объема пористой ткани и объема эндотелия и их проницаемостью, позволяет установить простейшие закономерности фильтрации жидкости сквозь колеблющуюся пористую среду. Это, в свою очередь, позволит вскрыть простейшие возможные механизмы волновых воздействий на микроциркуляцию жидкости. Конечно, для более точного и детального анализа следует перейти к более сложным моделям, учитывающим динамическое поведение насыщенных жидкостью пористых сред. В настоящей работе мы ограничимся лишь простейшей вышеописанной моделью.

Будем считать, что последнее соотношение может быть конкретизировано следующим образом:

$$\lambda = (\lambda_0 + \gamma_\lambda \lambda_0 \sin(\omega_\lambda t + \varphi_\lambda))^{\eta_\lambda},$$

$$\alpha = (\alpha_0 + \gamma_\alpha \alpha_0 \sin(\omega_\alpha t + \varphi_\alpha))^{\eta_\alpha},$$

где λ_0 и α_0 — невозмущенные значения объемов тканевого цилиндра и пористой поверхности капилляра соответственно.

Предложенные здесь модельные соотношения для зависимости проницаемости от колебаний объемов могут быть пригодны для широкого круга пористых систем, отвечающих различным значениям показателей η_λ и η_α . Для уточнения этих значений могут быть поставлены специальные эксперименты.

В дальнейшем будем использовать единую форму для обоих коэффициентов:

$$a = (a_0 + \gamma_a a_0 \sin(\omega_a t + \varphi_a))^\eta, \quad (1)$$

где γ_a — относительная амплитуда колебаний, ω_a — частота, φ_a — фаза колебаний объемов пористых элементов.

В силу малых размеров капилляра и тканевого цилиндра, а также для небольших частот (до 5 Гц) можно считать, что колебания как внутри капилляра, так и в окружающей ткани осуществляются синхронно и синфазно по всей исследуемой области.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Приведем здесь некоторые результаты численного интегрирования приведенной выше системы уравнений.

На рис. 2 и 3 показаны результаты интегрирования течения без внешних волновых воздействий. Рисунок 2 относится к стационарному случаю, а рис. 3 к случаю, когда давление внутри ка-

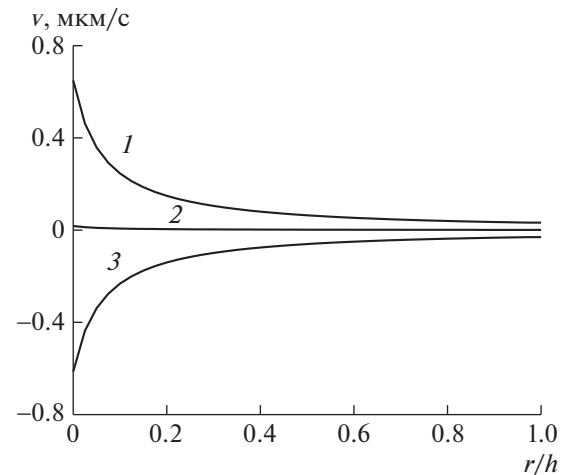


Рис. 2. Поперечные профили нормальной компоненты скорости в тканевом пространстве. 1 — левая граница, 2 — середина капилляра, 3 — правая граница.

пилляра пульсирует с периодом $T = 1$ с. Профили на рис. 2 построены для случая, когда давление на внешней границе цилиндра, занятого проницаемой тканью, $r = R_e$, равно давлению посередине капилляра. При этом микроциркуляция происходит вокруг этой точки. С изменением давления внутри капилляра скорость микроциркуляции также изменяется. Она достигает максимума в момент времени $t = T/4$, а затем уменьшается и достигает минимума при $t = 3T/4$. Скорость микроциркуляции колеблется с частотой изменения давления в капилляре. Однако в среднем она не изменяется и соответствует стационарному режиму (рис. 2).

Перейдем к рассмотрению внешнего волнового воздействия, заключающегося в том, что проницаемость ткани и стенки капилляра изменяется во времени согласно соотношению (1). Причем пульсация давления в капилляре сохраняется.

Согласно результатам численного интегрирования вышеприведенной двумерной системы уравнений при $\omega_p = \omega_a$, $\varphi_a = 0$, $\gamma_a = 0.5$, $\eta = 2$, были получены следующие результаты.

В момент времени, соответствующий пику пульсации давления в капилляре и максимальному значению проницаемости, волновое воздействие приводит к двукратному увеличению мгновенной скорости микроциркуляции. При этом увеличение осредненной за период скорости микроциркуляции, согласно расчетам, составляет около 30%. Основным механизмом интенсификации фильтрации в данном варианте являются, с одной стороны, повышение давления в капилляре вследствие пульсовой волны и, с другой стороны, синхронное и синфазное с изменением давления повышение проницаемости среды

вследствие внешнего волнового воздействия. Отметим, что в этом случае интенсификация микроциркуляции наблюдается и при линейной зависимости коэффициентов проницаемости от пористости, т.е. при $\eta = 1$. Существенным фактором в данном варианте является сдвиг фаз между колебаниями пульса и внешним воздействием. Наибольшее усиление фильтрации реализуется при нулевом сдвиге. Этот механизм повышения микроциркуляции транкапиллярного обмена является резонансным. Он существенно зависит от равенства частот волнового воздействия и пульсовой волны.

Как показывают расчеты, в общем случае, когда специальные резонансные соотношения между ω_p и ω_a не выполняются, при $\eta \neq 1$ изменение средней скорости микроциркуляции все же происходит и составляет более 10%. Здесь действует нерезонансный механизм изменения микроциркуляции, обусловленный нелинейной связью между объемами проницаемых элементов и их проницаемостью.

С целью получения приближенных функциональных зависимостей для оценки влияния волнового воздействия на интенсивность фильтрации рассмотрим квазиодномерную задачу. Ограничимся случаем, когда изменением продольной скорости жидкости вдоль оси капилляра можно пренебречь. Уравнения преобразуются следующим образом:

$$P'' + \frac{1}{r} P' = 0, \quad \lambda \frac{\partial P}{\partial r} \Big|_{r=R} = -\alpha (P|_{r=R} - p),$$

$$P(R_e) = p_e,$$

где R_e — радиус тканевого цилиндра, p_e — давление на внешней границе тканевого цилиндра, включающее онкотическую составляющую.

Принимаем, что давление во внутренних точках капилляра меняется во времени также, как и на границе $p = p_0 + \gamma_p p_0 \sin(\omega_p t)$, где $p_0 = p_0(x)$ — исходное распределение давления в капилляре, близкое к линейному.

Волновое воздействие определяется соотношением (1). Принимая $\omega_a = k\omega_p$, $p_e = 0$, получаем для относительного (по отношению к величине потока без волновых воздействий) изменения среднего по времени односторонне направленного фильтрационного потока жидкости (совпадающего с изменением среднего потока микроцир-

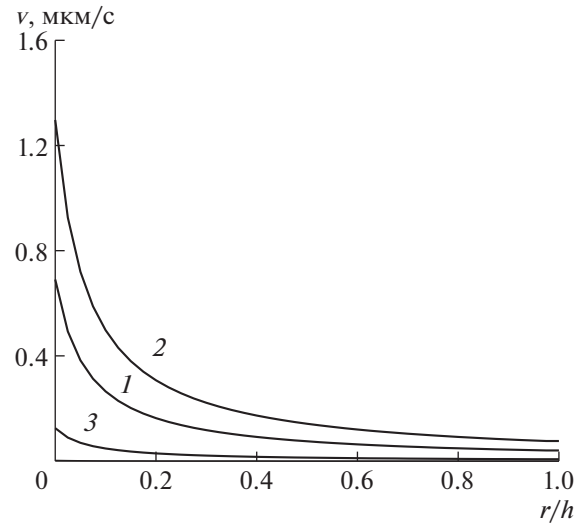


Рис. 3. Поперечные профили нормальной компоненты скорости в тканевом пространстве в различные моменты времени: $t = 0$ (1), $t = T/4$ (2), $t = 3T/4$ (3).

куляции) через стенку капилляра при волновом воздействии следующее выражение: $\bar{q} = \bar{q}_1 + \bar{q}_2$,

$$\bar{q}_1 = \frac{1}{T} \int_0^T (1 + \gamma_a \sin(k\omega_p t + \phi))^n \gamma_p \sin(\omega_p t) dt,$$

$$\bar{q}_2 = \frac{1}{T} \int_0^T (1 + \gamma_a \sin(k\omega_p t + \phi))^n dt.$$

Первое слагаемое описывает резонансную часть изменения среднего потока микроциркуляции. Оно отлично от нуля только при определенных (резонансных) значениях параметра k . Второе слагаемое описывает нерезонансную часть изменения среднего потока микроциркуляции.

На рис. 4 показана амплитудно-частотная характеристика относительного потока микроциркуляции. Как видим, изменение микроциркуляционного потока при всех частотах, кроме тех, которым соответствуют $k = 1$ и $k = 1/2$, примерно на 13% превосходит исходный поток. В резонансных условиях, при $k = 1$ и $k = 1/2$, увеличение потока микроциркуляции имеет место на 25 и 15% соответственно.

Изменение микроциркуляционного потока существенно зависит от параметра η , характеризующего нелинейность зависимости проницаемости от волновых воздействий. Так, для $\eta = 3$ нерезонансный микроциркуляционный поток превосходит исходный на 37.5% (при $\gamma_a = 0.5$). С ростом η микроциркуляционный поток возрастает еще больше.

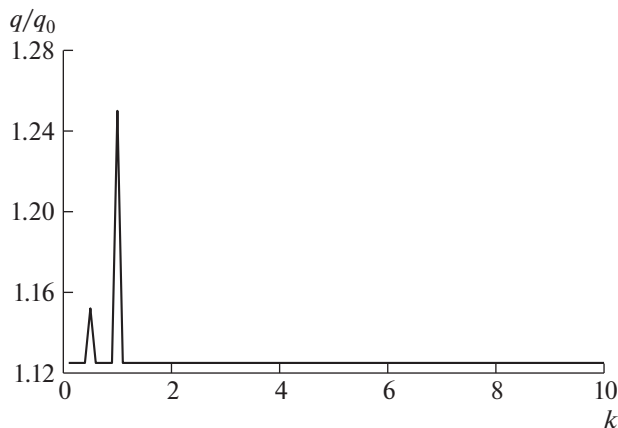


Рис. 4. Зависимость относительного потока микроциркуляции $\bar{q}$ от относительной частоты волнового воздействия k , $\eta = 2$, $\varphi_p = 0$, $\varphi_a = \pi/3$, $\gamma_p = \gamma_a = 0.5$.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В заключение подчеркнем основной вывод.

Основным резонансным механизмом интенсификации фильтрации, микроциркуляции и транскапиллярного обмена в данном случае являются синфазное повышение давления в капилляре вследствие пульсовой волны и увеличение проницаемости благодаря колебаниям в окружающей капилляр среде вследствие внешнего волнового воздействия. Величина увеличения скорости микроциркуляции существенно зависит при действии указанного механизма от сдвига фаз между колебаниями давления в капилляре и колебаниями пористых элементов.

Нерезонансный механизм обусловлен несимметричными во времени колебаниями проницаемости, благодаря чему увеличение потока жидкости, поступившей из капилляра в пористую ткань, по сравнению со стационарным режимом за ту часть периода колебательных воздействий, когда проницаемость повышена, превосходит уменьшение потока жидкости, поступившей из капилляра в пористую ткань, по сравнению со стационарным режимом, за оставшееся до конца периода воздействий время, когда проницаемость уменьшена. Эта несимметричность определяется нелинейностью зависимости проницаемости от изменяющегося объема окружающей капилляр пористой среды и проницаемой стенки капилляра при его колебаниях. Он реализуется при $\eta > 1$. При $\eta < 1$ действие этого механизма приводит к уменьшению средней скорости фильтрации. При $\eta = 1$ (в линейном случае) этот механизм не действует.

Практическая реализация установленного эффекта для нужд медицины возможна с помощью разработанных в последние годы гидродинамиче-

ских массажеров [15], которые к настоящему времени уже запатентованы [16–18] и проходят клинические испытания.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Работа выполнена по программе ФНИ РФ за 2021–2030 гг., тема 1-13ф (FFGU-2021-0009), “Развитие фундаментальных основ волнового машиностроения. Научные основы волновых технологий получения композитных материалов с уникальными свойствами и новых средств функциональной диагностики”, номер госрегистрации 121121700339-6.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ганиев Р.Ф., Ревизников Д.Л., Рогоза А.Н., Сластухинский Ю.В., Украинский Л.Е. Анализ и диагностика сердечно-сосудистой системы человека на принципах нелинейной волновой механики // Проблемы машиностроения и надежности машин. 2016. № 2. С. 96–103.
2. Caro C.G., Pedley T.J., Schroter R.C., Seed W.A. The Mechanics of the Circulation. Second Edition, 2012.
3. Bagayev S.N., Fomin Yu.N., Orlov V.A., Panov S.V., Zakharov V.N., Metyolkin M.G. Investigation of Transcapillary Exchange by the Laser Method // Laser Physics. 2005. V. 15. № 9. P. 1292–1298.
4. Bagayev S.N., Zakharov V.N., Orlov V.A., Panov S.V., Fomin Yu.N. Investigation of Physical Mechanisms of Blood Microcirculation and Transcapillary Exchange by Using the Phase Sensitive Laser Method // Rus. J. Biomechanics. 2006. V. 10. № 3. P. 21–38.
5. Подтаев С.Ю., Мизева И.А., Смирнова Е.Н. Диагностика функционального состояния микроциркуляции на основе термометрии высокого разрешения // Вестник Пермского федерального исследовательского центра. 2012. № 3–4. С. 11–19.
6. Жарких Е.В., Маковик И.Н., Потапова Е.В., Дрёмин В.В., Жеребцов Е.А., Жеребцова А.И., Дунаев А.В., Сидоров В.В., Крупаткин А.И. Оптическая неинвазивная диагностика функционального состояния микроциркуляторного русла пациентов с нарушением периферической микрогемодинамики // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2018. № 17(3). С. 23–32.
7. Крупаткин А.И., Сидоров В.В. Функциональная диагностика состояния микроциркуляторно-тканевых систем: Колебания, информация, нелинейность. Руководство для врачей. URSS. 2022. 496 с.
8. Шабрыкина Н.С. Математическое моделирование микроциркуляторных процессов // Российский журнал биомеханики. 2005. Т. 9. № 3. С. 70–78.
9. Шабрыкина Н.С. Моделирование микроциркуляторных процессов: нестационарное течение жидкости в ткани // Известия Саратовского университета. Сер. Математика. Механика. Информатика. 2007. Т. 7. Вып. 1. С. 69–73.
10. Хмель Т.А., Федоров А.В., Фомин В.М., Орлов В.А. Моделирование процессов микрогемодициркуляции с учетом пульсовых колебаний давления // ПМТФ. 2011. Т. 52. № 2. С. 92–102.

11. Хмель Т.А., Федоров А.В. Моделирование пульсирующих течений в кровеносных капиллярах // Матем. биология и биоинформ. 2013. Т. 8. Вып. 1. С. 1–11.
12. Моисеева И.Н. Транскапиллярная фильтрация жидкости: модель с сосредоточенными параметрами // Биофизика. 1984. Т. XXIX. Вып. 1. С. 126–129.
13. Регирер С.А., Шадрин Н.Х. Математическое описание движения крови в микрососудистом модуле скелетной мышцы // Биофизика. 1994. Т. 39. № 1. С. 107–115.
14. Мозохина А.С., Мухин С.И. О квазиодномерном течении жидкости с анизотропной вязкостью в сужающемся сосуде // Дифф. уравнения. 2018. Т. 54. № 7. С. 956–962.
15. Велиев Е.И., Ганиев Р.Ф., Корнеев А.С., Украинский Л.Е. Гидродинамические генераторы колебаний — новый тип устройств для осуществления периодических воздействий // Доклады РАН. Физика, технические науки. 2021. Т. 501. С. 79–83.
16. Велиев Е.И., Ганиев Р.Ф., Ганиев С.Р., Касилов В.П., Украинский Л.Е. Гидроволновой массажер для физиотерапевтического лечения заболеваний мочевого пузыря / Патент РФ на полезную модель 189154, выдан 05.02.2019, опубликован 15.05.2019, бюллетень № 14.
17. Велиев Е.И., Ганиев Р.Ф., Ганиев С.Р., Корнеев А.С., Украинский Л.Е. Гидроволновой массажер для лечения сексуального расстройства. Патент РФ на полезную модель 189155, выдан 15.05.2019, опубликован 15.05.2019, бюллетень № 14.
18. Велиев Е.И., Ганиев Р.Ф., Корнеев А.С., Украинский Л.Е. Волновое устройство для гидромассажа. Патент РФ на полезную модель 210193 выдан 31.03.2022, опубликован 31.03.2022, бюл. № 10.

THE WAVE MECHANISMS OF MICROCIRCULATION AND TRANSCAPILLARY EXCHANGE INTENSIFICATION

**E. I. Veliev^a, Academician of the RAS R. F. Ganiev^b, Academician of the RAS A. A. Kubatiev^c,
D. L. Reviznikov^b, and Corresponding Member of the RAS L. E. Ukrainsky^b**

^a Botkin Hospital, Moscow, Russia

^b Mechanical Engineering Research Institute of the Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia

^c Research Institute of General Pathology and Pathophysiology, Moscow, Russia

The influence of outside wave impact on filtration of fluids from capillaries into environment porous media and back is considered. Two mechanisms of filtration acceleration had installed. The first of them caused with changing the permeability of environment porous media and surface layer of capillary due to wave impact. The second caused by synchronous and in-phase boost of pressure into capillary and permeability environment porous media. It occurs in resonance case only. Both of those effects can be used for intensification of transcapillary exchange in medicine.

Keywords: microcirculation, transcapillary exchange, porous saturated with liquid media, permeability, Darcy equations, outside periodic impacts