

## ИЗУЧЕНИЕ ВНУТРИАРТЕРИАЛЬНОЙ ГЕМОДИНАМИКИ С ПРИМЕНЕНИЕМ ОРИГИНАЛЬНОГО «УСТРОЙСТВА ДЛЯ МОДЕЛИРОВАНИЯ КРОВОТОКА В ОБЛАСТИ БИФУРКАЦИИ МАГИСТРАЛЬНОЙ АРТЕРИИ»

Германова О.А.<sup>1</sup>, Шукин Ю.В.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет Минздрава России», Самара, e-mail: olga\_germ@mail.ru

**Аннотация.** Цель: провести моделирование кровотока в области бифуркации магистральной артерии при правильном ритме и нарушениях сердечного ритма. Применялось «Устройство для моделирования кровотока в области бифуркации магистральной артерии» (RU216921U1). Водяному насосу был задан режим работы с переменным потоком, имитирующий регулярный сердечный ритм 70 в минуту. С входного конца большой цилиндрической полости через клапан штуцера был установлен индикатор - черная нить 2 см. Для контрастирования жидкости применяется краситель, который вводился в область бифуркации. В один из двух малых цилиндров для имитации атеромы герметично была введена пластиковая диафрагма со стенозом 50%. При прохождении пульсовых волн проводилось измерение давления внутри устройства с помощью пьезокристаллического датчика с постоянной времени 1,3, данные измерений передавались на осциллограф. Было проведено 40 измерений. Во второй части эксперимента водяному насосу был задан режим работы с переменным потоком, имитирующий раннюю экстрасистолию (тригеминию). Использовались индикаторы (нить и краситель), и было проведено 40 измерений давления для регулярных пульсовых волн, экстрасистолической волны и первой постэкстрасистолической волны. В третьей части эксперимента водяному насосу был задан режим имитации брадисистолической формы фибрилляции предсердий (ФП). Свободный конец капроновой нити колебался более интенсивно при прохождении первой постэкстрасистолической волны, в первой пульсовой волне после паузы  $\geq 1,5$  секунд при ФП. Более значительное механическое воздействие происходило на проксимальную часть диафрагмы. Наблюдался турбулентный характер потока жидкости при этих аритмиях. Давление возрастало среднем на 60% - при ЭС с систолой желудочков ЭС до пика трансмитрального кровотока и на 56% - при брадисистолической ФП. Применение «Устройства для моделирования кровотока в области бифуркации магистральной артерии» целесообразно при проведении экспериментальных работ.

Ключевые слова: атерома, атеросклероз, экстрасистолия, фибрилляция предсердий, моделирование кровотока.

## THE STUDY OF INTRA-ARTERIAL HEMODYNAMICS USING THE ORIGINAL "DEVICE FOR MODELING OF BLOOD FLOW IN THE MAIN ARTERY BIFURCATION"

Germanova O.A.<sup>1</sup>, Shchukin Yu.V.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Samara State Medical University, Samara, e-mail: olga\_germ@mail.ru

**Annotation. Aim.** To simulate blood flow in the area of the bifurcation of the main artery with the regular heart rhythm and arrhythmias. A "Device for modeling of blood flow in the main artery bifurcation" (RU216921U1) was used. The water pump was set to a variable flow mode, simulating a regular heart rate 70 per minute. Black nylon thread 2 cm was installed from the inlet end of the large cylindrical cavity through the fitting valve. To contrast the liquid was used a dye in the bifurcation area. To simulate atheroma, a plastic diaphragm with 50% stenosis was hermetically inserted into one of two small cylinders. Pressure inside the device was measured, with piezo-crystal pressure sensor with 1.3 time constant, data was transmitted to oscilloscope. 40 measurements were taken. In the second part, water pump was set to a variable flow mode, simulating early extrasystoles (trigeminy). In the third part of experiment water pump simulated bradysystolic AF. End of thread fluctuated more intensely during the first post-extrasystolic wave, in the first pulse wave after  $\geq 1,5$  seconds pause in AF. Significant mechanical effect occurred on the proximal part of the diaphragm. It was turbulent fluid flow in these arrhythmias. Pressure increased by 60% during ES with ventricular systole before ES before transmitral blood flow peak, in bradysystolic AF by 56%. "Device for modeling of blood flow in the main artery bifurcation" is advisable to carry out a wide range of experimental work.

Keywords: atheroma, atherosclerosis, extrasystole, atrial fibrillation, modeling of blood circulation.

При становлении медицинской науки у ее истоков многие исследователи участвовали в проведении экспериментальных работ. С ростом широко проводимых клинических исследований, с установлением общепринятых этических норм, в настоящий момент эксперимент применяется все реже в работах. Однако в ряде исследований, в том числе клинических в кардиологии, проведение экспериментальной части является необходимым для подтверждения и визуализации полученных закономерностей [1-3].

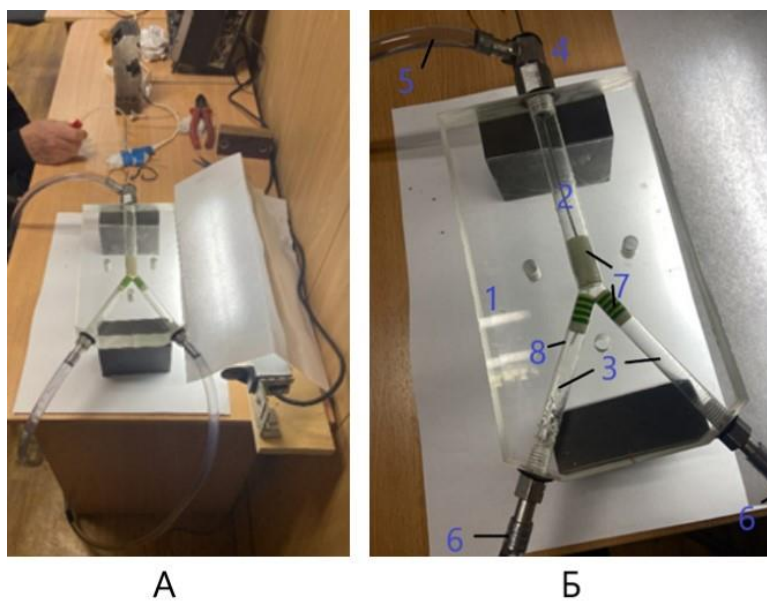
По данным литературы, российские и зарубежные ученые выполняли моделирование системы кровообращения, в том числе при наличии атеросклеротических бляшек. Однако большинство из них представляют собой математические и компьютерные модели. Так, в работе Notek J.C. проведен анализ гемодинамических параметров пульсовых волн в компьютерной модели, и авторы пришли к выводу о ценности аналитических гемодинамических методов для более глубокого понимания сердечно-сосудистой функции в доклинических моделях [4]. В анализе Alastruey J. также подчеркивается значение экспериментального моделирования пульсовых волн для фундаментальных кардиологических работ широкого профиля [5]. При этом часть исследований по моделированию гемодинамики затрагивает решение таких проблем, как легочная гипертензия [6; 7], рестеноз после проведенной чрескожной коронарной ангиопластики [8], атеросклероз различных локализаций [9], анемии [10], аневризмы аорты и других артерий [11-13]. В российских работах моделировали поток крови, в том числе с изучением влияния атером на артериальный кровоток с помощью математических методов. Так, в исследовании Доль В.В. проведено биомеханическое моделирование кровеносных сосудов с учетом мышечной активности стенок [14]. А в работе Симакова С.С. выполнено математическое многомасштабное моделирование кровотока в сердечно-сосудистой системе [15]. Казанцев А.Н. и соавторы создали компьютерную модель атером бифуркации общей сонной артерии для дальнейшего определения хирургической тактики лечения [16]. Однако ранее в исследованиях не проводилось изучения влияния нарушений сердечного ритма (экстрасистолии (ЭС), фибрилляции предсердий (ФП)) на гемодинамику области бифуркации магистральной артерии при физическом моделировании.

Цель исследования: провести моделирование кровотока в области бифуркации магистральной артерии при правильном ритме и нарушениях сердечного ритма.

**Материал и методы исследования.** В работе использовано разработанное авторами оригинальное «Устройство для моделирования кровотока в области бифуркации магистральной артерии» (патент на полезную модель RU 216921 U1 от 09.03.2023 г.) [17].

В основе устройства параллелепипед из полимерного бесцветного стекла, вдоль

длинной оси которого вырезана и отполирована изнутри цилиндрическая полость с внутренним диаметром 2 см, протяженностью 20 см. Цилиндрическая полость в дистальной области имеет разветвление под углом  $60^\circ$ , которое представляет собой две равнозначные цилиндрические полости, имеющие каждая внутренний диаметр 0,8 см и длину 12 см. С входного и выходного концов герметично к бруску с помощью винтовой резьбы с резиновыми прокладками прикреплены силиконовые трубки соответствующего отверстиям диаметра. Создается замкнутый контур с водяным насосом, обладающим различными режимами работы (ламинарный поток жидкости, переменный с имитацией правильного сердечного ритма и нарушений ритма – экстрасистолии или фибрилляции предсердий). Регулятор расхода жидкости позволяет количественно оценить перемещение жидкости в контуре. У входного конца большой цилиндрической полости расположен двухходовой штуцер, который позволяет при проведении эксперимента внутрь полости устройства вводить индикаторы и проводить изменение давления с помощью пьезокристаллического датчика давления. Замкнутый контур системы заполняется водным раствором глицерина с вязкостью, соответствующей цельной крови. При этом необходимый демпфирующий эластический эффект создается за счет силиконовых трубок, компенсирующий жесткость основной части устройства. Прозрачность применяемых материалов и сред позволяет сделать проводимые эксперименты максимально наглядными. Для имитации атеромы внутрь полостей герметично вводится пластиковая диафрагма со стенозом внутреннего отверстия 50%. Общий вид устройства представлен на рисунке 1.



*Рис. 1. Устройство для моделирования кровотока в области бифуркации магистральной артерии» в работе: А - общий вид; Б - основная часть устройства*

Условные обозначения: 1 – основной брусок в форме параллелепипеда из полимерного прозрачного стекла; 2 – продольная цилиндрическая полость, диаметром 20 мм, длиной 20 см (внутри введен проводник с нитью); 3 – две равнозначные цилиндрические полости диаметром 8 мм, длиной 12 см каждая, расходящиеся под углом 60°; 4 – входной штуцер; 5 – приводящая силиконовая трубка; 6 – отводящие силиконовые трубки; 7 – пластиковые диафрагмы, имитирующие стенозические сужения атеросклеротического генеза; 8 – капроновая нить, введенная в области бифуркации.

Эксперимент заключался в следующем. Область бифуркации основной части устройства при проведении эксперимента находилась горизонтально. Контур был заполнен раствором глицерина таким образом, чтобы не оставалось воздушных полостей. Водяному насосу был задан режим работы с переменным потоком, имитирующий регулярный сердечный ритм с частотой 70 в минуту. С входного конца большой цилиндрической полости через клапан штуцера был установлен индикатор – черная капроновая нить длиной 2 см – таким образом, чтобы ее свободный конец при движении раствора глицерина находился в области разветвления основной полости на две другие равнозначные. Для контрастирования жидкости применяется краситель, который вводился периодически, по мере проведения эксперимента, также в область бифуркации. В один из двух малых цилиндров для имитации атеромы герметично была введена пластиковая диафрагма со стенозом внутреннего отверстия по диаметру 50%. В реальном артериальном сосуде в случае такого стеноза устья внутренней сонной артерии данная атерома считается гемодинамически не значимой. При прохождении пульсовых волн проводилось измерение давления внутри устройства, которое измерялось с помощью пьезокристаллического датчика давления с постоянной времени 1,3, и данные измерений передавались на осциллограф. Было проведено 40 измерений.

Вторая часть эксперимента проводилась аналогичным образом. Отличие заключалось в том, что водяному насосу был задан режим работы с переменным потоком, имитирующий раннюю экстрасистолическую аритмию, а именно тригеминию. При этом использовались также вышеописанные индикаторы (нить и краситель), и было проведено 40 измерений давления для регулярных пульсовых волн, экстрасистолической волны и первой постэкстрасистолической волны. Третья часть эксперимента проводилась аналогично. Водяному насосу был задан режим имитации брадисистолической формы ФП.

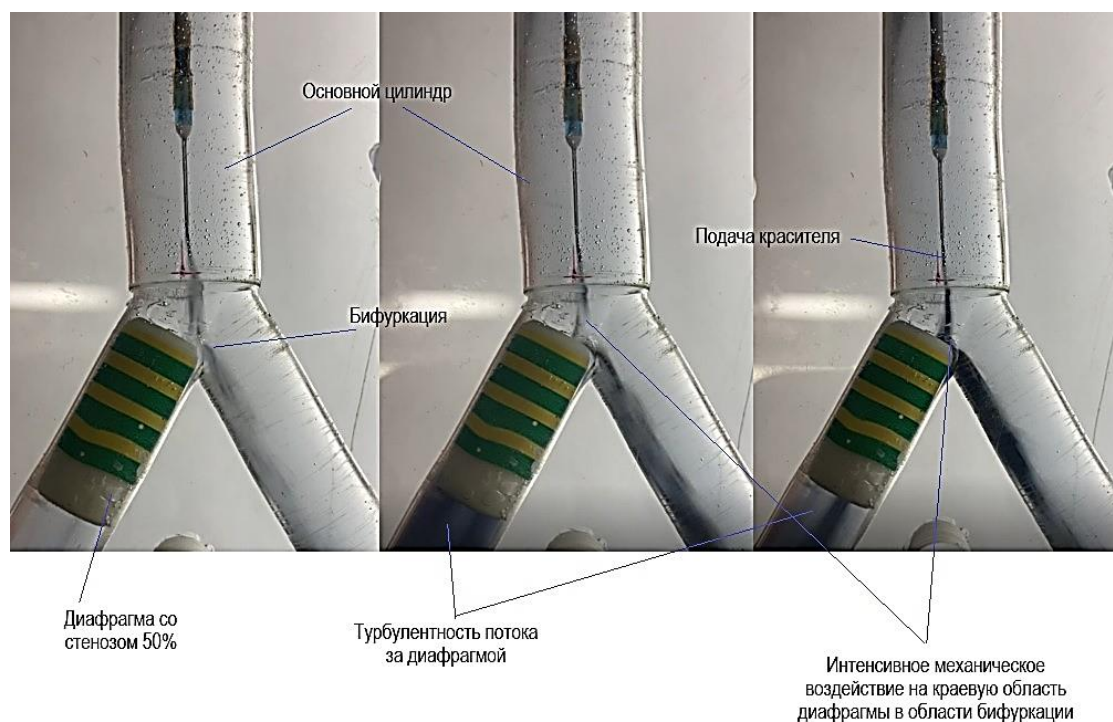
### **Результаты исследования и их обсуждение**

Во время проведения второй и третьей части эксперимента, когда характер потока жидкости имитировал пульсовые волны при ЭС и брадисистолической ФП, авторы провели следующее наблюдение: механическое колебание свободного конца капроновой нити было более интенсивным при прохождении первой постэкстрасистолической волны и волны, следующей после длительной паузы между сокращением желудочков при ФП (табл.).

Смещение индикатора – нити – при имитации регулярной пульсовой волны, ЭС и ФП

Колебание индикатора – нити - относительно вертикальной плоскости, тип эксперимента	Число экспериментов	Q1	Медиана	Q3	Среднее	SD
Колебание нити, регулярная волна, мм	40	3,8	5,0	6,3	4,9	1,5
Колебание нити, 1-я постэкстрасистолическая волна, мм	40	8,8	10,0	11,0	9,8	1,8
Колебание нити, брадисистолическая ФП, мм	40	8,0	10,0	12,0	9,7	2,5

При этом более значительное механическое воздействие происходило непосредственно на проксимальную часть диафрагмы. При введении красителя внутрь цилиндров устройства визуализировался турбулентный характер потока жидкости при имитации ранней ЭС и брадисистолической ФП (рис. 2).



*Рис. 2. Турбулентный поток жидкости за диафрагмой, интенсивное механическое воздействие гемодинамических факторов движения жидкости на краевые области диафрагмы*

Датчик давления, введенный внутрь устройства сразу вслед за бифуркацией, при многократном повторении (40 раз) зарегистрировал возрастание давления в среднем на 60% -

при «ранней» ЭС – с систолой желудочков ЭС до пика трансмитрального кровотока, и на 56% при брадисистолической ФП (рис. 3, 4).



Рис. 3. Соотношение давления (в %) по данным осциллографа при имитации правильного ритма и нарушений сердечного ритма (ЭС и ФП) в «Устройстве для моделирования кровотока в области бифуркации магистральной артерии» и установленной диафрагме в полость малого цилиндра со стенозом внутреннего отверстия 50% по диаметру

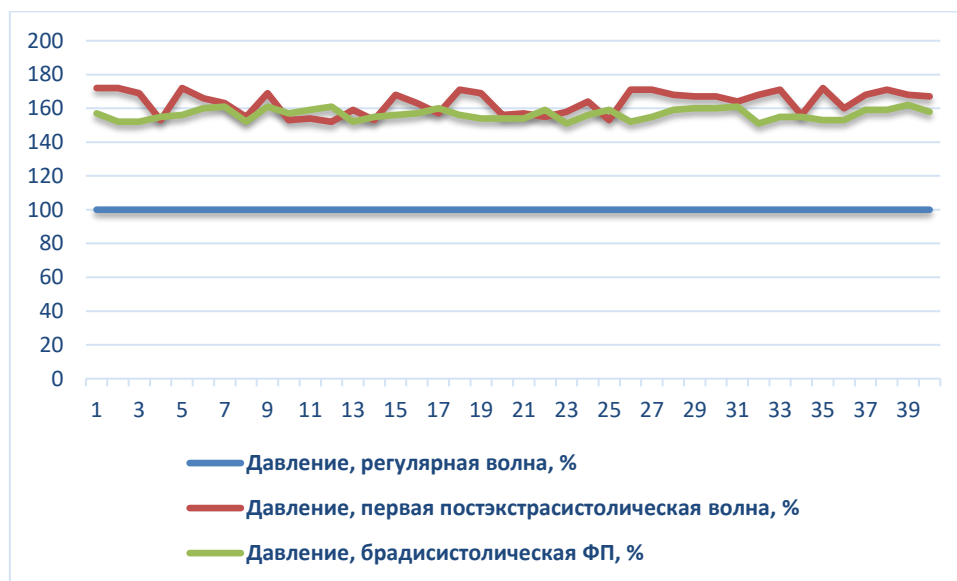


Рис. 4. Сводная диаграмма по данным статистического анализа изменения давления (в %) при экспериментах

Большинство применяемых до сих пор моделей кровообращения носит характер математических или компьютерных. Так, в работе Добросердовой Т.К., по данным разработанной автором математической модели, было показано, что наличие атером 50% и

более приводят к развитию изменений в гемодинамике [18]. При этом рассматривался прямолинейно идущий сосуд, без деления его на ветви. Ранее авторами статьи было предложено «Устройство для моделирования внутриартериального кровообращения» (патент №222780) для физического моделирования процессов в артериальном сосуде, который не имеет ответвлений [19]. Были описаны особенности работы устройства, а также отмечены особые гемодинамические свойства волны первого постэкстрасистолического сокращения и волны после длительной паузы между сокращением желудочков при ФП, сопровождающиеся приростом давления и появлением турбулентности даже там, где атеросклероз не достигла гемодинамической значимости по классическим критериям. Более того, авторы смогли показать распределение давления на атеросклерозе и объяснить, почему рост ее происходит против и по ходу кровотока, принимая во внимание то, что высокое давление – доказанный фактор развития и прогрессирования атеросклероза [20; 21]. Какие же закономерности происходят в случае, если имеется бифуркация магистральной артерии? Авторы полагают, что ранее выявленные закономерности также применимы и к артериальной бифуркации.

В данном исследовании использовалось «Устройство для моделирования кровотока в области бифуркации магистральной артерии», с помощью которого была произведена демонстрация более выраженного механического воздействия пульсовой волны при прохождении волны первого постэкстрасистолического сокращения или после длительной паузы при имитации ФП. При этом наибольшему механическому воздействию подвергалась краевая область бифуркации, а именно проксимальная краевая зона диафрагмы. В реальном артериальном сосуде самыми уязвимыми участками становятся пограничные области бляшки и интактного сосуда. Так, интактная область артерии сохраняет свои эластомоторные свойства, и при воздействии избыточного давления она способна демпфировать и сглаживать его колебания, расширяясь при прохождении увеличенной пульсовой волны. Область же сосуда с атеросклерозом утрачивает такие свойства, являясь, по сути, инертной трубкой, не способной к растяжению. Когда одна часть артерии способна к растяжению, а другая – нет, создается дополнительное воздействие на пограничную зону за счет разницы эластических свойств. Многократно повторяющееся воздействие увеличенной пульсовой волной (например, при аллоритмиях, брадисистолической ФП) приводит к повышенной травматизации этой области, что способствует поддержанию хронического воспаления и прогрессированию роста бляшки. По мере достижения бляшкой гемодинамической значимости, рост ее начинает еще больше ускоряться, поскольку данные гемодинамические механизмы становятся определяющими и ведущими в патофизиологии на этом этапе. Гемодинамика бляшки поддерживает ее рост. В этом смысле «атеросклероз строит саму себя».

Вышеописанным механизмом в том числе может быть объяснена преимущественная локализация атером в области би- и трифуркаций артерий, по большому радиусу дуги аорты – именно тех частей артериальной сосудистой системы, которая подвержена избыточному механическому воздействию увеличенной пульсовой волны. Подтверждением существования данных механизмов также является опубликованная в 2023 г. работа коллектива авторов Zhao T.Y. и др., которые описали биомеханический флаттерный эффект при прохождении пульсовой волны как одну из основных причин возникновения аневризм аорты [22].

### **Выводы**

1. Применение «Устройства для моделирования кровотока в области бифуркации магистральной артерии» целесообразно для изучения гемодинамики при проведении широкого спектра экспериментальных работ в области кардиологии, сердечно-сосудистой хирургии, патологической физиологии и биофизики с целью изучения внутриартериальной гемодинамики при различных ситуациях – в дополнении к клинической части работ.
2. С помощью «Устройства для моделирования кровотока в области бифуркации магистральной артерии» было показано, что при нарушениях сердечного ритма (ЭС и ФП) происходит более выраженное по сравнению с правильным ритмом механическое воздействие на стенку сосуда, особенно в местах бифуркаций, а также в случае наличия уже имеющейся атеросклеротической бляшки – в ее краевых зонах, особенно проксимальных.

### **Список литературы**

1. Niederer S.A., Lumens J., Trayanova N.A. Computational models in cardiology // *Nat Rev Cardiol.* 2019. V. 16. Is. 2. P. 100-111. DOI: 10.1038/s41569-018-0104-y.
2. Niederer S.A., Smith N.P. Using physiologically based models for clinical translation: predictive modelling, data interpretation or something in-between? // *J Physiol.* 2016. V. 594. Is. 23. P. 6849-6863. DOI: 10.1113/JP272003.
3. Gurev V., Pathmanathan P., Fattbert J.L. Wen H.F., Magerlein J., Gray R.A., Richards D.F., Rice J.J. A high-resolution computational model of the deforming human heart // *Biomech Model Mechanobiol.* 2015. V. 14. Is. 4. P. 829-49. DOI: 10.1007/s10237-014-0639-8.
4. Hotek J.C., Chirinos J.A., Detwiler T.J., Regan H.K., Regan C.P. Development and characterization of canine-specific computational models to predict pulsatile arterial hemodynamics and ventricular-arterial coupling // *Physiol Rep.* 2023. V. 11. Is. 11. P. e15731. DOI: 10.14814/phy2.15731.



5. Alastruey J., Charlton P.H., Bikia V., Paliakaite B., Hametner B., Bruno R.M., Mulder M.P., Vennin S., Piskin S., Khir A.W., Guala A., Mayer C.C., Mynard J., Hughes A.D., Segers P., Westerhof B.E. Arterial pulse wave modeling and analysis for vascular-age studies: a review from VascAgeNet // *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2023. V. 325. Is. 1. P. H1-H29. DOI: 10.1152/ajpheart.00705.2022.
6. Tossas-Betancourt C., Li N.Y., Shavik S.M., Afton K., Beckman B., Whiteside W., Olive M.K., Lim H.M., Lu J.C., Phelps C.M., Gajarski R.J., Lee S., Nordsletten D.A., Grifka R.G., Dorfman A.L., Baek S., Lee L.C., Figueroa C.A. Data-driven computational models of ventricular-arterial hemodynamics in pediatric pulmonary arterial hypertension // *Front Physiol*. 2022. V. 13. P. 958734. DOI: 10.3389/fphys.2022.958734.
7. Cober N.D., VandenBroek M.M., Ormiston M.L., Stewart D.J. Evolving Concepts in Endothelial Pathobiology of Pulmonary Arterial Hypertension // *Hypertension*. 2022. V. 79. Is. 8. P. 1580-1590. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.122.18261.
8. Corti A., Colombo M., Migliavacca F., Berceci S.A., Casarin S., Rodriguez Matas J.F., Chiastra C. Multiscale agent-based modeling of restenosis after percutaneous transluminal angioplasty: Effects of tissue damage and hemodynamics on cellular activity // *Comput Biol Med*. 2022. V. 147. P. 105753. DOI: 10.1016/j.combiomed.2022.105753.
9. Williamson P.N., Docherty P.D., Yazdi S.G., Khanafer A., Kabaliuk N., Jermy M., Geoghegan P.H. Review of the Development of Hemodynamic Modeling Techniques to Capture Flow Behavior in Arteries Affected by Aneurysm, Atherosclerosis, and Stenting // *J Biomech Eng*. 2022. V. 144. Is. 4. P. 040802. DOI: 10.1115/1.4053082.
10. Keller S.B., Bumpus J.M., Gatenby J.C., Yang E., Kassim A.A., Dampier C., Gore J.C., Buck A.K.W. Characterizing Intracranial Hemodynamics in Sickle Cell Anemia: Impact of Patient-Specific Viscosity // *Cardiovasc Eng Technol*. 2022. V. 13. Is. 1. P. 104-119. DOI: 10.1007/s13239-021-00559-2.
11. Wang H., Uhlmann K., Vedula V., Balzani D., Varnik F. Fluid-structure interaction simulation of tissue degradation and its effects on intra-aneurysm hemodynamics // *Biomech Model Mechanobiol*. 2022. V. 21. Is. 2. P. 671-683. DOI: 10.1007/s10237-022-01556-7.
12. Rostam-Alilou A.A., Jarrah H.R., Zolfagharian A., Bodaghi M. Fluid-structure interaction (FSI) simulation for studying the impact of atherosclerosis on hemodynamics, arterial tissue remodeling, and initiation risk of intracranial aneurysms // *Biomech Model Mechanobiol*. 2022. V. 21. Is. 5. P. 1393-1406. DOI: 10.1007/s10237-022-01597-y.
13. Zandvakili H., Hassani K., Khorrammehr S. A mathematical model for biomechanical behavior of the aortic arch // *Perfusion*. 2023. V. 38. Is. 5. P. 1012-1018. DOI: 10.1177/02676591221093195.

14. Доль А.В. Одномерная система уравнений динамики кровотока в крупных кровеносных сосудах // Научно-технический вестник Поволжья. 2012. №2. С. 27-30.
15. Симаков С.С. Новые граничные условия для одномерных сетевых моделей гемодинамики // Журнал вычислительной математики и математической физики. 2021. Т. 61, № 12. С. 2109–2124.
16. Kazantsev A.N., Korotkikh A.V., Lider R.Y., Mukhtorov O.S., Palagin P.D., Sirotkin A.A., Lebedev O.V., Kazantsva E.G. Computer Modeling of Carotid Endarterectomy With the Different Shape Patches and Prediction of the Atherosclerotic Plaque Formation Zones // Curr Probl Cardiol. 2023. V. 48. Is. 2. P. 101505. DOI: 10.1016/j.cpcardiol.2022.101505.
17. Германова О.А., Германов В.А., Федорина М.А., Германов А.В., Бурмистров А.Е., Юсупов Р.Ю. Устройство для моделирования кровотока в области бифуркации магистральной артерии // Патент на полезную модель № RU216921U1. 2023.
18. Добросердова Т.К. Численное моделирование кровотока при наличии сосудистых имплантатов или патологий: дис. ... канд. физ.-мат. наук. Москва, 2013. 102 с.
19. Германова О.А., Германов В.А., Германов А.В., Щукин Ю., В., Бурмистров А.Е., Юсупов Р.Ю. Устройство для моделирования внутриартериального кровообращения // Патент на полезную модель № RU202780U1; Патентообладатели Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Самарский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации. 2021.
20. Germanova O.A., Germanov V.A., Shchukin Y.V. Device for modeling of intra-arterial circulation: application in experimental cardiology // European Heart Journal. 2021. V. 42. P. 1.
21. Germanova O., Shchukin Y., Usenova A., Koonts L., Buklesheva I., Germanov A. Atheroma progression: physical modeling in experimental cardiology // Archiv euromedica. 2023. V. 13. Is. 2. DOI: 10.35630/2023/13/2.206.
22. Zhao, T.Y., Johnson, E.M.I., Elisha, G. Blood–wall fluttering instability as a physiomerker of the progression of thoracic aortic aneurysms // Nat. Biomed. Eng. 2023. V. 7. P. 1614–1626. DOI: 10.1038/s41551-023-01130-1.