

НАЦІОНАЛЬНА АКАДЕМІЯ НАУК УКРАЇНИ

Інститут проблем машинобудування

На правах рукопису

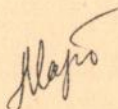
МАРТИНЕНКО Олександр Віталійович

НЕЛІНІЙНА МЕХАНІКА М'ЯКИХ БІОЛОГІЧНИХ ТКАНИН,  
СЕРЦЯ ТА СУДИННОЇ СИСТЕМИ

01.02.04 - Механіка деформівного твердого тіла

Автореферат

дисертації на здобуття наукового ступеня  
доктора технічних наук



ХАРКІВ - 1994



00778411 (S)

Дисертацією є рукопис.  
Робота виконана у відділі міцності та технологій  
Інституту проблем машинобудування

Наукові консультанти: доктор технічних наук, професор  
Кантор Борис Якович;  
доктор медичних наук, професор  
Яблучанський Микола Іванович.

Офіційні опоненти: академік НАН України,  
доктор технічних наук, професор  
Григоренко Ярослав Михайлович;  
доктор технічних наук, професор  
Гудрамович Вячеслав Сергійович;  
доктор технічних наук,  
Янютін Євген Григорович.

Провідна організація: Харківський державний політехнічний  
університет, Міносвіти України, м. Харків

Захист відбудеться "9" 02 1995 р. о 14.00 в аудиторії XI  
поверху на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 02.18.01  
в Інституті проблем машинобудування НАН України  
( 310046, Україна, Харків, вул. Дм.Пожарського, 2/10. )

З дисертацією можна ознайомитися у бібліотеці  
Інститута проблем машинобудування НАН України  
310046, Україна, Харків, вул. Дм.Пожарського, 2/10.

Автореферат розісланий 199 р.

Вчений секретар  
спеціалізованої вченої ради,  
доктор технічних наук, професор

Воробійов Ю. С.

Дисертаційна робота присвячена розвитку нелінійної механіки суцільних біологічно активних середовищ, камер і судин серцево-судинної системи (ССС), створенню математичної моделі СССР, верифікації її *in vivo*, та розробці основних принципів використання її в клінічній практиці для діагностування, прогнозування та моніторингу процесу лікування.

Актуальність теми. Механіка біологічних об'єктів і систем (біомеханіка), спираючись на досягнення, методи і підходи механіки суцільного середовища (МСС), вивчає будову, функціонування та розвиток живої матерії. Специфіка властивостей живого висуває, з одного боку, вимоги найбільш загального фундаментального підходу щодо описання біологічних суцільних середовищ, з другого - вичленення з безлічі моделей раціональної механіки стійких якостей об'єкта, що піддається експериментальному спостереженню. Виконання цих двох вимог стало можливим лише в останні роки, коли досягнення реконструктивної обчислювальної томографії, які зумовили широке впровадження в медицину практику ехокамер, рентгеновських і ЯМР-томографів, результативні методи обчислювальної (комп'ютерної) механіки створили об'єктивні передумови для просування ідей біомеханіки в медичну практику, зокрема - в кардіологію.

Перші дослідження в галузі біомеханіки серцево-судинної системи (кардіобіомеханіки) пов'язані з ім'ям Л.Ейлера, який вивчав хвильовий рух крові по артерії. Дальшим розвитком кардіобіомеханіки займалися J.Poiseuille, M.Verthaim, H.Lamb, H.Helmholtz, K.Ludvig, V.Pol, O.Frank, E.H.Starling. Починаючи з 30-40-х років нашого століття, коли біомеханіка стала

формуватися як самостійна наука, істотний внесок в її розвиток зробили А. V. Hill, N. Rashevsky, H. E. Huxley, Y. C. Fung, R. F. Rushmer. Сучасний стан різних аспектів кардіобіомеханіки відображають роботи С. С. Григоряна, В. Я. Ізакова, Б. Я. Кантора, В. А. Ліщука, В. С. Мархасіна, Л. В. Нікітіна, Б. А. Пурія, С. А. Періпера, П. І. Усіка, В. Н. Фатенкова, А. К. Цатуряна, В. Є. Шляховева, М. І. Яблучанського, G. Brankov, C. Caro, H. Demiray, A. Nogowitz, Y. C. Pao, T. J. Pedley, F. C. P. Yin, які значно вплинули на розвиток цієї науки в цілому.

Розвиток кардіобіомеханіки здійснюється по декількох напрямках, що містять в собі вивчення властивостей матеріалу міокарда та кровоносних судин, електрохімічних процесів, які забезпечують функціонування серця, напружено-деформованого стану (НДС) стінок серця та крупних кровоносних судин, гемодинамічних ефектів в ССС, керування серцевою діяльністю, інтеграцію ССС в організмі і т. ін. Однак пріоритетним є дослідження НДС стінок серця - наслідок явищ, що відбуваються в матеріалі міокарда, та визначають його насосну функцію як органа. У цій галузі зараз отримані значні результати: побудовані математичні моделі матеріалу міокарда, що подають його нелінійним анізотропним багатофазним матеріалом; в значній мірі розв'язані задачі, пов'язані з наближенням до реальної геометрії камер серця; виконані ретельні дослідження гідродинамічних ефектів, що відбуваються в ССС і впливають на НДС її елементів; накопичено досвід реалізації математичних моделей серця в діагностичних системах та дослідження патогенетичних механізмів захворювань органів кровообігу з точки зору біомеханіки. Разом з тим, не зважаючи на досягнення в окремих галузях, накопичений фактичний матеріал та велику загальну кількість статей і монографій, кількість ро-

біт, присвячених цілісному опису CCC з позицій біомеханіки, небагата, що гальмує дальший розвиток кардіобіомеханіки та її впровадження в практику кардіології.

На сучасному рівні розвитку біомеханіки серця виизначились два головних напрями: вивчення НДС його стінок (насамперед лівого шлуночка (ЛШ)) і моделювання його насосної функції. Дослідження в зазначених областях, як правило, істотно відрізняються за постановкою задач і методами їх розв'язання.

Вивчення НДС часто проводиться на підґрунті методу скінчених елементів з поданням порожнин седця у вигляді тіл обертання, а в останні роки - тіл, які наближаються за формою до реальних об'єктів, що, навіть для дослідження пасивних деформацій лише одного ЛШ без вивчення його насосної функції потребує значних обчислювальних витрат (декількох хвилин роботи супер-ЕОМ Cray-1 з матричним процесором) і є скоріш демонстрацією складності зазначеної проблеми. Матеріал міокарда подається анізотропним нестисливим і таким, що задовольняє лінійні чи нелінійні визначальні співвідношення.

Моделювання насосної функції серця звичайно виконують з використанням відносно простих фізичних співвідношень, які інтегрально чи емпірично зв'язують тиски в шлуночку, аорті, об'єми порожнин серця та швидкості витікання крові з них.

Очевидно, що перший підхід має слабку практичну реалізацію в кардіологічній практиці, для нього не притаманна можливість застосовувати неінвазивну методику збору вихідних даних для конкретного пацієнта; другий - вносить значну частку емпіризму в моделювання, не дозволяє дійсно проникнути в роботу міокардіальних механізмів, що визначають функціонування серця та судинної системи. Тому, уявляється актуальним як будова моделі CCC, що містить в собі достатньо повний на-

бір її елементів - камери та клапани серця, крупні кровоносні судини, мікроциркуляторне русло (МЦР), так і розробку моделей окремих елементів цієї системи з позицій найновіших біомеханічних досліджень.

Дисертаційна робота виконана у відділі міцності тонкостінних конструкцій Інституту проблем машинобудування НАН України в період 1991-1994 рр. Дослідження з цієї теми використовувались при виконанні держбюджетних робіт "Розробка методів аналізу деформування композиційних матеріалів" та "Розробка методів аналізу деформування багатофазних матеріалів" (ДР 0193U035905, шифр 1.10.2.4; 1.10.2.8) у 1993 - 1994 рр. Робота пройшла рецензування і одержала підтримку Міжнародного наукового фонду (грант U2E000, 1994-1995 рр.) та Міжнародної наукової програми НАТО на 1994-1995 рр.

Мета роботи полягає у розвитку нового перспективного напрямку в механіці твердого деформівного тіла і біомеханіці, пов'язаного з побудовою нелінійної механіки суцільного біологічно активного середовища, створенням математичної моделі ССС, верифікованої *in vivo*, та розробкою основних принципів впровадження її результатів в клінічну практику для діагностування, прогнозування та моніторингу процесу лікування.

Задачі дослідження:

- створення на підґрунті нелінійної нерівноважної необоротної термодинаміки та механіки суцільного середовища моделі активного біологічного континуума, що має властивості тканин серця та моделює сукупність термодинамічних процесів, які в них відбуваються;
- побудова на підґрунті розробленої теорії біологічного суцільного середовища математичної моделі, яка описує функціо-

нування лівого серця (ЛС), крупних кровоносних судин і судин МЦР ссавців, а також створення алгоритма та програми для ПЕОМ, що реалізують модель, орієнтовану на неінвазивну методику підготовки вихідних даних;

- верифікація математичної моделі шляхом зіставлення функцій і показників, одержаних чисельно та вимірних прямими інвазивними методами, а також її тестування на адекватність відомим феноменам функціонування ССС;

- дослідження впливу параметрів моделі на механічні та гемодинамічні показники ССС в нормі та впливу патологічних станів на параметри моделі для розробки діагностичних можливостей моделі.

Наукова новизна результатів, отриманих у дисертації, полягає в розвитку нелінійної механіки біологічно активного суцільного середовища, для якого:

- побудовано методику континуалізації м'яких біологічних тканин і одержано визначальний закон, що конкретизується шляхом встановлення термодинамічного потенціалу та суперпотенціалу дисипації;

- побудовано гіперпружний потенціал, який описує відомі автору результати експериментальних досліджень пасивних властивостей тканин серця;

- побудовано активний гіперпружний потенціал і суперпотенціал дисипації, які описують сукупність активних властивостей міокарда;

- одержано рівняння механо-хімічного спряження, зв'язані на рівні термодинамічних параметрів системи та їх швидкостей;

- одержано систему рівнянь, яка є замкненою математичною моделлю біологічного суцільного середовища, що має властивості нерівноваженості, нелінійності (термодинамічної, фізич-

ної, геометричної), неізотропності, зв'язаності.

Наукова новизна математичної моделі "судини МЦР - крупні кровеносні судини МКК - ліве передсердя - мітральний клапан - лівий шлуночок - аортальний клапан - крупні кровеносні судини ВКК - судини МЦР" визначається повнотою її елементів, їх зв'язаністю в єдину систему, що дозволяє використовувати лише дані неінвазивного обстеження пацієнта, а також розробкою основних методичних принципів використання її в клініці.

Вірогідність основних наукових положень і результатів роботи забезпечується коректністю постановки задачі, точністю математичних викладок, використанням обґрунтованих методів розв'язання, розробкою надійних алгоритмів чисельної реалізації, проведенням чисельних експериментів, зіставленнями з експериментальними даними інших авторів, виконаними для елементів біологічного суцільного середовища та моделюємої системи в цілому.

Наукове та практичне значення результатів дисертаційної роботи полягає ось в чому:

- розвинено теорію біологічно активного середовища, що дозволяє будувати адекватні математичні моделі біологічних тканин і м'язових органів;

- розроблено математичну модель і виконано комп'ютерне моделювання цілісної кардіосистеми, яке ґрунтується на неінвазивній методиці підготовки вихідних даних, що дозволило досліджувати вплив параметрів моделі на механічні та гемодинамічні показники ССС в нормі та впливу патологічних станів на параметри моделі;

- продемонстровано діагностичне значення конкретних функцій і показників ССС, а також показано основні принципи використання математичної моделі ЛС в діагностиці, прогнозуванні й

оптимізації лікувальних заходів, для моніторингу процесу лікування.

Впровадження результатів дисертаційної роботи у вигляді програми для ПЕОМ, що реалізує математичну модель ЛС та судинної системи, методики підготовки вихідних даних і опрацювання отриманих результатів, було виконано за період 1990 - 1994 рр. в установах Міністерства охорони здоров'я України та Росії: Донецькому медичному інституті, Центральній клінічній лікарні N 5 м.Харкова, Медсанчастині N 1 м.Харкова, Клінічній лікарні N 17 м.Харкова, Володимирському регіональному кардіоцентрі, а також в Українському НДУ кардіології і Українському НДУ терапії АМН України.

Структура й обсяг роботи. Дисертація складається зі вступу, п'яти розділів, висновку, списку літератури з 231 найменування, додатку на 8 стор., 48 рисунків, 36 таблиць, усього 327 стор. Обсяг дисертації 214 стор. машинописного тексту.

Публікації. Загальна кількість праць по дисертації - 27, з них 2 монографії [1,2], 7 статей в періодичному друкуві [4 - 11], 1 препринт [13], 17 доповідей на конференціях.

Особистий внесок автора Мартиненка О.В. в роботах [1-4, 6,9,13], виконаних у співавторстві полягає у розвитку основних положень нелінійної механіки біологічно активного суцільного середовища; створенні математичної моделі ЛС; проведенні чисельних досліджень ССС в нормі та при патологіях; розробці основних принципів підготовки вихідних даних, що ґрунтуються на неінвазивних дослідженнях і методів використання результатів математичного моделювання ССС в клінічній практиці для діагностики, прогнозування та моніторингу процесу лікування.

Апробація роботи. Основні положення та результати, що

розглядаються в дисертаційній роботі, доповідались і обговорювались на: Всесоюзній конференції "Современные способы лучевой диагностики в кардиологии" (Томськ, 1990), Міжнародній конференції "Cardiac doppler-echo and color flow imaging" (Yugoslavia, 1990), Всесоюзній конференції "Актуальные проблемы клинической кардиологии" (Томськ, 1990), V Міжнародній конференції "Проблемы клинической фармакологии" (Тбілісі, 1990), Всесоюзній конференції "Математическое моделирование в медико-биологических исследованиях" (Харків, 1990), VII Всесоюзному з'їзду з теоретичної та прикладної механіки (Москва, 1991), Всесоюзній конференції "Структурно-функціональні одиниці і їх компоненти в органах висцеральної системи в нормі і патології" (Харків, 1991), 1-му з'їзді Асоціації спеціалістів ультразвукової діагностики в медицині (Москва, 1991), Regional meeting of the international union of physiology sciences (Czechoslovakia, 1991), 1-й Всеросійській конференції "Биомеханика на защите жизни и здоровья человека" (Нижній Новгород, 1992), Міжнародній конференції "Ультразвуковые методы диагностики в современной клинике" (Харків, 1992), на 1-му Міжнародному симпозиумі "Компьютерная медицина" (Харків, 1993), Міжнародній конференції "Современные достижения в электрокардиодиагностике и лечении нарушений сердечного ритма" (Харків, 1994), на проблемній комісії "Медицина кібернетика" АМН СРСР під керівництвом професора В. А. Ліщука (Москва, 1990), на семінарі Інституту механіки МДУ під керівництвом професора С. А. Періпера (Москва, 1990), на семінарі Інституту фізіології ім. Богомольця під керівництвом академіка АН України А. А. Мойбенко (Київ, 1991).

Автор висловлює ширю вдячність науковим консультантам лауреату Державної премії України з науки і техніки, акаде-

міку Інженерної академії України, доктору технічних наук, професору Кантору Борису Яковичу й академіку Академії технологічної кібернетики, доктору медичних наук, професору Яблучанському Миколі Івановичу.

## ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

У першому розділі відзначено, що математичний опис будь-якого матеріального об'єкта у термінах МСС припускає: виконання законів зберігання, постулатів і принципів термодинаміки для будь-яких матеріалів на їх довільних узагальнених рухах, визначення фізичних законів, що конкретизують властивості досліджуваного матеріалу і процесів, що в ньому відбуваються; завдання граничних і початкових умов фазового руху матеріального об'єкта (руху у просторі встановлених параметрів - геометричних, механічних, хімічних, тощо) та дослідження цього руху. Перші два пункти, що розглянуті у цьому розділі стосовно до тканин серця, потребують встановлення способу континуалізації досліджуваного матеріалу, тобто подання його суцільним середовищем, що наділене властивостями матеріалу й описане вибраними термодинамічними параметрами. Визначення такого способу тісно пов'язано зі структурними особливостями об'єкта, що розглядається, процесами, які в ньому відбуваються, та накопиченим фактичним матеріалом макроекспериментальних досліджень його зразків. Тому формальним математичним побудовам передус короткий опис результатів медико-біологічних досліджень тканин серця. Вони ж необхідні і для отримання замкнених фізичних співвідношень, причому вихідною точкою служить і повнота математичної моделі суцільного середовища з точки зору задоволення відомих експе-

риментальних фактів, і повнота експериментальних досліджень з точки зору забезпечення однозначності та стійкості визначальних співвідношень.

Розглянемо суцільне тривимірне біологічне тіло  $V$  з відліковою  $\kappa$  та поточною  $\chi$  конфігураціями, параметризованими в ортогональній системі координат  $K$  радіус-векторами частинок тіла  $X \in \kappa$  і  $x \in \chi$ , для якого протягом усього часу деформування  $V$  якобіан перетворення  $J$  відмінний від нуля. Суцільне середовище являє собою суміш з двох континуумів. Перша компонента суміші – власне міокард, друга – активатор  $Ca^{2+}$ . В свою чергу, в міокардіальній тканині виділимо дві фази: усі кліткові утворення міокарда, за винятком міофібрил (перша фаза) і міофібрили (друга фаза). Перша фаза міокардіальної тканини бере участь у масообміні  $Ca^{2+}$  без механо-хімічної взаємодії з ним. Відмінною особливістю міофібрилу є здатність скорочуватись під впливом активатора. Активатор також умовно поділимо на дві фази: 1. – активатор поза міофібрилами; 2. – активатор в міофібрилах. Далі вводиться парціальна величина довільної тензорної розмірності  $\varphi^{(j)}$ , що характеризує стан параметра  $\varphi$  в  $j$ -тій фазі  $i$ -того континуума термодинамічної системи.

Використаємо систему Хіторфа, задавши як характеристичну швидкість переміщення міокардіальних волокон. Враховуючи, що  $v_{\kappa} \approx v_{\chi}^{(1)}$  і  $\rho^{(1)} \gg \rho^{(2)}$ , випишемо, згідно з Труделлом основні парціальні та глобальні рівняння зберігання для біологічного суцільного середовища, а також вираз другого закону термодинаміки у вигляді нерівності Клаузіуса-Дюгема для хімічно реагуючої суміші. Беручи до уваги, що концентрація активатора мала  $c^{(1)} \gg c^{(2)}$  і температура окремих компонент суміші однакова  $T^{(1)} \approx T^{(2)} \approx T$ , вводимо скалярний хімічний

потенціал активатора у вигляді

$$\mu^{(2)} = e^{(2)} - T s^{(2)} + \sigma^{(2)} / \rho^{(2)}, \quad (1)$$

де  $e$ ,  $s$ ,  $\sigma$ ,  $\rho$  - парціальні значення густини внутрішньої енергії, густини ентропії, напруження, густини.

Розглянемо термодинамічну систему  $\Sigma$ , що характеризується параметрами стану  $\alpha_M$ . Сукупність можливих станів системи  $\Sigma$  утворює зв'язану многостатність  $A$ . Відзначимо на  $A$   $2m$  просторів віртуальних динамічних потоків  $U$  і сил  $F$ . Елементи  $u_M \in U$  і  $f_M \in F_M$  утворюють білінійну форму  $\langle u, f \rangle_M$ , а  $U_M$  и  $F_M$  - дуальну пару окремих локально-опуклих просторів. Функціональне відображення  $\Phi: U \rightarrow F$  задає дисипативний закон, якщо  $\Phi$  - монотонний оператор,  $0 \in \Phi(0)$  і виконана нерівність

$$\Phi = \sum_{k=1}^M \langle u, f \rangle_k \geq 0. \quad (2)$$

Виконання (2) постулюється другим законом термодинаміки протягом усього припустимого термодинамічного процесу, а існування  $\Phi$  - принципом макроскопічної визначеності. Нормальний дисипативний механізм визначає субдиференціальний характер дисипативного закону

$$f \in \partial\Phi(u), \quad (3)$$

для якого одержано властивість двоїстості

$$u \in \partial\Phi^*(f), \quad (4)$$

де  $\Phi^*$  - функціонал, спряжений з суперпотенціалом дисипації  $\Phi$ .

Крім суперпотенціала дисипації введемо до розгляду скалярний потенціал  $\psi$ , що задовольняє основну термодинамічну тотожність, наведену в узагальненій формі А.А.Ільюшина для припустимих пар процесів  $f$  і реакцій  $u$

$$\psi(f) - u(f) f(t) = 0 \quad (5)$$

і потенціали  $\psi_L$ , асоційовані  $\psi$  з допомогою перетворення Лежандра. Закони термодинаміки визначають  $\psi$  як чітко опуклу функцію змінних  $\alpha$  і, отже, однозначну парність  $\psi_L$  з  $\psi$ . З вла-

стивостей опуклості  $\psi$  та тотожності (5) впливає, що за умов існування диференціала Фреше  $D\psi/Df$  для фізично припустимого процесу має місце співвідношення

$$u(f) = \left( \frac{D\psi}{Df} \right)_{\tau=t}, \quad t_0 \leq \tau \leq t. \quad (6)$$

Тут  $t, \tau$  - час;  $t_0$  - момент часу відлікової конфігурації. Узагальнюючи (6) на опуклі, але не обов'язково диференційовні  $\psi$ , перейдемо до субдиференціального співвідношення

$$u \in \partial\psi(f). \quad (7)$$

Таким чином, для побудови феноменологічної моделі суцільного середовища достатньо знати  $\Phi$  і  $\psi$ , визначені трійками  $\{U_M, F_M, \langle u, f \rangle_M\}$  і  $\{U_M, F_M, \langle u, f \rangle_M\}$ . Взагалі елементи просторів  $U_M$  і  $U_M$ ,  $F_M$  і  $F_M$  можуть не збігатися.

Введемо як скалярний потенціал густину вільної енергії  $\psi = e - Ts$ , що є функцією параметрів стану біологічного континуума

$$\psi = \psi_1(\epsilon_{KL}^{(11)}, c^{(21)}, T) + \psi_2(\epsilon_{KL}^{(12)}, c^{(22)}, T), \quad (8)$$

де  $\epsilon_{KL}^{(ij)}$  - тензори деформації Гріна фаз міокарда. Використовуючи нерівність Клаузіуса-Дюгема і величину  $\psi$ , подамо другий закон термодинаміки у вигляді

$$\rho \dot{\psi} + \rho s \dot{T} - \frac{1}{2} \sigma_{KL} \dot{\epsilon}_{KL} - T_{,K} h_K T^{-1} \leq 0, \quad (9)$$

де  $\sigma_{KL}$  - другий тензор напружень Піола,  $h_K$  - густина потоку тепла,  $T_{,K}$  - градієнт температури. Необхідною та достатньою умовою виконання нерівності (9) для введених основних змінних  $\epsilon, c, T$  є додержання відомих умов потенціального зв'язку сил і потоків.

Оскільки густина вільної енергії є гладкою функцією визначальних змінних, її можна розкласти в ряд Тейлора в околі основного стану. Зберігаючи в цьому розкладанні квадратичні додатки відносно  $c, T$  і утримуючи весь ряд для  $\epsilon$ , одержимо для обох фаз

$$\psi_j = W_j(\epsilon_{KL}^{(1j)}) + B_{KL} \epsilon_{KL}^{(1j)} (T - T_0) + D_{KL} \epsilon_{KL}^{(1j)} (c^{(2j)} - c_0^{(2j)}) + E(c^{(2j)} - c_0^{(2j)})(T - T_0) + \frac{1}{2} B(T - T_0)^2 + \frac{1}{2} D(c^{(2j)} - c_0^{(2j)})^2. \quad (10)$$

Тут  $W_j$  - пружні потенціали пасивної  $\epsilon_{KL}^{(1j)}$  і квазігіперпружний потенціал активної  $\epsilon_{KL}^{(1j)}$  деформації;  $B_{KL}$ ,  $D_{KL}$ ,  $E$ ,  $B$ ,  $D$  - матеріальні тензори відповідно другого та нульового рангу;  $T_0$ ,  $c_0^{(2j)}$  - початкові значення температури середовища та концентрації активатора.

За допомогою умови потенціальності та співвідношення (10) визначимо зв'язок між тензором напружень та основними змінними

$$\sigma_{KL} = \sum_{j=1,2} \partial \psi_j / \partial \epsilon_{KL}^{(1j)} = \sum \left[ \partial W_j / \partial \epsilon_{KL}^{(1j)} + D_{KL} (c^{(2j)} - c_0^{(2j)}) \right]. \quad (11)$$

Припускаючи наявність відлікового ненапруженого стану й ґрунтуючись на факті відсутності напруження у волокні під час ізотонії з нулевою силою, остаточно запишемо:

$$\sigma_{KL} = \sum_{j=1,2} \partial W_j / \partial \epsilon_{KL}^{(1j)}, \quad (12)$$

тобто в ізотермічному наближенні тензор напруження подано потенціалами  $W_j$ .

Побудуємо такі потенціали для пасивної й активної фаз тканини серця. Під час континуалізації м'язової тканини використаємо ідею структуризації основних елементів міокарда з послідовним описом їх феноменологічно. Відмінною особливістю тканини серця є стабільна періодичність процесів, які протікають в ній, що реалізується у вигляді "граничного циклу", котрий описується пружним потенціалом, який при заданому дисипативному механізмі завжди існує - хоча б в узагальненій формі.

Внесок до закону пасивного деформування роблять обидві фази першого континуума пропорціонально до свого об'ємного змісту. При цьому перша фаза, згідно з експериментальними

дослідженнями є ізотропною, а друга, подана міофібрилами, - трансверсально ізотропна з віссю ізотропії, що збігається з напрямом волокон. Обидві фази й увесь континуум в цілому не стисливі, що для введеної міри деформації у вигляді справжніх (логарифмічних) деформацій  $I_K$  зображається як  $I_1 = I_1 + I_2 + I_3 = 0$ .

Пружний потенціал будемо, виходячи з відомих термодинамічних обмежень і умови його переходу при інфінітезимальних деформаціях до закону Гука, що для ізотропного нестисливого матеріалу має вигляд

$$W = -2 \mu II_1. \quad (13)$$

Тут  $\mu$  - пружна стала Ляме,  $II_1 = I_1 I_2 + I_1 I_3 + I_2 I_3$  - другий інваріант тензора  $I$ . Поведінка матеріалу за великих деформацій описується членами більш високого порядку, ніж квадратичний.

Співвідношення (13) для помірних деформацій подамо як

$$W = -2 \mu II_1 + \alpha II_1^2, \quad (14)$$

де  $\alpha$  - константа матеріалу. Щоб перейти до потенціалу для трансверсально ізотропного матеріалу, введемо інваріант  $K_1 = \sum I_K^2$ , який в разі нестисливості з точністю до константи збігається з  $II_1$ . Перепишемо (14) у вигляді

$$W = \mu K_1 + \frac{\alpha}{4} K_1^2. \quad (15)$$

Тоді за умови співвісності тензорів пружних коефіцієнтів, напружень і деформацій одержимо потенціал, що переходить у (14), (15) в разі ізотропності та в закон Гука при інфінітезимальних деформаціях

$$W = \sum \mu_k I_k^2 + \left( \sum \alpha_k I_k^2 \right)^2, \quad k = 1, 2, 3, \quad (16)$$

де  $\mu_k$ ,  $\alpha_k$  - діагональні елементи тензорів пружних коефіцієнтів матеріалу. Остаточню, з урахуванням (14)-(16), прийемо

$$W_1 = -2 \mu II_1 + \alpha II_1^2, \quad (17)$$

$$W_2 = \mu_1 I_1^2 + \mu_2 (I_2^2 + I_3^2) + \left( \alpha_1 I_1^2 + \alpha_2 (I_2^2 + I_3^2) \right)^2,$$

що дає співвідношення для напружень у головних осях

$$\sigma_k = 2c^{(11)} (\mu I_k + \alpha I_k II_1) + 2c^{(12)} (\mu_k I_k + 2\alpha_k I_k \sum \alpha_k I_k^2) + p. \quad (18)$$

Тут  $c^{(11)}$  и  $c^{(12)}$  - відносні об'єми фаз матеріалу міокарда,  $\alpha$ ,  $\alpha_k$  - константи,  $\mu$ ,  $\mu_k$  - модулі зсуву фаз матеріалу.

Критерієм, що дозволяє оцінити якість отриманого потенціалу, крім адекватного опису результатів експериментів, є ступінь його "перепараметризації"  $\Delta$ . У роботах [9, 11] розвинено підхід щодо оцінки якості потенціалу і показано, що в разі  $\Delta < 10^{-4}$  можна або не редукуючи вихідний потенціал, виконати лінійне перетворення простору шуканих коефіцієнтів потенціалу у простір узагальнених параметрів, або подаючи його в формі з апроксимуючими функціями  $S_j$ ,

$$W = \sum c_j S_j, \quad j = 1, \dots, n, \quad (19)$$

поєднувати за умов додержання вимог ортогональності системи апроксимуючих функцій і рівномірного наближення величини  $W$  на усьому інтервалі апроксимації кожної з функцій.

Для визначення констант потенціалів (17) використовувались відомі з літератури експериментальні дані по одно-, двовісному не- і симетричному розтягу зразків тканин стінки ЛШ. У всіх препаратах напрямок м'язових волокон збігався з однією з головних осей деформації за помірної величини самих деформацій. На рис.1. показана характерна залежність "кратність видовжень - напруження" для двовісного симетричного розтягу квадратного зразку міокардіальної тканини. Напрямок осі 1 збігається з напрямком м'язових волокон.

Апроксимація експериментальних даних здійснювалась методом найменших квадратів з середньоквадратичним відхиленням, яке досягає  $\Delta = 0,03-0,2$ . У процесі чисельного дослідження властивостей потенціалів (17) та апроксимації експеримента-

льних даних було визначено, що жорсткість міофібрил в поперечному напрямку можна знехтувати. Таким чином, необхідно визначити лише чотири константи матеріалу  $\mu$ ,  $\alpha$ ,  $\mu_1$ ,  $\alpha_1$ . Аналіз міри "перепараметризації" запропонованих потенціалів показав, що лише використовувачи результати двовісного симетричного та несиметричного розтягу, можна вірогідно визначити усі чотири константи. В цілому позначимо істотно більш вузький діапазон розкиду констант, ніж у разі інших апроксимцій.

Для опису здатності м'язової тканини скорочуватися під впливом на неї активатора (іонів кальцію  $\text{Ca}^{2+}$ ) Л.В.Нікітіним було введено поняття біологічно активної деформації -  $\eta$ . Пізніше ця величина стала трактуватися як міра змінення перекриття ниток актину та міозину в міофібрилах. Структура саркомера вказує на скалярний характер величини  $\eta$  і одновірність активного скорочення, що чітко продемонстровано А.К.Цатуряном. Тоді, як було показано Л.В.Нікітіним, симетрична частина тензора біологічної деформації  $n_{KL}$  виражається через скалярну величину  $\eta$

$$n_{KL} = (\eta - \eta^{-1/2}) n \otimes n + \eta^{-1/2} I, \quad \eta \geq 0, \quad (20)$$

де  $n$  - одиничний вектор нормалі у деформованому стані,  $I$  - одиничний тензор другого рангу. Сам тензор  $n_{KL}$  єдино можливим способом подамо полярним розкладанням  $n_{KL} = q_{KM} \eta_{ML}$ , де  $q_{KM}$  - ортогональний тензор, що визначає поворот матеріального волокна. Оскільки надалі будуть розглядатися скінченні активні деформації, то зручно ввести логарифмічну міру активної деформації  $\hat{I}_K = 0,5 \ln(1 + 2 \eta_K)$ . Для активної фази першого континуума запишемо  $\tilde{I}_K = \hat{I}_K + I_K$ . Міра деформації  $\hat{I}_K$  характеризує ступінь перекриття мікрониток в саркомері, а  $\tilde{I}_K$  інтерпретується як ступінь деформування філаментів, що зв'язують рухомі частини саркомера.

Фізичні співвідношення для активної фази запишемо, використовуючи уявлення про термодинамічні процеси, які відбуваються у м'язовій тканині, та введений вище суперпотенціал дисипації. Враховуючи незалежність пасивних напружень від інших термодинамічних процесів в м'язовій тканині, подамо зв'язок між потоками й силами в фазі 12 у вигляді

$$\tilde{\sigma}_k = \alpha_{kL} \dot{\tilde{I}}_L + (\alpha_4 \nu_2 \mu^{(22)} + \alpha_5 (\mu^{(21)} - \mu^{(22)})) n_k \otimes n_k. \quad (21)$$

Тут  $\alpha_{kL}$ ,  $\alpha_4$ ,  $\alpha_5$  - тензори феноменологічних коефіцієнтів, які задовольняють умовам симетрії Казимира-Онзагера;  $\nu_2$  - коефіцієнт, пропорційний стехіометричному коефіцієнту;  $\mu^{(1)}$  - хімічний потенціал. Беручи до уваги, що

$$\mu^{(2)} = D (c^{(2)} - c_0^{(2)}), \quad c^{(21)} = \text{const}, \quad \alpha_6 = D (\alpha_4 \nu_2 - \alpha_5), \quad (22)$$

запишемо (21) у вигляді

$$\tilde{\sigma}_k = \alpha_{kL} \dot{\tilde{I}}_L + \alpha_6 (c^{(22)} - c_0^{(22)}) n_k \otimes n_k, \quad (23)$$

де  $c^{(2)}$  - концентрація іонів  $\text{Ca}^{2+}$  в  $j$ -тій фазі,  $\alpha_6$  - коефіцієнт. З урахуванням (20) з (23) знайдемо для волокна ( $2 \alpha_2 = \alpha_{kL}$ ), орієнтованого вздовж осі  $K$

$$\dot{\eta}_k = \tilde{\lambda}_k \left( \tilde{\sigma}_k - \alpha_6 (c^{(22)} - c_0^{(22)}) n_k \otimes n_k - \alpha_2 \dot{\epsilon}_k / \lambda_k \right) / \alpha_2, \quad (24)$$

$$\tilde{\lambda}_k = 1 + 2\eta_k, \quad \lambda_k = 1 + 2\epsilon_k.$$

Крім співвідношення (24) визначимо скалярний потенціал активного скорочення  $\mathbb{W}_2$ . Відзначимо, що оскільки активне деформування саркомера є результатом спільної роботи елементів його скорочувального апарату, то вираз для активних напружень  $\tilde{\sigma}_k$  необхідно подати у вигляді композиції функцій деформування цих елементів

$$\tilde{\sigma}_k = \varphi_1(\hat{I}_k) \varphi_2(\tilde{I}_k), \quad \mathbb{W}_2 = \int \varphi_1(\tilde{I}_k - 1_k) \varphi_2(\tilde{I}_k) d\tilde{I}_k. \quad (25)$$

Функції  $\varphi_1(\hat{I}_k)$  і  $\varphi_2(\tilde{I}_k)$  повинні відображати два якісні факти фізіології м'язового скорочення: відсутність активного скорочення, а отже й активних напружень, за відсутності стимуляції

$$\eta_k = 0 \Rightarrow \hat{I}_k = 0 \Rightarrow \varphi_1(\hat{I}_k = 0) = 0 \quad (26)$$

і під час вільного скорочення волокна (ізотонія з нульовою силою)

$$\hat{I}_K = -I_K \Rightarrow \tilde{I}_K = 0 \Rightarrow \varphi_2(\tilde{I}_K = 0) = 0, \quad (27)$$

а також ортотропію активного скорочення, зв'язану з орієнтацією м'язових волокон. Використаємо для подання  $\tilde{\sigma}_K$  степеневу форму, що з урахуванням вимог виказаних вище, має вигляд

$$\tilde{\sigma}_K = \mu_3 \hat{I}_K^{\beta_3} \tilde{I}_K^{\alpha_3}, \quad (28)$$

де  $\mu_3$ ,  $\beta_3$ ,  $\alpha_3$  - константи матеріалу. Розглянемо найпростіший варіант  $\beta_3 = 1$ . Вираз для  $\tilde{W}_2$  одержимо з (25), (28)

$$\tilde{W}_2 = \mu_3 \tilde{I}_K^{\alpha_3+1} [(\alpha_3+1)\hat{I}_K - I_K] / [(\alpha_3+2)(\alpha_3+1)] + \varphi_3(I_K). \quad (29)$$

Функція  $\varphi_3(I_K)$  знаходиться з умови рівності нулю потенціалу активної деформації за відсутності активації

$$\varphi_3(I_K) = \mu_3 I_K^{\alpha_3+2} / [(\alpha_3+2)(\alpha_3+1)]. \quad (30)$$

Оскільки фізіологічний аспект активного скорочення відображається умовою  $\hat{I}_K \geq 0$ , то область значень  $\tilde{\sigma}_K$  і  $\tilde{W}_2$  обмежена нерівністю  $\tilde{I}_K \geq 0$ . З іншого боку, вимога позитивної визначеності скалярного потенціалу  $\tilde{W}_2$  обмежує значення  $\alpha_3$  множиною парних додатніх чисел.

З (24) й (28) одержимо визначальне співвідношення для  $\eta$

$$\dot{\eta}_K = \tilde{\lambda}_K \left( \mu_3 \hat{I}_K \tilde{I}_K^{\alpha_3} - \alpha_6 (c^{(22)} - c_0^{(22)}) n_K \otimes n_K - \alpha_2 \dot{\epsilon}_K / \lambda_K \right) / \alpha_2. \quad (31)$$

До співвідношень (21)-(31), які описують активну механіку міокарда, входять такі функції, що реєструються в макродослідах  $\epsilon_K$ ,  $\tilde{\sigma}_K$ ,  $\dot{\epsilon}_K$ ,  $c^{(22)}$ . Отже, для визначення феноменологічних коефіцієнтів, зв'язаних з даними функціями, необхідно провести незалежні експериментальні дослідження, що фіксують по черзі кожну з них. Дійсно, усь різноманітність постановок експериментів на м'язовій тканині можна звести до таких чотирьох груп: 1). ізометричні - з підтримуванням постійної довжини волокна в процесі скорочення; 2). ізотонічні - з підтримуванням постійної сили скорочення; 3). експериме-

нти з підтриманням постійної швидкості укорочення (видовження) волокна під час скорочення ( $3^A$ ) або експерименти з швидким навантаженням – розвантаженням під час скорочення ( $3^B$ ); 4). експерименти, зв'язані з дослідженням впливу ізотропних факторів (факторів, що модифікують функцію концентрації іонів кальцію во внутрішньофібрилярному просторі) на процес скорочення в кожній з груп 1 – 3. Таким чином, з точки зору побудованої континуальної моделі суцільного біологічного середовища усі відомі експерименти з м'язовою тканиною утворюють необхідну та достатню сукупність макродослідів, що належним чином визначають її феноменологію.

Кожна з експериментальних груп має свої якісні аспекти котрі характеризують унікальні властивості серцевого м'яза. Так, наприклад, в ізометричних експериментах залежність максимального активного напруження  $\tilde{\sigma}_{MAX}$  від ступеня видовження волокна  $l_0$  виражена законом Франка-Старлінга (див. рис.2, де залежності  $\tilde{\sigma}_{MAX} - l_0$  наведені для значень максимальної відносної концентрації іонів кальцію  $c_{MAX}^{(22)}$  1.- 0,135; 2.- 0,185); в ізотонічних експериментах встановлено фундаментальний закон, що зв'язує швидкість скорочення та силу скорочення, – закон Хілла (див. рис.3, де подані криві для тих же значень  $c_{MAX}^{(22)}$ ); в експериментах третьої групи зі збільшенням швидкості укорочення волокна  $\dot{l}$  величина сили скорочення, що розвивається, спадає (див. рис.4, де залежності  $\tilde{\sigma} - t$  подані для  $l_0 = 0,235$  при  $\dot{l}$  1.- 0,0625; 2.- 0,3125; 3.- 0,5625), а під час швидкого навантаження-розвантаження волокна на величину  $\Delta l$  напруження, що розвивається після укорочення, завжди буде тим більшим, чим раніше закінчено скорочення (див. рис.5, де залежності  $\tilde{\sigma} - t$  наведені для  $l_0 = 0,131$ ,  $\Delta l = 0,048$  в моменти часу від початку скорочення 1.- 0,03 с; 2.- 0,33 с). Відзна-

чимо, що як вид фізичних співвідношень (21)–(31), так і діапазон зміни констант  $\mu_3$ ,  $\alpha_3$ ,  $\beta_3$  визначаються насамперед якісним характером поведінки м'язового волокна та фізіологічним рівнем  $\eta_k$ . Так, наприклад, збільшення  $\beta_3 > 1,25$  призводить до недодержання закону Хілла, а зменшення  $\beta_3 < 0,75$  – к ефекту неповного розслаблення під час ізометрії та нестійкості процесу скорочення під час ізотонії ( $\alpha_3 = 2$ ).

Фактично стимулом для м'язового скорочення слугують числені різноманітні за своєю природою джерела: електричні, механічні, хімічні, теплові. Однак хімічною субстанцією, що безпосередньо активує актоміозиновий механізм, є іони кальцію. Процес електромеханохімічного спряження, в якому забезпечується зв'язок між електричним сигналом на поверхневій мембрані м'язової клітини, про що свідчить її короткочасна деполаризація, та скорочувальною відповіддю, зумовленою активацією АТФ-ази та її ковзанням ниток актину й міозину відносно один одного, з хімічних позицій описується кінетичними схемами гідролізу АТФ – актоміозин (Р. Ліман та Е. Тейлор) і кальцій – активні скорочення (С. Ешлі та Д. Мойсеск'ю), де кінетика переносу мас в ньому інтерпретується як зв'язування іонів кальція в містки, що є послідовним розвитком феноменологічного підходу до механохімії м'язів.

З літератури відомо цілий ряд моделей, що описують хімічну кінетику м'язового скорочення. У кожній з них достатньо точно відображені основні риси біохімії м'язів: постачальником енергії для механічного скорочення є гідроліз АТФ; за аеробних і анаеробних умов в м'язовій системі обмін відбувається лише між іонами  $\text{Ca}^{2+}$ , актоміозином і загальним фосфатом; концентрація АТФ залишається майже постійною за нормальних фізіологічних умов функціонування м'яза. Однією з най-

більш опрацьованих, в хімічному відношенні, є модель Р. Лонга та Л. Мак-Інтайра, котра й взята за основу.

Оскільки нас цікавить лише зміна концентрації іонів кальція  $c^{(22)}$  во внутрішньофібрилярному просторі, що є основою термодинамічною змінною моделі, то з системи диференціальних рівнянь кінетичної моделі Р. Лонга та Л. Мак-Інтайра можна вилучити рівняння, яке після модифікації стосовно до тканин серця в основних термодинамічних змінних одержує вигляд

$$\dot{c}^{(22)} = \alpha_T u(t) (c_{MAX}^{(22)} - c^{(22)}) - \alpha_R (1 - u(t)) c^{(22)} + \alpha_E (u(t) - 0.5)(c^{(21)} - c^{(22)}), \quad (32)$$

де  $u(t)$  – функція електроденситетів дії;  $\alpha_T, \alpha_R, \alpha_E$  – константи.

Моделльні дослідження впливу інотропних факторів на активну механіку міокарда виконувались для груп експериментів 1-3. У кожній з груп фіксувалась збіжність експериментальних і чисельних результатів. Наприклад, показано, що збільшення позаклітинної концентрації  $Ca^{2+}$ , кофеїн, парна стимуляція підсилюють ізометричні напруження та зсувають криві довжина – сила вгору і вліво (рис.2). В ізотонічних експериментах інотропні фактори зміщують криву сила – швидкість вгору і вправо (рис.3), збільшуючи максимальну силу та швидкість скорочення. Аналогічні результати притаманні й групі 3.

Побудована модель суцільного біологічного середовища в механо-хімічній частині є зв'язаною лише на рівні самих термодинамічних параметрів. Схоже спрощення дозволяє коректно описати експерименти 1, 2, 3<sup>A</sup> і 4 груп. Однак, експерименти 3<sup>B</sup> і феномен більш швидкого повернення довжини до вихідного рівня в 2 свідчить про те, що реальні процеси в механо-хімічному sprzęженні взаємозв'язані на рівні швидкостей зміни термодинамічних параметрів.

Реальний процес формування залежності кальцієвої кінет-

тики від НДС м'яза був з'ясований лише після опублікування прецизійних експериментів А.Фабіато, де було показано, що велика швидкість збільшення концентрації вільного кальцію  $c^{(21)}$  коло зовнішньої поверхні саркоплазматичного ретикулума спричиняє викид  $Ca^{2+}$  з ретикулума; мала - поглинання з зовнішньої сторони ретикулума, але не з внутрішньофібрилярного простору. Концентрація  $c^{(21)}$ , як це впливає з парціального закону збереження маси, може бути змінена за рахунок деформування м'язової тканини чи притоку речовини з інших фаз (зовні). Другий спосіб *in vivo* передбачається збалансованим:

$$\dot{c}^{(2)} = 0, c^{(21)} \gg c^{(22)}, m_0^{(21)}/m^{(21)} \approx const. \text{ Перший - через парціальний і глобальний закони збереження маси у лагранжевій системі координат приводить до таких залежностей (J - якобіан перетворення)}$$

що разом з (32) дає зв'язану систему диференціальних рівнянь. Одночасно в (32), модифікуються  $\alpha_T$  і  $\alpha_R$  таким чином, що якщо визначена швидкість  $v_c = \dot{c}^{(21)}/\dot{c}_0^{(21)}$ , то, використовуючи квадратичну апроксимацію, знайдемо

$$\alpha_{T(R)}(v_c) = \tilde{\alpha}_{T(R)} v_c^{+(-)2} \text{sign}(v_c), \quad \forall \text{abs}(v_c) > 1, \quad (34)$$

$$\alpha_{T(R)} = \tilde{\alpha}_{T(R)}, \quad \forall \text{abs}(v_c) \leq 1.$$

Величини  $\tilde{\alpha}_T$ ,  $\tilde{\alpha}_R$  визначаються в ізометричних експериментах.

Деформаційна кратність зміни об'єму J відрізняється від константи лише під час стисливості деформівного об'єкта, що є можливим в моделі біологічного середовища, яка обговорюється, за шляхом стисливості суміші котинуумів першої фази зі своєю деформаційною кратністю зміни об'єму  $J^{(11)} = J c_0^{(11)}/c^{(11)} \approx III_\lambda (1 + \delta_0 I_\lambda)$ ;  $\dot{J}^{(11)} = \delta_0 \dot{I}_\lambda$  ( $\delta_0$  - малий параметр, що дорівнює в фізіологічних умовах  $2,9 \cdot 10^{-5}$ ). Остаточно запишемо

$$\dot{c}^{(21)} = -\delta_0 \dot{I}_\lambda,$$

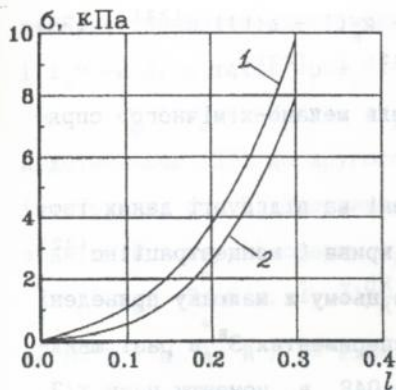


Рис. 1

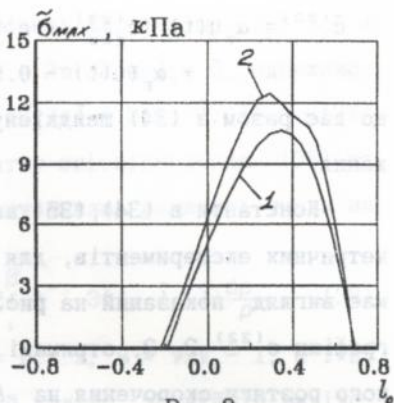


Рис. 2

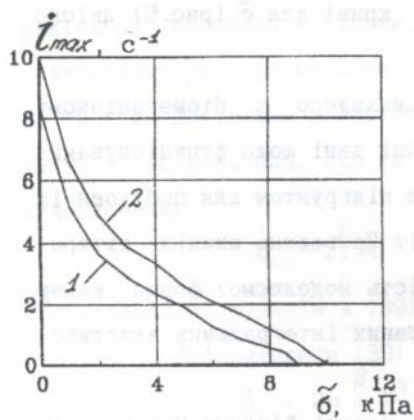


Рис. 3

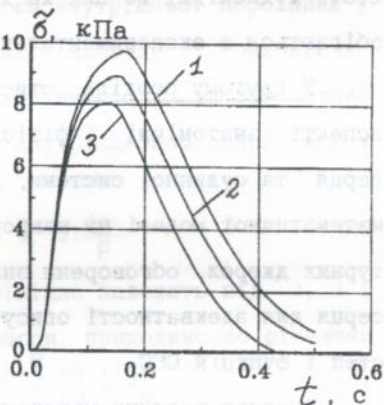


Рис. 4

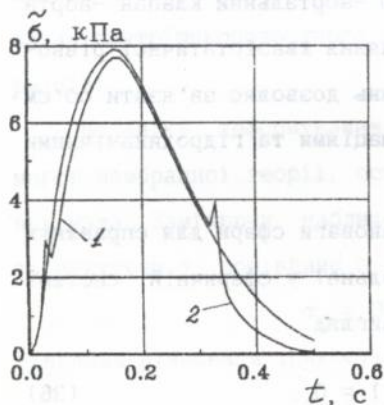


Рис. 5

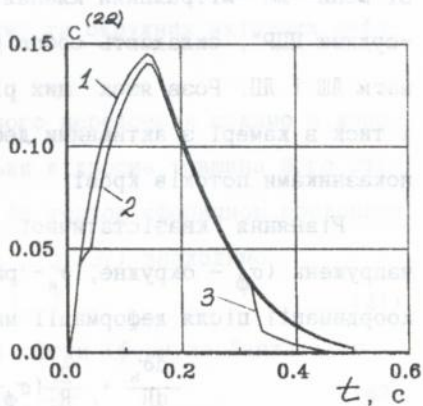


Рис. 6

$$\dot{c}^{(22)} = \alpha_T u(t) (c_{\text{MAX}}^{(22)} - c^{(22)}) - \alpha_R (1 - u(t)) c^{(22)} + \alpha_E (u(t) - 0.5)(c^{(21)} - c^{(22)}), \quad (35)$$

що дає разом з (34) швидкісну модель механо-хімічного спряження.

Константи в (34), (35) визначені на підґрунті даних ізометричних експериментів, для яких крива 1 концентрації  $c^{(22)}$  має вигляд показаний на рис.6. На цьому ж малюнку приведені графіки  $c^{(22)}$  2, 3, отримані в експериментах 3<sup>B</sup> в разі швидкого розтягу-скорочення на  $\Delta l = 0,048$  в моменти часу  $\tau/3$ , 2,5 $\tau$ . Відповідні до цих же даних криві для  $\tilde{\sigma}$  (рис.5) якісно збігаються з експериментальними.

У другому розділі стисло викладено в біомеханічному аспекті анатомічні і фізіологічні дані щодо функціонування серця та судинної системи, які є підґрунтом для побудови їх математичної моделі на макрорівні. Проведено аналіз літературних джерел, обговорена значущість моделюємої форми камери серця для адекватності опису основних інтегральних властивостей і функцій ССС.

Важливу частину математичної моделі "судини МЦР-легеневі вени-ЛП-мітральний клапан-ЛШ-аортальний клапан-аорта-судини МЦР", складають собою рівняння квазістатичної рівноваги ЛШ і ЛП. Розв'язок цих рівнянь дозволяє зв'язати об'єм і тиск в камері з активними деформаціями та гідродинамічними показниками потоків крові.

Рівняння квазістатичної рівноваги сфери для справжніх напружень ( $\sigma_\phi$  - окружне,  $\sigma_R$  - радіальне) у сферичній системі координат після деформації має вигляд

$$\frac{d\sigma_R}{dR} + \frac{2}{R}(\sigma_\phi - \sigma_R) = 0. \quad (36)$$

Враховуючи умову нестисливості та розглядаючи надалі лише

полярно симетричне деформування моделі ЛЖ, так що  $I_1 = I_2 = 1$  і  $I_3 = -2$ , а також  $\hat{I}_1 = \hat{I}_2 = \hat{I} = \ln(1 + 2\eta)/2$  і  $\hat{I}_3 = 0$ , одержимо

$$\sigma_\phi - \sigma_r = \partial W_1 / \partial I + \partial W_2 / \partial I + \partial \tilde{W}_2 / \partial \tilde{I} = \Theta(1, \hat{I}, \tilde{I}). \quad (37)$$

Підставляючи (37) до другого додатку співвідношення (36) та інтегруючи по  $R$ , одержимо з урахуванням граничної умови на зовнішній поверхні сфери  $\sigma_r = 0$

$$\sigma_r = -2 \int_A^B \Theta(1, \hat{I}, \tilde{I}) \frac{dR}{R} = -2 \int_1^\beta \lambda^{-3} \Theta(1, \hat{I}, \tilde{I}) \frac{d\rho}{\rho}, \quad (38)$$

де  $\beta = b/a$ ,  $\lambda = R/r = \exp(1)$ ,  $\rho = r/a$ ,  $\nu = V/V_0 - 1$ , а  $1, A, b$  і  $B, r$  і  $R, V_0$  і  $V$  - внутрішній радіус, зовнішній радіус, радіальна координата точки, об'єм внутрішньої порожнини у відліковому та деформованому станах відповідно. Враховуючи, що тиск на внутрішню поверхню ЛЖ дорівнює  $q_{LV}$ , з (38) отримуюмо співвідношення, яке зв'язує внутрішньополостний тиск з видовженнями

$$q_{LV} = 2 \int_1^\beta \lambda^{-3} \Theta(1, \hat{I}, \tilde{I}) \frac{d\rho}{\rho}. \quad (39)$$

Підінтегральна функція в (39) нелінійно залежить від  $1, \hat{I}$  і  $\tilde{I} = \hat{I} + 1$ . Диференціюючи (39) за часом, приходимо до рівняння

$$\dot{q}_{LV} = 2 \int_1^\beta \frac{\partial \Theta}{\partial \nu} \frac{d\rho}{\rho} + 2 \int_1^\beta \frac{\partial \Theta}{\partial \eta} \dot{\eta} \frac{d\rho}{\rho}, \quad (40)$$

що зв'язує швидкості зміни внутрішнього тиску, відносної зміни внутрішньополостного об'єму та окружних активних деформацій.

Механіку деформування лівого передсердя подамо з допомогою мембранної теорії, оскільки відносна товщина його стінки мала. Замінуючи наближено ЛЖ тонкою сферичною оболонкою та нехтуючи  $\sigma_r$  порівняно з  $\sigma_\phi$ , з (37) знаходимо

$$\sigma_\phi = \Theta(1, \hat{I}, \tilde{I}). \quad (41)$$

Рівняння рівноваги тонкостінної сфери (формула Лапласа) є

$$\sigma_\phi = \frac{1}{2} q_{LA} \frac{A}{H}, \quad (42)$$

де  $h$  і  $H$  - товщина оболонки у відліковому та деформованому

станах відповідно,  $q_{LA}$  - тиск в ЛП. Використовуючи співвідношення (1) та умову нестисливості, знайдемо

$$\sigma_{\phi} = \frac{1}{2} q_{LA} \left( \frac{a}{h} \lambda^3 - \frac{1}{2} \right), \quad (43)$$

де  $\lambda$  - окружне видовження серединної поверхні оболонки. Дорівнюючи ліві частини (41) і (43), одержуємо

$$q_{LA} = \left( \frac{a}{h} \exp(l)^3 - \frac{1}{2} \right)^{-1} \Theta(l, \hat{l}, \tilde{l}) = \Phi(l, \hat{l}, \tilde{l}). \quad (44)$$

Ця формула є аналогом (39) в мембранній теорії тонкостінної сферичної оболонки. Щоб отримати розв'язувальне диференціальне рівняння достатньо продиференціювати (44) за часом:

$$\dot{q}_{LA} = \frac{\partial \Phi}{\partial t} \dot{t} + \frac{\partial \Phi}{\partial \eta} \dot{\eta}. \quad (45)$$

Диференціальні рівняння (40) і (45) описують напружено-деформований стан ЛШ і ЛП за відомих активних деформацій. Їх розв'язки є інваріантними по відношенню до конкретного вигляду пружних потенціалів  $W_1, W_2, \tilde{W}_2$ , що дозволяє будувати достатньо загальні чисельні алгоритми. Функція  $\eta(t, \rho)$  визначається, в свою чергу, механо-хімічними реакціями, що підпорядковані фізичним співвідношенням (25)-(31) і системі диференціальних рівнянь (35).

Певну частину часу серцевого циклу порожнини серця з'єднані між собою чи зі спряженими резервуарами. У цьому разі тиск в об'єднаній системі визначається не лише деформуванням камер серця, але й гідродинамікою витікання крові з них. Можна виділити такі спряжені системи: ЛШ і ЛП у фазі наповнення шлуночка; ЛШ і артеріальний резервуар у фазу вигнання; ЛП і легеневи резервуар, які спряжені весь час, крім систоли передсердь. Рівняння збереження кількості руху крові в диференціальній формі згідно з Т.Педлі має вигляд

$$\frac{d}{dt}(JVu) = F \left( \frac{p - q}{\rho_k} - u^2 \right), \quad (46)$$

де  $V$  - об'єм порожнини,  $u$  - середня швидкість крові у перерізі отвору витікання,  $F$  - площа отвору витікання,  $\rho_k$  - густина

крові,  $q$  і  $p$  - тиск у порожнині та поза нею, відповідно,  $J$  - функція що характеризує форму порожнини, її розміри та розміри отвору витікання. З рівняння (46) випливає

$$\dot{u} = \left( \frac{p - q}{\rho_k} - u^2 \right) \frac{F}{JV} - \left( \frac{J}{J} + \frac{\dot{V}}{V} \right) u, \quad (47)$$

що з урахуванням рівняння нерозривності й виразів  $V = V_0(1 + \alpha_s)$ ,  $u = -F^{-1}V_0\dot{\alpha}_s$  дає розв'язувальне рівняння відносно зміни об'єму камери

$$\dot{\alpha}_s = \frac{1 - J}{J(1 + \alpha_s)} \dot{\alpha}_s^2 - \left( \frac{J}{J} - \frac{\dot{F}}{F} \right) \dot{\alpha}_s + \frac{p - q}{\rho_k} \frac{F^2}{JV_0^2(1 + \alpha_s)}. \quad (48)$$

Витікання крові з ЛП до систоли передсердя чи наповнення ЛП в систолу ЛШ та фазу ізоволюмічного розслаблення повністю описується рівнянням (48). Лише у першому випадку параметри  $F$ ,  $J$  задають геометричні співвідношення ЛП та мітрального клапана ( $F_N$ ,  $J_N$ ), а в другому - ЛП та сумарну площу легеневих вен ( $F_V$ ,  $J_V$ ). Перепад тиску  $\Delta Q$  визначається для сполучених порожнин. Використовуючи модель "передсердя-шлуночок", а також враховуючи особливості роботи мітрального клапана, рівняння (48) у фазі наповнення ЛШ зведемо до

$$\dot{\alpha}_s + I(1 + \alpha_s)^{-1} \dot{\alpha}_s^2 + A(1 + \alpha_s)^{1/3} = 0, \quad (49)$$

$$I = (J - 1)J^{-1} - 2/3, \quad A = (\pi^2 r_k^4 \Delta Q) / (\rho_k J V_0^2).$$

Тут  $r_k$  - радіус мітрального отвору в момент часу  $t = 0$  ( $V = V_0$ ).

Подаючи різницю тисків константов  $\Delta Q = \text{const}$ , що є можливим за нескінченною податливістю шлуночка, тобто коли шлуночок вільно розширюється, приймаючи потік крові, що витікає, розв'яжемо рівняння (49) у квадратурах. Після нескладних перетворень воно зводиться до рівняння Бернуллі, що для крайових умов  $\alpha_s = 0$  ( $t = 0$ ) і  $\dot{\alpha}_s > 0$  ( $t = t_s$  - кінець систоли) дає асимптотичний вираз швидкості потоку

$$u = \sqrt{\frac{I A}{1 - I}} V_0 / (\pi r_k^2) = \sqrt{\frac{\Delta Q}{(1 - I) \rho_k}}. \quad (50)$$

Для опису фаз швидкого наповнення шлуночка та систоли

передсердя, коли  $\Delta Q$  є функція часу, необхідно чисельно інтегрувати (49). При цьому  $\Delta Q$  апроксимується декількома членами ряду Фур'є.

Відзначимо деякі особливості використання рівнянь гідродинаміки (48), (49) під час моделювання процесу регургітації. У цьому разі має місце витікання через достатньо малий отвір площев  $F$  й отже, величини  $J$ ,  $I$  - прямують до нуля. Рівняння (48), (49) становляться жорсткими, вони погано підлягають чисельному розв'язанню. Але вони містять другорядні додатки і можуть бути спрощеними

$$\dot{\omega} + 2 \frac{\dot{\omega}^2}{1 + \omega^2} + \frac{\Delta Q}{\rho_k} \left( \frac{F}{V_0} \right)^2 = 0 \quad \text{або навіть} \quad \dot{\omega} = \frac{S}{V_0} \sqrt{\frac{\Delta Q}{\rho_k}}. \quad (51)$$

Величина  $\Delta Q$  знаходиться ітеративно до збіжності в нормі  $\max(\Delta Q)$ . Ітерацією вважається процес інтегрування усієї сукупності рівнянь математичної моделі ЛС за серцевий цикл.

Ділянки крупних кровоносних судин подані довгими товстостінними циліндричними оболонками, навантаженими внутрішнім тиском  $p_A$  та осьювою силою  $N$ . Циліндричні системи координат до деформації  $(r, \beta, z)$  та після деформації  $(R, B, Z)$  зв'язані полем деформації  $R = r Q(r)$ ,  $\phi = \phi$ ,  $Z = \lambda_z z$ . Тут  $\lambda_z = \text{const}$  - осьове видовження трубки,  $Q(r)$  - роздування трубки. Використовуючи умови нестисливості ( $Q^2 = \lambda_z^{-1} + C r^{-2}$  і  $R^2 = r^2 \lambda_z^{-1} + C$ , де  $C$  - константа інтегрування) для окружного  $\lambda_\phi$  та радіального  $\lambda$  видовжень, запишемо

$$\lambda_z = \omega^{-1}, \quad \lambda_\phi = \omega \lambda^{-1}, \quad \omega = \lambda^2 - C r^{-2}. \quad (52)$$

Рівняння квазістатичної рівноваги кругової судини для головних напружень має вигляд

$$\frac{d\sigma_R}{dR} + \frac{1}{R} (\sigma_\phi - \sigma_R) = 0, \quad (53)$$

де  $\sigma_\phi$ ,  $\sigma_R$  - дійсні окружне та радіальне напруження. Граничні умови:  $\sigma_R = p_A$  при  $R = A$ ,  $\sigma_R = 0$  при  $R = B$ . Тут  $a$ ,  $b$  - внутрі-

шній і зовнішній радіуси судини до деформації, А, В - після.

Матеріал судини будемо вважати ізотропним, як потенціал використаємо введений вище вираз (14)

$$W = -2\mu_s II_1 + \alpha_s II_1^2, \quad (54)$$

$$II_1 = -ln^2\lambda - ln^2\omega + ln\lambda ln\omega - I - ln\omega (ln\omega - 1),$$

де  $\mu_s, \alpha_s$  - константи матеріалу. З (54) знайдемо

$$\sigma_\phi - \sigma_r = \partial W / \partial I_\phi - \partial W / \partial I_r = \Xi(1), \quad (55)$$

$$\Xi(1)' = 2(-\mu_s + \alpha_s II_1)(2I - ln\omega).$$

Підставляючи (55) у (53) й інтегруючи по R, одержимо

$$\sigma_r = -2 \int_R^B \Xi(1) \frac{dR}{R} = -2 \int_R^B \omega \lambda^{-2} \Xi(1) \frac{dr}{r}. \quad (56)$$

Тут врахована гранична умова  $\sigma_r(B) = 0$ . Задаючи додатково умови на кінцях судин, знаходимо невідомі С і  $\lambda_z$ . Константи матеріалу  $\mu_s, \alpha_s$  обчислювались на підґрунті експериментальних даних.

Цікаво зіставити отримані результати з уявленням про об'ємну пружність аорти, що використовується в теорії пружного резервуара

$$V = V_0 + p_A / K_0 = V_0 [1 + p_A / (K_0 V_0)]. \quad (57)$$

Тут  $V_0$  - недеформований об'єм аорти,  $K_0$  - коефіцієнт об'ємної пружності аорти. В той же час, як впливає з отриманих вище співвідношень,  $V = V_0 \lambda_R \lambda_z$ , що після підстановки в (57) дає

$$K_0 = p_A / [V_0 (\lambda_R \lambda_z - 1)]. \quad (58)$$

Співвідношення (58) визначає зв'язок між об'ємною пружністю аорти та константами матеріалу її стінки  $\mu_s, \alpha_s$ .

З точки зору моделі серця, що розглядається, вичерпним є подання судинної системи нелінійним пружним резервуаром (що відповідає континуальному поданню судин МЦР у вигляді пористого недеформівного середовища), в якому зміна тиску описується рівняннями Н. Рашевські

$$K^{-1}(p) \dot{p} + R_0^{-1}(p - p_v) = 0, \quad K(p) = K_0 \alpha(p) - \text{діастола}, \quad (59)$$

$$K^{-1}(p)\dot{p} + R_0^{-1}(p - p_v) = -\dot{V}_u - \text{систола}, \quad (60)$$

сумісно з рівняннями витікання крові з камери поточного об'єму  $V_u = V_0$  л. Коефіцієнти  $K_0$  і  $R_0$  можуть бути уточнені в кожному конкретному випадку, якщо досліджувач має додаткову інформацію, яку потребують більш точні модельні формули, наприклад (58). Континуальний опис МЦР повністю відповідає побудованій теорії біологічного суцільного середовища за винятком того, що під першим континуумом слід розуміти елементи самого русла, а під іншим – кров.

Третій розділ містить методику підготовки вихідних даних математичної моделі на підґрунті неінвазивних методів обстеження пацієнтів. Описані методи ехокардіографічних вимірів і принципи їх стандартизації, методи вимірювання геометричних параметрів ЛС в різних режимах роботи ехокамер і для різних екстраполяцій форми ЛС, методи вимірювання артеріального тиску, а також тривалості фаз і періодів серцевого циклу. Наведені нормативи вихідних даних.

Грунтуючись на доступних неінвазивних вимірах побудовано алгоритм математичної моделі ЛС. Розроблені методика визначення відлікової конфігурації порожнин ЛС; процедури ідентифікації механічних, хімічних і термодинамічних параметрів, що індивідуалізують ССС пацієнта; логічні розгалуження алгоритму, пов'язані зі специфікою дослідницького запиту – первинний спосіб, моніторинг чи дослідження "варіації" параметрів моделі. Показано, що процес математичного моделювання зводиться до пофазного інтегрування сукупності рівнянь, отриманих у попередніх розділах, а також до розв'язання нелінійних рівнянь чи мінімізації нелінійних функціоналів. Наведена система початкових граничних умов, алгебраїчних співвідношень і нерівностей, що визначають фізіологічні особливос-

ті функціонування ССС.

Для реалізації алгоритму моделі на ПЕОМ запропоновані ефективні чисельні методи. Чисельне розв'язання задачі Коші для системи звичайних диференціальних рівнянь (ЗДР) виконано із застосуванням змішаної схеми: на початковому етапі інтегрування – однокрокові явні методи Рунге-Кутти, а потім – лінійні багатокрокові типу Адамса-Башворда у формі предиктор-коректор. Розроблені спеціальні модифікації цих методів, які гарантують стійкість обчислень під час розв'язання нелінійних консервативних чи монотонних задач.

Під час побудови алгоритму пошуку коренів нелінійних рівнянь, що виникають у процесі математичного моделювання, показано, що значення шуканих коренів лежать в дійсній області, і що корені ізольовані. Особливості задач, що розв'язуються, полягають у тому, що на кожній ітерації пошуку кореня доступні лише значення функцій. Крім того, через значну нелінійність задач важливим є додержання умов стійкості розв'язання в діапазоні пошуку кореня. Урахування сказаного вище потребує застосування спеціальних алгоритмічних способів, що ефективно реалізують обчислювальні схеми одноточкових ітераційних функцій з пам'яттю, не використовуючи значень похідних. У роботі використані комбінації методів, що ґрунтуються на оберненій інтерполяції та на апроксимації першої похідної, які дають найвищий порядок прямих ітераційних формул з цього класу. Показано, що локальні властивості використаних ітераційних формул добре відомі й тестовані, а глобальні – задовольняють загальним вимогам до пошукових стратегій і є результативними під час розв'язання спектра нелінійних задач, який розглядається.

Алгоритм пошуку екстремуму нелінійного функціоналу по-

будовано на підґрунті змішаної ітеративної процедури, що поєднує позитивні якості методів випадкового пошуку в глобалізаційних процедурах і квазіньютонівських методів, котрі є ефективними поблизу точки мінімуму. Вздож заданого напрямку мінімізації здійснюється лінійний пошук з адаптивним алгоритмом вибору кроку. Адаптація здійснюється і під час вибору величини радіуса випадкової гіперсфери. Чисельні експерименти на тестових задачах і в процесі експлуатації математичної моделі підтвердили ефективність побудованої ітераційної схеми.

Для обчислення значень неособливих інтегралів, які задовольняють умові Ліпшиця і мають достатню гладкість, використана схема з гауссовими вузлами інтерполяції, яка є найкращою квадратурною формулою у класі чисельних методів, які розглядаються.

Описана вище математична модель і чисельні методи її реалізації втілені в програмний продукт ECHONHEART. Мовами програмування служили QuickBASIC і QuickC. Програма призначена для роботи в середовищі DOS (версія не нижче 2.1), OS/2 і Windows на IBM-сумісних машинах. Час моделювання на IBM PC /AT-286 не перевищує однієї хвилини. Потреба у пам'яті - не менше 512 Кбайт ЗДУ. Програмний продукт споряджений рядом сервісних функцій: робота з архивом пацієнтів, графічна та індексна форми візуалізації інформації, різні варіанти вихідних даних, орієнтовані на існуюче медичне обладнання.

У четвертому розділі виконані чисельні дослідження й описані отримані за допомогою математичної моделі біомеханічні, гемодинамічні функції та показники ЛС в фізіологічних умовах. Вони містять тиск (рис.7) у лівих передсерді - 2 та шлуночку - 1, в аорті - 3, об'єми крові (рис.8) у ЛП - 1 та ЛШ - 2, швидкість кровотоку (рис.9) через гирло аорти - 1 й

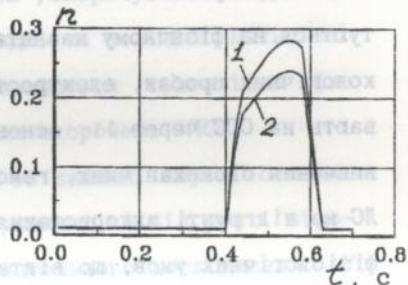
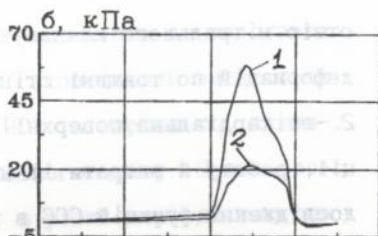
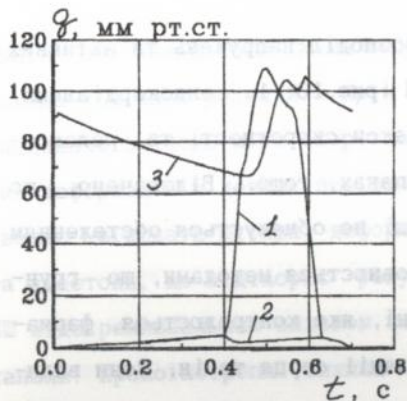


Рис. 10

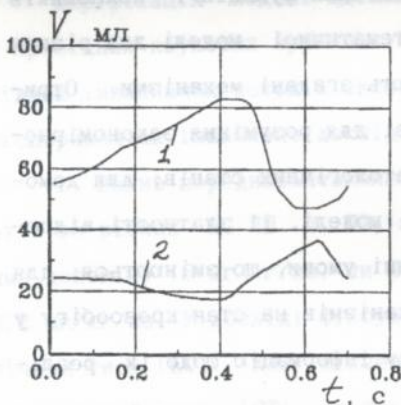


Рис. 8

Рис. 9

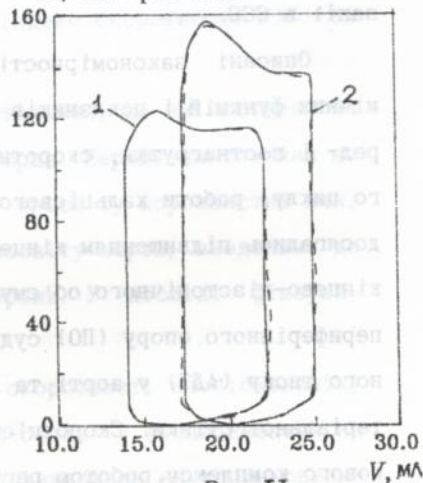


Рис. 10

Рис. 9

отвір мітрального клапану- 2, розподіл напружень та активних деформацій по товщині стінки ЛШ (рис.10: 1.- ендокардіальна, 2.-епікардіальна поверхні), індекси скоротності та релаксації, роботу й витрати її на клапанах, тощо. Відзначено, що дослідження функцій ССС в клініці не обмежується обстеженням пацієнта в умовах спокою, а доповнюється методами, що ґрунтуються на фізичному навантаженні, яке контролюється, фармакологічних пробах, електростимуляції серця та ін. Вони впливають на ССС через її основні механізми. Тому є доцільним вивчення біомеханічних, гемодинамічних функцій і показників ЛС на підґрунті використання математичної моделі для різних фізіологічних умов, що відтворюють згадані механізми. Отримані при цьому результати важливі для розуміння закономірностей порушення кровообігу, за патологічних станів; для демонстрації ступеня фізіологічності моделі, її здатності відповідати на кардіо- й гемодинамічні умови, що змінюються; для відтворення впливу окремих механізмів на стан кровообігу у чистому вигляді, що дає додаткову інформацію щодо їх реалізації в ССС.

Описані закономірності зміни біомеханічних і гемодинамічних функцій і показників ЛС у відповідь на варіацію перед- і постнагрузки, скоротності, фазової структури серцевого циклу, роботи кальцієвого насоса. Зміни переднавантаження досягались підвищенням кінцево-діастолічного тиску (КДТ) або кінцево-діастолічного об'єму (КДО) ЛЖ, а постнавантаження - периферійного опору (ПО) судин ВКК, артеріального діастолічного тиску (АДТ) у аорті та крупних артеріях, жорсткості артеріальної стінки. Скоротність зв'язана зі станом актоміозинового комплексу, роботою регулюючих механізмів. Керувати нею можна з допомогою лікувальних засобів, що змінюють течію ка-

льцію по кальцієвих каналах, тобто впливаючи на константи механо-хімічних реакцій. Крім того, скоротність змінюється завданням значень міри скоротності (МС) та варіацією активних деформацій в деяких періодах серцевого циклу. Модель дозволяє змінювати активні деформації в різні періоди систоли та діастоли, що відтворює регуляцію скорочувальної функції ЛШ відокремлювальним впливом на швидкі та повільні кальцієві канали. Хроноіотропні впливи зумовлюються тривалістю фаз серцевого циклу та частотою серцевих скорочень (ЧСС).

Верифікація моделі здійснена за даними, опублікованими у провідних наукових журналах й отриманих на підґрунті вірогідних інвазивних методів експериментального дослідження. У експериментах інвазивно досліджувалось:

1. Вплив переднавантаження на внутрішньошлунковий кровотік за різних МС ЛШ и ПО, зі змінами скоротності інфузіями допоміну (8 мг/кг/хв) чи ПО інфузіями фенілефрину (0,1-0,2 мг/кг/хв). У досліді фіксувались ЧСС, КДТ, кінцево-сistolічний тиск (КСТ), КДО, кінцево-сistolічний об'єм (КСО) ЛШ, систолічний тиск (СТ), а також індекс скоротності (ІС) та робота серця (РС).

2. Вплив перед- и постнавантаження, що змінюються, на об'єм і тиск крові у шлуночках серця. Переднавантаження на ЛШ змінювалось шляхом регулювання просвіту порожнистих вен, постнавантаження - регулюванням просвіту аорти, введеними до відповідних судин балонними катетерами. У досліді фіксувались ЧСС, КДТ, КДО, КСО і ІС ЛШ;

3. Вплив постнавантаження та скоротності на біомеханіку ЛШ; зокрема, на фазову петлю "тиск-об'єм" у експериментах на собаках. Скоротність міокарда ЛШ змінювалась внутрішньовеними ін'єкціями добутаміну з дозою від 5 до 10 мг/кг/хв. Пост-

навантаження змінювалось введенням води до балону катетера, приміщеного в низхідну аорту, під час збільшення об'єму від 3 до 7 мл. На рис. 11 зображені петлі "тиск-об'єм" для ісходного стану - 1, та після досягнення заданого рівня постнавантаження - 2. Експериментальні дані подані пунктиром. Крім функцій тиску й об'єму ЛШ в експерименті фіксувались ЧСС, КСТ, КДО, КСО;

4. Насосна функція ЛШ собак інтактних и під час експериментально отриманої мітральної регургітації. За відновленими із статті вихідними даними для інтактних тварин розраховані гемодинамічні показники ЛШ за різних умов переднавантаження. Рівняння лінійної регресії, яка отримана на підгрунті інвазивних досліджень і зв'язує КСТ і КСО, а також відповідно до нього лінійна функція, одержана під час математичного моделювання, такі:  $\text{КСТ} = 5,19 \cdot \text{КСО} - 1,73$  та  $\text{КСТ} = 5,22 \cdot \text{КСО} - 1,65$  (середньоквадратичне відхилення  $\bar{\Delta} = 0,03$ );

5. Вплив тиску в ЛП, що вимірюється в момент відкриття мітрального клапану (ЛПТ), й систолічного тиску в ЛШ (КСТ) на величину максимальної швидкості кровотоку через лівий передсерцево-шлунковий отвір (МШК) у фазу швидкого наповнення ЛШ. Результати експериментів показали, що у вивченому діапазоні зміни МШК від 3 до 20 мм рт.ст. і КСТ від 100 до 170 мм рт.ст. отримані залежності лінійні й описуються у вигляді:  $\text{МШК} = 5,725 \cdot \text{ЛПТ}$ ,  $\text{МШК} = -0,24 \cdot \text{КСТ} + 88$ . Коефіцієнти кореляції для першого й другого рівнянь дорівнюють 0,96 и -0,85. Із зростанням ЛПТ швидкість кровотоку через мітральний клапан збільшується, із збільшенням тиску у шлуночку - зменшується. Опрацювання результатів модельних розрахунків для серця собаки привела до залежностей:  $\text{МШК} = 5,663 \cdot \text{ЛПД}$ ,  $\text{МШК} = -0,23 \cdot \text{КСТ} + 86$  ( $\bar{\Delta}_1 = 0,6$ ,  $\bar{\Delta}_2 = 0,32$ ).

6. Вплив передчасного скорочення на релаксацію, жорсткість стінки та діастолічне наповнення ЛШ у хворих з шлунковими екстрасистоліями. Вимірювались інвазивно й розраховувались гемодинамічні функції та показники ЛШ для передсистолічного, екстра- й постсистолічного циклів: КДТ, максимальний систолічний тиск (МСТ), КСТ, фракція витікання ЛЖ (ФВ), ІС, індекс релаксації (ІР), швидкість раннього наповнення (ШРН), швидкість пізнього наповнення (ШПН), ШРН/ШПН. Їх погодженість один з одним дає підставу для використання моделі у наукових дослідженнях, пов'язаних з впливом екстрасистол на біомеханіку та гемодинаміку ЛС.

Поведінка математичної моделі біомеханіки ЛС і судин ВКК при різних впливах на серце добре погоджується з уявленнями, що склалися у фізіології кровообігу. Зіставлення результатів моделювання з даними, отриманими різними авторами на підґрунті тонких наукових експериментів на тваринах, підтверджує не лише якісне, а й кількісне їх погодження. Таким чином, розроблена модель може й повинна бути використана в клінічних застосуваннях для вивчення біомеханічних і гемодинамічних функцій і показників ССС. Так само, як і реальний організм, модель дозволяє отримати чисельність гемодинамічних ефектів шляхом зміни невеликого набору параметрів, що визначають рівень перед- і постнавантаження, скоротності, хроноінонотропії.

П'ятий розділ присвячений застосуванню математичної моделі для чисельного дослідження виявлень патологічних станів ССС. Описані та проаналізовані закономірності зміни біомеханічних і гемодинамічних функцій та показників ЛС при багатьох синдромах, які становлять у сукупності клінічну картину різних захворювань серця: клапанні пороки, гіпер-

трофія ЛШ, кардіосклероз, недостатність кровообігу, артеріальні гіпер- й гіпотензія, аритмії та блокади серця. Продемонстрована зіставляваність розглянутих патологічних станів зі змінами параметрів моделі.

Показано, що поєднання методів неінвазивного дослідження ЛС й застосування математичної моделі дозволяє не лише неінвазивно визначати спектр біомеханічних і гемодинамічних функцій та показників ЛС у хворих, але й розв'язувати задачі вибору, прогнозування результатів і контролю медикаментозного й немедикаментозного лікування, що проводиться. Прогнозування результатів медикаментозного впливу на гемодинаміку ЛС продемонстровано на прикладі кардіосклероза; немедикаментозного - під час коригуючих операцій на серці з приводу пороків мітрального й аортального клапанів.

Повна оцінка стану ССС досягається під час її дослідження в умовах функціонування, які змінюються. У клінічній практиці такий підхід широко реалізується завданням фізичних навантажень (велоергометрія, тредміл-тест), частотною стимуляцією серця (з допомогою електрокардіостимуляторів), застосуванням різноманітних лікувальних засобів, що мають кардіотропну дію (блокатори бетаадренергічних рецепторів, кальцевих каналів і т.ін.). Використання математичної моделі у цьому разі сприяє підвищенню якості діагностики, оскільки завдяки чисельному експерименту визначаються важливі, але неприступні іншим неінвазивним методам функції, показники й індекси серця і системи кровообігу.

#### ОСНОВНІ РЕЗУЛЬТАТИ ТА ВИСНОВКИ

Резюмуючи викладений у дисертації матеріал, відзначимо:

1. У роботі уперше розроблена та реалізована на ПЕОМ

математична модель серцево-судинної системи, верифікація якої виконана *in vivo* на цілісному організмові, що стало можливим завдяки розвитку нелінійної механіки суцільного біологічного середовища та побудові на її підґрунті моделей структурних компонент серця і ССС.

II. Основні нові результати роботи, що мають наукове та практичне значення, полягають ось в чому:

- побудовані визначальні співвідношення механіки біологічно активного суцільного середовища для заданого набору основних термодинамічних змінних, множина яких має властивість необхідності й достатності. Показано, що для конкретизації властивостей досліджуваного суцільного середовища необхідно визначити термодинамічний потенціал і суперпотенціал дисипації.

Встановлено, що напруження в тканинах серця описується в ізотермічному наближенні гіперпружними потенціалами;

- побудований гіперпружний потенціал, що описує відомі автору результати експериментальних досліджень пасивних властивостей тканин серця. Показано, що потенціал має властивості стійкості у просторі констант матеріалу, набір яких є мінімальним;

- побудовані активний гіперпружний потенціал і суперпотенціал дисипації, які описують сукупність активних властивостей міокарда. Отримані фізичні співвідношення містять в собі необхідну та достатню множину основних невідомих, щодо опису активної механіки тканин серця й приступності визначення констант матеріалу в макродослідах;

- уточнені рівняння хімічної кінетики активатора стосовно до тканин серця. Показано, що задача механо-хімічного спряження є зв'язаною як на рівні самих термодинамічних параметрів системи, так і їх швидкостей;

- одержана система рівнянь, що є замкненою моделлю біологічного суцільного середовища, яке має властивості нерівноважності, нелінійності (термодинамічної, фізичної, геометричної), неізотропності, зв'язаності.

Наукова новизна математичної моделі "судини МЦР- крупні кровоносні судини МКК - ліве передсердя - мітральний клапан- лівий шлуночок - аортальний клапан- крупні кровоносні судини БКК-судини МЦР" визначаються повнотою її елементів, їх зв'язаністю в єдину систему, яка дозволяє використовувати лише дані неінвазивного обстеження пацієнта, а також розробкою основних методичних принципів використання її в клініці.

III. У результаті проведених досліджень виявлені адекватність математичних формулювань і модельних описів тканин серця, крупних кровоносних судин і судин МЦР, а також елементів ССС і розглянутої системи в цілому, що продемонстровано на сукупності експериментальних досліджень інших авторів, виконаних *in vivo* і *in vitro*.

Таким чином, одержані в роботі результати можна класифікувати як новий науковий напрям, пов'язаний з розвитком нелінійної механіки суцільного біологічно активного середовища, створенням математичної моделі ССС, що верифікована *in vivo*, та розробкою основних принципів впровадження її результатів в клінічну практику з метою діагностики, прогнозування та моніторингу процесу лікування.

Основний зміст дисертації викладено у таких роботах:

1. Мартыненко А.В., Кантор Б.Я., Яблчанский Н.И. Неинвазивная диагностика нарушений биомеханики левого сердца. - Киев: Наук. думка, 1992. - 219 с.

2. Мартыненко А.В., Кантор Б.Я., Яблчанский Н.И. Интерпретация данных функциональных исследований сердечно-сосуди-

стой системы. - Харьков: Изд-во ХГУ "Основа", 1993. - 116 с.

3. Мартыненко А.В., Кантор Б.Я., Яблчанский Н.И. и др. Нелинейная биомеханика системы "левый желудочек-артериальный резервуар". - Харьков, 1990. - 52 с. - (Препринт/АН УССР. Институт проблем машиностроения; N 331).

4. Мартыненко А.В., Кантор Б.Я., Яблчанский Н.И. и др. Влияние эналаприла-малеата на биомеханику и гемодинамику левого желудочка // Гипертоническая болезнь, атеросклероз и коронарная недостаточность. - 1991. - Вып. 23. - С. 133-139.

5. Мартыненко А.В. Термодинамика сердечной ткани // Докл. АН Украины. - 1993. - N2. - С. 76-80.

6. Мартыненко А.В., Кантор Б.Я. Пассивная механика сердечной ткани // Докл. АН Украины. - 1993. - N3. - С. 82-85.

7. Мартыненко А.В. Активная механика сердечной ткани // Докл. АН Украины. - 1993. - N4. - С. 60-63.

8. Мартыненко А.В. Активация сердечной ткани // Докл. АН Украины. - 1993. - N6. - С. 65-68.

9. Мартыненко А.В., Кантор Б.Я., Яблчанский Н.И. Определение параметров потенциала трансверсально-изотропного материала на примере миокарда // Механика композит. матер. - 1993. - Т. 29, N 1. - С. 99-104.

10. Мартыненко А.В. О выборе потенциала пассивной мышечной ткани // Докл. АН Украины. - 1994. - N5. - С. 83-87.

11. Мартыненко А.В. Связанная задача механо-химического сопряжения в механике тканей сердца // Докл. АН Украины. - 1994. - N8. - С. 81-84.

Мартыненко А.В. Нелинейная механика мягких биологических тканей, сердца и сосудистой системы.

Диссертация на соискание ученой степени доктора технических наук по специальностям 01.02.04 - Механика деформируемого

456111

твердого тела и 01.02.08 - Биомеханіка, Інститут проблем машиностроєння НАН України, Харків, 1994.

Защищается нелинейная математическая модель активного биологического континуума, обладающего свойствами тканей сердца и сосудистой системы; математическая модель, описывающая функционирование левого сердца, сосудистой системы млекопитающихся и ориентированная на неинвазивную методику подготовки исходных данных; верификация математической модели путем сопоставления функций и показателей, полученных численно и измеренных прямыми инвазивными методами; исследование влияния параметров модели на показатели ССС в норме и при патологиях.  
Martynenko A.V. Nonlinear mechanics of soft biological tissue, heart and circulation.

Dissertation for Doctors of technical science degree in specialization 01.02.04 - Mechanics of solid body and 01.02.08 - Biomechanics, Institute for Problems in Machinery NAS Ukraine, Kharkov, 1994.

The thesis defenses: the nonlinear mathematical model of active biological continuum with the properties of heart and vessel tissue; the mathematical model of left heart and vascular of mammals needing only noninvasive initial data; verification of the model by means of comparison of the numerical simulation and invasive data; study of the influence of the model parameters on the performance of cardiovascular in norm and pathology.

Ключові слова: визначальні співвідношення, біологічне активне суцільне середовище, модель серцево-судинної системи.

Відповідальний за випуск *Стрельникова Е.О.*  
Підписано до друку 1994 г. Формат 60x90 1/16.  
Ум. друк. арк. 2.00. Папір друк №1. Обл.-вид. арк. 1.92.  
Тираж 100 пр. Зам. №  
Ротапринт Інституту проблем машинобудування НАН України