

На правах рукописи



СМОЛЮК АЛЕКСЕЙ ТИМОФЕЕВИЧ

**НЕОДНОРОДНОСТЬ ВЯЗКОУПРУГИХ СВОЙСТВ МИОКАРДА.
МОДЕЛЬ И ЭКСПЕРИМЕНТ**

03.01.02 – биофизика

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата физико-математических наук

Санкт-Петербург – 2018

Работа выполнена в лаборатории биологической подвижности Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института иммунологии и физиологии Уральского отделения РАН, г. Екатеринбург

Научный руководитель: доктор биологических наук
Проценко Юрий Леонидович

Официальные оппоненты: кандидат физико-математических наук
Садикова Диана Габдельфартовна (н.с. ФГБУН Институт биофизики клетки Российской Академии Наук),

доктор физико-математических наук
Юдин Владимир Евгеньевич
(заведующий лабораторией «Механика полимеров и композиционных материалов» ФГБУН Институт высокомолекулярных соединений Российской Академии Наук).

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное учреждение высшего образования «Саратовский национальный исследовательский государственный университет имени Н.Г. Чернышевского»

Защита состоится «___» _____ 2018 г. в ____ час. на заседании диссертационного совета Д 212.229.25 при Федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Санкт-Петербургский политехнический университет Петра Великого» (ФГАОУ ВО «СПбПУ») по адресу: 194021, Санкт-Петербург, ул. Хлопина, д. 11.

С диссертацией можно ознакомиться в фундаментальной библиотеке ФГАОУ ВО «СПбПУ» по адресу: 195251, Санкт-Петербург, Политехническая ул., д. 29, а также на сайте ФГАОУ ВО «СПбПУ».: <http://www.spbstu.ru>

Автореферат разослан «___» _____ 2018 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета,
доктор биологических наук:



Линькова Наталья Сергеевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность исследования.

Неоднородность структуры и функций миокарда лежит в основе одной из фундаментальных парадигм работы сердца. Показано, что различные свойства кардиомиоцитов в стенке желудочка сердца неодинаковы, причем не только в патологически измененном миокарде (Edvardsen 2002), но и в здоровом сердце (Antzelevitch 2001). До настоящего времени нет полного понимания физиологической и патофизиологической значимости неоднородности сердечной мышцы. В натурном эксперименте на целом сердце вклад неоднородности в формирование сократительной функции миокарда определить сложно по нескольким причинам. Во-первых, не представляется возможным оценить механическую активность отдельного сегмента стенки полости сердца, поскольку каждый из них располагается в окружении группы других и подвержен их влиянию. Во-вторых, нельзя произвольно управлять структурой неоднородности деформаций в пределах одного сегмента.

Для решения этой проблемы используют различные экспериментальные и численные методы (Tyberg 1969, Pinto 1977, Protsenko 2005, Katsnelson 2014). Среди множества известных моделей (Fung 1993, Holzapfel 1996, Usyk 2000, Wang 2009, Gurev 2011), воспроизводящих вязкоупругие свойства материала, отсутствует модель, в которой учтена взаимосвязь между структурой и функцией неоднородного миокарда (в едином морфофункциональном комплексе во всем физиологическом диапазоне деформаций без вариации коэффициентов характеристик). Так же, мало изучено влияние различных типов локальной неоднородности вязкоупругих характеристик сегментов стенки желудочка на глобальный механический отклик целого органа. При этом связь между свойствами миокарда как материала и его активными характеристиками носит фундаментальный характер и лежит в основе механизмов регуляции сократимости.

Поэтому актуальной задачей становится оценка в норме и при патологии влияния неоднородности локальных вязкоупругих и геометрических характеристик сегментов стенки на глобальные механические свойства миокардиальной ткани и ее отклик в ответ на деформацию. На данный момент такая оценка возможна только при разработке и анализе экспериментальных и математических моделей, имитирующих неоднородность структурно-функциональных свойств сердечной ткани.

Цель работы - Разработать новый класс экспериментальных и математических моделей, имитирующих неоднородность механических свойств миокарда, и определить вклад локальной неоднородности геометрических и механических свойств изолированного препарата миокарда в его результирующий вязкоупругий отклик.

Задачи:

1. Разработать простейшую математическую модель неоднородной вязкоупругой системы, состоящую из двух блоков, каждый из которых имитирует морфофункциональную единицу миокарда.
2. Провести биомеханические эксперименты с изолированными препаратами миокарда и с последовательным мышечным дуплетом для проверки адекватности разработанной математической модели.
3. В численных экспериментах на модели воспроизвести вязкоупругие свойства неоднородного мышечного волокна конечной длины.
4. Разработать базовую модель, учитывающую поперечные связи между морфофункциональными единицами миокарда (блоками) для воспроизведения пространственной структуры ткани миокарда.
5. Провести численные эксперименты на базовой модели для определения вклада локальной геометрической и механической неоднородности различных типов в результирующий вязкоупругий отклик образца миокарда.

Научная новизна.

1. Впервые разработана простейшая математическая модель вязкоупругих свойств геометрически и реологически неоднородной мышечной системы и проверена на адекватность по собственным, экспериментально полученным, данным о статических и динамических характеристиках изолированных препаратов миокарда желудочка крысы.
2. Впервые на модели воспроизведен эффект ремоделирования при адаптации миокарда к изменению нагрузки за счет взаимной компенсации вязкоупругих и геометрических параметров.
3. Впервые экспериментально установлены эффекты, являющиеся следствием неоднородности вязкоупругих свойств миокарда:
 - во-первых, при включении препаратов в дуплет происходит адаптивная подстройка их геометрических параметров, которая проявляется в расширении диапазона деформация элементов дуплета по сравнению с диапазоном в изолированном состоянии;
 - во-вторых, показано, что механические свойства отдельных составляющих неоднородного последовательного дуплета не изменяются.
4. В экспериментальном исследовании динамических характеристик изолированного препарата миокарда крысы установлено:
 - влияние концентрации ионов кальция на вязкоупругие свойства миокарда;
 - относительное постоянство величины работы, совершаемой мышцей в ходе цикла «растяжение-сжатие» в физиологическом диапазоне деформаций.
5. Разработана базовая модель мышечной пластины миокарда, в которой реализован принцип подобия структуры, присущий биологическим тканям. Модель учитывает поперечные связи между морфофункциональными единицами миокарда (блоками) для имитации пространственной структуры и вязкоупругих свойств ткани миокарда как элемента гибридной системы для проведения биомеханических испытаний. В численных экспериментах на базовой модели впервые воспроизведены процессы ремоделирования миокарда при патологических состояниях (постинфарктный рубец и гипертрофия).
6. Впервые в численных экспериментах установлен вклад дисперсии характеристик вязкоупругости и геометрических параметров блоков в глобальный отклик системы, который проявляется:
 - во-первых, в неаддитивном совмещении индивидуальных статических и динамических характеристик блоков модели в изоляции в глобальную характеристику неоднородной системы;
 - во-вторых, в расширении рабочего диапазона деформаций элементов неоднородной системы по сравнению их изолированным состоянием и системой, составленной из однородных элементов.

Научно-практическая значимость.

В работе предложен новый подход к анализу эффектов неоднородности вязкоупругих свойств биологических тканей. Разработан целый класс экспериментальных и математических моделей, позволяющих исследовать влияние неоднородности различных типов на результирующий отклик рассматриваемых систем в простейшей реализации. В математической модели применены методы оптимизации, которые могут быть использованы другими исследователями при создании масштабных структур различных биологических тканей. Результаты, полученные в работе на препаратах миокарда, необходимо учитывать при создании моделей целого сердца и искусственных тканей. Теоретическая значимость работы представлена эффектами, обнаруженными впервые при исследовании неоднородных вязкоупругих свойств миокарда, что следует учитывать при разработке методических и учебных материалов, в частности, по биомеханике сердечной мышцы.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. В миокардиальной ткани неоднородность по геометрическим характеристикам может быть компенсирована неоднородностью по механическим характеристикам и наоборот.
2. При объединении неоднородных препаратов миокарда в экспериментальной модели последовательного мышечного дуплета происходит адаптивная подстройка длин каждого из элементов дуплета, расширяющая диапазон испытываемых деформаций, по сравнению с их поведением в изолированном состоянии.
3. В физиологическом диапазоне частот цикла «растяжение-сжатие» наблюдается линейная зависимость энергии, рассеиваемой в единицу времени, от частоты повторения циклов.
4. Удаление ионов кальция из мышцы и из раствора, в который она погружена, приводит к снижению вязкости и жесткости препаратов миокардиальной ткани.
5. Для определения влияния неоднородности локальных механических и геометрических характеристик на глобальные вязкоупругие свойства ткани сердца необходимо использовать математические модели, в которых отдельно описан вклад основных структурных компонентов миокарда, определяющих его жесткость и вязкость.

Апробация работы.

Основные положения и результаты доложены на конференциях:

1. Международный Симпозиум «Биологическая подвижность: фундаментальная и прикладная наука» (Пушино, 2012).
2. IX Всероссийская школа-семинар "Математическое моделирование и биомеханика в современном университете" (Дивноморское, 2014).
3. XI Всероссийская конференция «Биомеханика-2014» (Пермь, 2014).
4. 21st Congress of the European Society of Biomechanics (Prague, 2015).
5. XI Всероссийского съезда по фундаментальным проблемам теоретической и прикладной механики (Казань, 2015)
6. Российская конференция с международным участием «Экспериментальная и Компьютерная Биомедицина» (Екатеринбург, 2016).
7. XI Международный симпозиум «Биологическая подвижность» (Пушино, 2016).

Личное участие автора в получении результатов.

Автор участвовал в разработке методики и протокола экспериментов и анализе данных совместно с научным руководителем д.б.н. Ю.Л. Проценко. Автором разработаны 3D математические модели неоднородного мышечного волокна и миокардиальной пластины. Автором разработан метод оптимального расчета состояния математических моделей, а также программные модули для обработки результатов численных экспериментов на модели. В получении ряда результатов, их анализе и интерпретации помимо автора участвовали Л.Т. Смолюк, А.А. Балакин, Р.В. Лисин.

Публикации.

По теме диссертации опубликовано девять работ в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК.

Объём и структура работы. Диссертация изложена на 149 страницах машинописного текста и состоит из введения, четырех глав, заключения, выводов, списка цитируемых источников, включающего 182 источника, а также приложения. Работа содержит 44 рисунков и 14 таблиц.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В работе исследованы стационарные и динамические вязкоупругие характеристики изолированных образцов миокардиальной ткани в пассивном состоянии для установления вклада их неоднородности в механический отклик миокарда. Объектами экспериментального

исследования были изолированные папиллярные мышцы правых желудочков сердец крыс. В качестве стационарной характеристики вязкоупругости регистрировали связь «механическая сила – длина» в пассивном состоянии препарата. Динамические характеристики оценивали по параметрам вязкоупругого гистерезиса силы при циклическом пилообразном изменении длины препарата в окрестности максимальной длины L_{\max} , соответствующей максимуму развития активной силы препарата миокарда.

Экспериментальное исследование включало в себя два этапа: изучение вязкоупругих и энергетических характеристик (вязкоупругий гистерезис) изолированного препарата миокарда, а также изучение вязкоупругих характеристик простейшей экспериментальной модели неоднородной системы (мышечный дуплет). Эксперименты по исследованию вязкоупругих характеристик проводили на папиллярных мышцах правого желудочка сердец самцов крыс линии Wistar (вес ~350 г, возраст ~7 месяцев). Эксперименты по исследованию вязкоупругого гистерезиса проведены на папиллярных мышцах правого желудочка сердец здоровых крыс линии Wistar (вес 150 - 250 г, возраст 4 - 6 мес). С животными обращались в соответствии с принципами, принятыми Комитетом по гуманному обращению с животными Института иммунологии и физиологии УрО РАН. После умерщвления животного и вскрытия грудной клетки извлеченное сердце промывали в растворе Кребса, который содержал 30 мМ 2,3-бутандион моноксим (BDM) для предотвращения повреждения препарата миокарда во время процедуры выделения (Kiriazis 1995). Раствор содержал (в мМ): NaCl 118.5, KCl 4.2, MgSO₄·7H₂O 1.2, NaHCO₃ 14.5, KH₂PO₄ 1.2, CaCl₂ 2.5, глюкоза 11.1. Стабильный уровень pH (7.35) поддерживали фосфатно-карбонатным буфером с барботированием карбогеном (95% O₂ + 5% CO₂) при температуре 25 ± 0,1 °С. Затем вскрывали правый желудочек и вырезали папиллярные мышцы. Препараты, извлеченные из правого желудочка, в среднем имели следующие характеристики: длина 3000±1000 мкм, толщина 500±300 мкм. Каждую изолированную мышцу фиксировали к штокам измерительной аппаратуры в ванночке и подвергали стимуляции импульсами постоянного тока с межстимульным интервалом 3 секунды в течение 60 минут до установления стабильных механических характеристик сокращения мышц и полного вымывания BDM.

Перед тем, как приступить к исследованию вязкоупругих характеристик сердечной мышцы, измеряли длину провиса каждой мышцы L_0 в изоляции. Для этого препарат укорачивали до тех пор, пока пассивная составляющая силы не переставала изменяться, а активная составляющая достигала минимального значения, тогда эта длина принималась за длину провиса. Кроме того, перед началом экспериментального протокола для каждой мышцы определяли реперную (рабочую) длину мышцы $L_w \sim 0.95L_{\max}$ (L_{\max} – длина мышцы, соответствующая максимуму развития активной силы). Для этого в изометрическом режиме мышцу растягивали до длины, при которой развиваемая сила максимальна.

Биомеханические испытания изолированных препаратов миокарда проведены на уникальном программно-аппаратном комплексе, разработанном в лаборатории биологической подвижности УрО РАН (Balakin 2015). В ходе первого этапа исследования были получены вязкоупругие характеристики мышц, объединенных в последовательный дуплет. Объединение в дуплет происходило виртуально, без прямого контакта исследуемых образцов (Protsenko 2005). В ходе второго этапа исследования получены характеристики вязкоупругого гистерезиса папиллярных мышц крыс в растворе Кребса (N = 7, P < 0.05). Затем в бескальциевом растворе с добавлением кофеина (10 мМоль/л) и EGTA (5 мМоль/л) («бескальциевый» раствор) в этих же препаратах минимизировано поступление ионов кальция в миоплазму и влияние актомиозиновых комплексов на вязкоупругие характеристики (Yamasaki 2001). Для оценки вклада соединительнотканного каркаса в вязкоупругие свойства мышцы проведено удаление кардиомиоцитов – децеллюляризация этих же препаратов 1% раствором додецил-сульфата натрия (SDS) в течение 60 минут согласно методике (Ott 2008). Характеристики вязкоупругого гистерезиса папиллярных мышц получены вблизи рабочей длины L_w (0,95 L_{\max}) в диапазоне частот циклического пилообразного изменения длины препарата с частотой 0.1 Гц до 10 Гц и амплитудой 4% от начальной длины мышцы L_0 . Анализ морфологических изменений в структуре проведен по

гистологическим срезам папиллярных мышц. Срезы (5 мкм) окрашены пикросириусом красным согласно стандартной методике (Abata 2010). Затем препараты были исследованы на конфокальном лазерном сканирующем микроскопе LSM-710, Carl Zeiss. В результате были получены контрастные изображения основных структурных компонентов папиллярной мышцы – коллагеновый соединительнотканый каркас и кардиомиоциты. Для подтверждения качества воздействия SDS были изучены гистологические срезы препаратов после децеллюляризации в соответствии с методикой, описанной выше. Полное отсутствие свечения подтверждало отсутствие в препарате миоцитов.

В основу разработанной математической модели, имитирующей структуру изолированного образца неоднородного миокарда, лег одиночный базовый блок, адекватно описывающий нелинейные вязкоупругие свойства ткани (Smoluk 2010). Модель состоит из продольных и поперечных упругих элементов, наклонных вязкоупругих элементов и продольных Worm Like Chain (WLC) элементов, описывающих вклад механической силы, развиваемой молекулами тайтина (Linke 2002). Между собой элементы соединяются шарнирно без учета сил трения в местах соединения (**рис. 1**). Массы элементов не учитываются. Численные эксперименты на модели адекватно воспроизводили экспериментальные данные аналогичного протокола для реальной мышцы. Поведение модели в ответ на деформацию описывается системой уравнений:

$$\begin{cases} 2 \cdot l_1 \cdot (F_2 + F_{WLC}) - (L - l_2) \cdot F_1 = 0 & F_1 = k_1 \cdot (l_1 - l_{10}) + \eta_1 \dot{l}_1 \\ 2 \cdot l_1 \cdot F_3 - (l_3 - h_3) \cdot F_1 = 0 & F_2 = k_2 \cdot (l_2 - l_{20}) \\ 2 \cdot l_1 \cdot F_4 - (l_4 - h_4) \cdot F_1 = 0 & F_3 = k_3 \cdot (l_{30} - l_3) \\ (l_3 - h_3)^2 + (l_4 - h_4)^2 + (L - l_2)^2 = 4 \cdot l_1^2 & F_4 = k_4 \cdot (l_{40} - l_4) \end{cases}$$

F_{WLC} – сила, приложенная к блоку WLC модели тайтина, $F_{WLC} = \mu \cdot f_{WLC}$, где f_{WLC} – сила, развиваемая одиночной молекулой тайтина при растяжении; μ – коэффициент пропорциональности, характеризующий число молекул тайтина на единицу площади поперечного сечения препарата; $l_{10}, l_{20}, l_{30}, l_{40}$ – начальные длины элементов модели; l_1, l_2, l_3, l_4 – текущие длины элементов модели; k_1, k_2, k_3, k_4 – коэффициенты упругости; η_1 – коэффициент вязкости; F_1, F_2, F_3, F_4 , – силы, приложенные к соответствующим элементам; h_3, h_4 – размеры нерастяжимого элемента; L – длина всей модели.

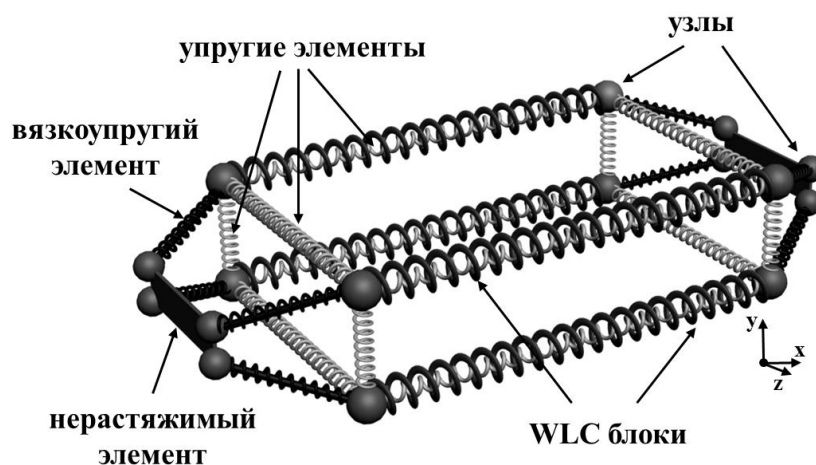


Рис. 1. Структурная схема 3D модели морфофункциональной единицы миокарда, состоящая из продольных и поперечных упругих (светло-серые), наклонных вязкоупругих (темно-серые) элементов и WLC блоков (темно-серые продольные); серые сферы – узлы модели.

Для расчета стационарных характеристик модели по заданным входным параметрам была разработана модификация метода «*mass-spring*» (Jarrousse 2012). Алгоритм расчета при заданных геометрических параметрах предполагает следующие этапы:

- 1) Для всей модели задается величина глобальной продольной деформации.
- 2) Искусственно деформируется продольный структурный элемент/блок модели на величину, равную деформации всей модели.
- 3) Выбираются характерные узлы модели (точки приложения сил, определяющие поведение модели, как физической системы).
- 4) Для каждого узла рассчитываются величины компонентов результирующей силы.
- 5) В зависимости от направления координатных векторов результирующей силы и величины модуля вектора изменяются размеры определяющих элементов в каждом узле.
- 6) Шаги 1 - 5 повторяются до тех пор, пока модуль результирующей силы для каждого узла не станет меньше выбранного "условного нуля". Полученное состояние модели считается равновесным.

Схематично описанный алгоритм представлен на **рис 2**. Для оптимизации и сходимости метода был использован дифференциальный дискрет изменения длин элементов модели. Для разрешения динамических характеристик модели применяли совокупность вышеописанного метода, метода Эйлера для решения дифференциальных уравнений первого порядка и метода линеаризации по простейшей конечно-разностной схеме.



Рис. 2. Блок-схема алгоритма расчета состояния модели при заданных геометрических параметрах.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

Анализ статических характеристик вязкоупругости неоднородного миокарда. Была разработана экспериментальная модель, имитирующая последовательное соединение двух неоднородных сегментов миокарда стенки желудочка. Результаты, полученные в ходе натурных испытаний последовательных дуплетов неоднородных препаратов мышц, легли в основу проверки адекватности разработанной математической модели. Проведена серия из 12 экспериментов с последовательным мышечным дуплетом в соответствии с описанной методикой (**рис. 3**).

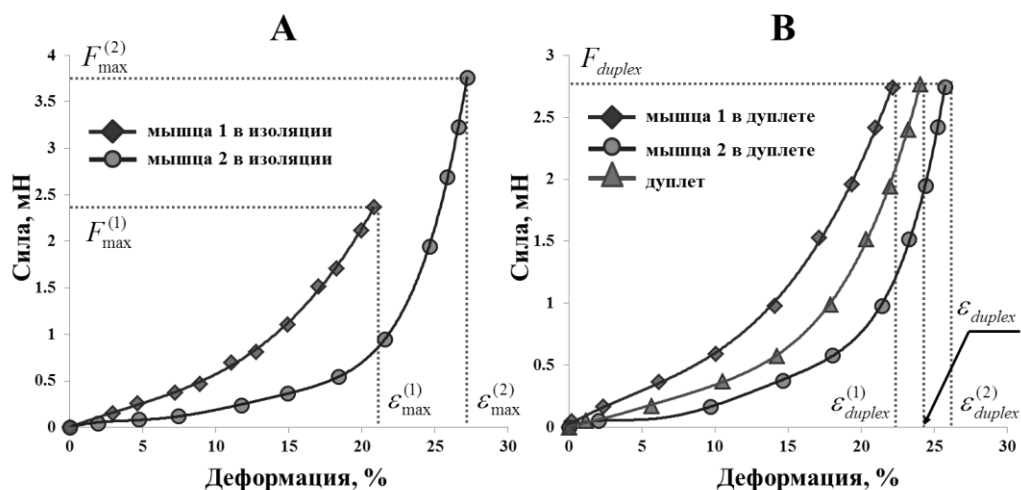


Рис. 3. Репрезентативный пример зависимости «сила - деформация» папиллярных мышц крысы в изоляции (А), т.е. до объединения в последовательный дуплет, и после объединения (В).

Показано, что кривая «сила – деформация» мышечного дуплета занимает промежуточное состояние в сравнении с откликом его составляющих во всем диапазоне рассмотренных деформаций. Необходимо отметить, что величина отклика дуплета не является в чистом виде средней величиной откликов двух мышц в изоляции. Следовательно, в каждом сечении кривых «сила – деформация», возможно, имеет место линейное преобразование, отображающее изолированные кривые в кривую целого дуплета. А при рассмотрении всего диапазона деформаций, вероятно, можно выделить некое матричное преобразование координат изолированных кривых в координаты кривой дуплета.

Для определения влияния последовательного соединения препаратов на их вязкоупругие характеристики проведен сравнительный анализ механического отклика мышц в изоляции и после их включения в последовательный дуплет во всем диапазоне рассматриваемых деформаций (рис. 4).

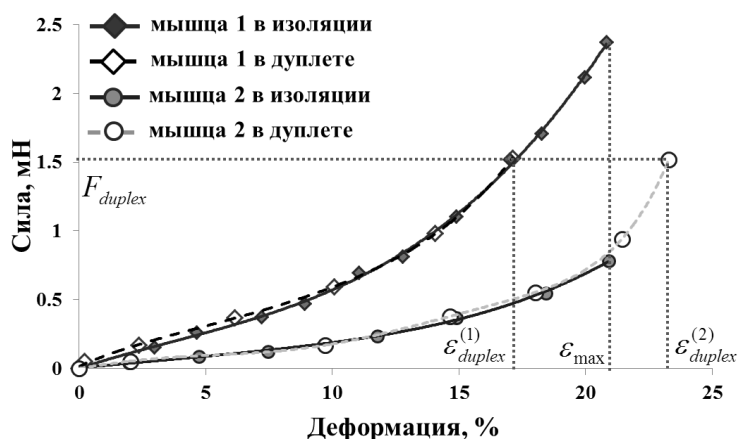


Рис. 4. Пример сопоставления зависимостей «сила – деформация» папиллярной мышцы «1» и «2» в изоляции и в последовательном дуплете при условии их равного относительного удлинения в изолированном состоянии.

Таким образом, впервые были установлены эффекты, являющиеся следствием неоднородности вязкоупругих свойств разных сегментов ткани миокарда. Во-первых, показано, что механические свойства отдельных элементов неоднородного последовательного дуплета не изменяются в ходе взаимодействия мышц в дуплете. Во-вторых, при включении препаратов в дуплет происходит адаптивная подстройка длины каждого из них (при прочих равных условиях,

для более мягкой составляющей дуплета расширяется диапазон испытываемых деформаций по сравнению с изолированным состоянием).

Для описания и анализа полученных экспериментальных данных была разработана и верифицирована по ним структурно-функциональная модель, описывающая вязкоупругие характеристики неоднородной миокардиальной ткани (рис. 5). Неоднородная система модели составлена из двух последовательно соединенных осесимметричных блоков, имитирующих морфофункциональную единицу миокарда, обладающих собственными геометрическими параметрами и механическими характеристиками.

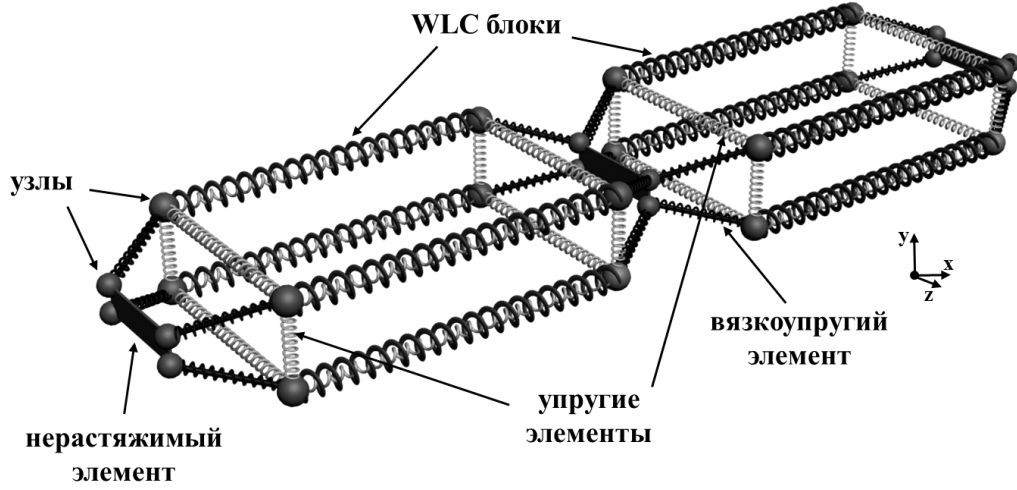


Рис. 5. Структурная схема 3D простейшей модели, описывающей вязкоупругие характеристики неоднородной миокардиальной ткани – аналог экспериментального последовательного мышечного дуплета.

Поведение такой неоднородной системы описывается системой уравнений:

$$\begin{cases}
 2 \cdot l_1^{(1)} \cdot (F_2^{(1)} + F_{WLC}^{(1)}) - (L^{(1)} - l_2^{(1)}) \cdot F_1^{(1)} = 0 \\
 2 \cdot l_1^{(1)} \cdot F_3^{(1)} - (l_3^{(1)} - h_3^{(1)}) \cdot F_1^{(1)} = 0 \\
 2 \cdot l_1^{(1)} \cdot F_4^{(1)} - (l_4^{(1)} - h_4^{(1)}) \cdot F_1^{(1)} = 0 \\
 (l_3^{(1)} - h_3^{(1)})^2 + (l_4^{(1)} - h_4^{(1)})^2 + (L^{(1)} - l_2^{(1)})^2 = 4 \cdot (l_1^{(1)})^2 \\
 2 \cdot l_1^{(2)} \cdot (F_2^{(2)} + F_{WLC}^{(2)}) - (L^{(2)} - l_2^{(2)}) \cdot F_1^{(2)} = 0 \\
 2 \cdot l_1^{(2)} \cdot F_3^{(2)} - (l_3^{(2)} - h_3^{(2)}) \cdot F_1^{(2)} = 0 \\
 2 \cdot l_1^{(2)} \cdot F_4^{(2)} - (l_4^{(2)} - h_4^{(2)}) \cdot F_1^{(2)} = 0 \\
 (l_3^{(2)} - h_3^{(2)})^2 + (l_4^{(2)} - h_4^{(2)})^2 + (L^{(2)} - l_2^{(2)})^2 = 4 \cdot (l_1^{(2)})^2 \\
 L^{(1)} + L^{(2)} = L \\
 F_2^{(1)} = F_2^{(2)}
 \end{cases}
 \begin{cases}
 F_1^{(1)} = k_1^{(1)} \cdot (l_1^{(1)} - l_{10}^{(1)}) + \eta^{(1)} \cdot \frac{d}{dt} l_1^{(1)} \\
 F_2^{(1)} = k_2^{(1)} \cdot (l_2^{(1)} - l_{20}^{(1)}) \\
 F_3^{(1)} = k_3^{(1)} \cdot (l_3^{(1)} - l_3^{(1)}) \\
 F_4^{(1)} = k_4^{(1)} \cdot (l_4^{(1)} - l_4^{(1)}) \\
 F_1^{(2)} = k_1^{(2)} \cdot (l_1^{(2)} - l_{10}^{(2)}) + \eta^{(2)} \cdot \frac{d}{dt} l_1^{(2)} \\
 F_2^{(2)} = k_2^{(2)} \cdot (l_2^{(2)} - l_{20}^{(2)}) \\
 F_3^{(2)} = k_3^{(2)} \cdot (l_3^{(2)} - l_3^{(2)}) \\
 F_4^{(2)} = k_4^{(2)} \cdot (l_4^{(2)} - l_4^{(2)})
 \end{cases}$$

Для анализа вклада геометрической неоднородности миокарда были получены кривые релаксации механической силы модели, составленной из однородных блоков, в ответ на ступенчатое растяжение с постоянным инкрементом, равным 2% деформации. Далее в модель была введена геометрическая неоднородность по параметру длины продольного упругого элемента второго блока. Этот параметр был уменьшен на 5% по сравнению со своим первоначальным значением в однородной модели. При введении такой геометрической неоднородности кривая релаксации напряжения всей модели сместилась вверх, т.е. модель стала более жесткой (рис. 6 А). Модель позволяет исследовать взаимосвязь функции со структурой, которая лежит в основе адаптации миокарда к изменению нагрузки. Поэтому у «укороченного»

блока подобрали величину коэффициента жесткости таким образом, чтобы кривые релаксации при измененной геометрии неоднородной модели совпали с кривыми однородной модели.

Таким образом, в рамках модели предсказана ситуация, когда кривая релаксации напряжения неоднородной модели практически полностью совпадает с кривой релаксации напряжения однородной модели (**рис. 6 А**). Это важно, т.к. при сохранении влияния геометрической неоднородности на глобальные вязкоупругие характеристики в рамках модели можно воспроизвести эффект восстановления функциональной однородности за счет изменения только параметров жесткости и вязкости структурных элементов в каждом из блоков модели. В этих экспериментах впервые был показан эффект возможной взаимной компенсации структурной (геометрической) неоднородности за счет функциональной (параметрической) неоднородности и наоборот. Этот эффект имитирует ремоделирование ткани в ходе формирования рубца, например, при инфаркте миокарда. Кроме того, эффект взаимной компенсации показан при сопоставлении стационарной зависимости «сила-деформация» для однородной и неоднородной моделей последовательного дуплета. Было получено хорошее соответствие (**рис. 6 В**). Таким образом, модель предсказывает возможный механизм подстройки структуры соседних сегментов стенки желудочка в ответ на деформацию всей полости сердца.

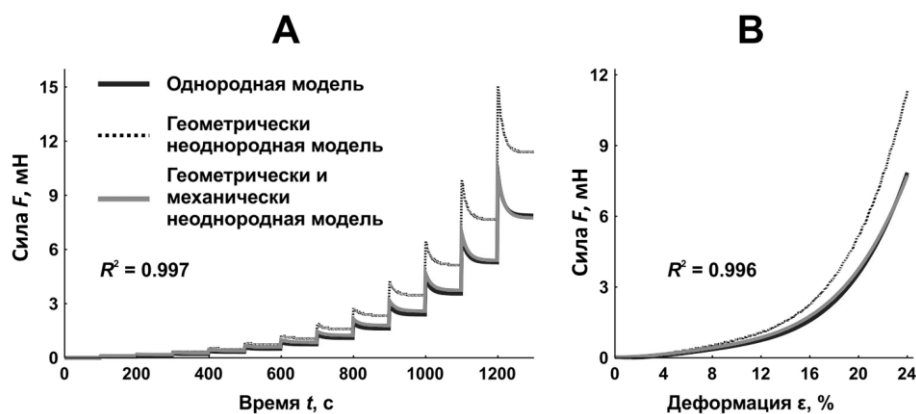


Рис. 6. Результаты моделирования геометрической неоднородности. (А) – Релаксация механической силы в модели при ступенчатом растяжении с постоянным инкрементом 2% от начальной длины всей модели; (В) – стационарная зависимость «механическая сила - деформация» при моделировании неоднородности миокарда разной природы.

Согласно данным, полученным в моделировании простейшей неоднородной системы, кривая «пассивная сила – деформация» неоднородной модели располагается между соответствующими кривыми для однородных моделей. Данный эффект полностью подтверждается результатами натурального эксперимента, описанного выше. Таким образом, при объединении в последовательный дуплет двух неоднородных блоков модели можно говорить о формировании некоторого третьего объекта, характеристика «сила – деформация» которого представляет собой результат преобразования параметров двух отдельных блоков. Характерно, что такое преобразование носит неаддитивный характер (**рис. 7**). Было высказано предположение, что между откликами изолированных элементов дуплета и откликом дуплета существует некое универсальное преобразование в координатах «сила – деформация». Простейший анализ показал, что такое преобразование носит не случайный характер, однако изучение проблемы выливается в решение самостоятельной теоретической задачи, которая не входит в задачи диссертационной работы.

Анализ зависимости «механическая сила – деформация» в рамках репрезентативного численного эксперимента выявил феномен перераспределения длин составных блоков неоднородного дуплета при деформации целого дуплета (**рис. 8**). Так, при любой деформации дуплета наблюдаются «укорочение» одного блока и соответствующее «удлинение» второго блока, что полностью совпадает с аналогичными данными экспериментов с препаратами миокарда.

Кроме того, результаты численных экспериментов выявили эффект «наложения» кривых «сила - деформация» однородной модели и неоднородных блоков, объединенных в последовательный дуплет при их сопоставлении. Ход кривой «сила – деформация» для блоков в последовательном дуплете сохраняется по сравнению с кривой «сила – деформация» соответствующих моделей в изоляции (рис. 8).

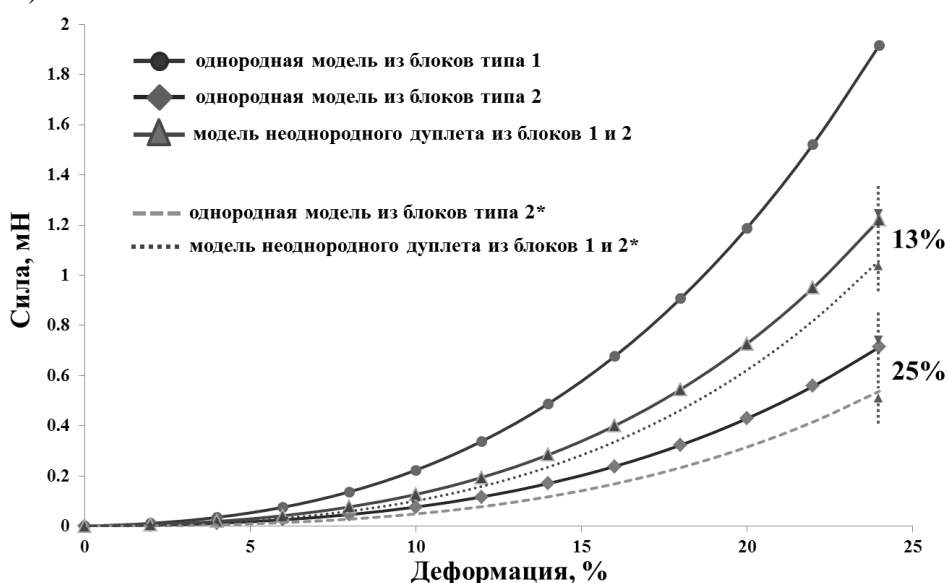


Рис. 7. Пример неаддитивного изменения отклика дуплета при уменьшении длины блока типа 2 на 2% (обозначен 2*). По оси ординат – сила в мН, по оси абсцисс – относительная деформация в %.

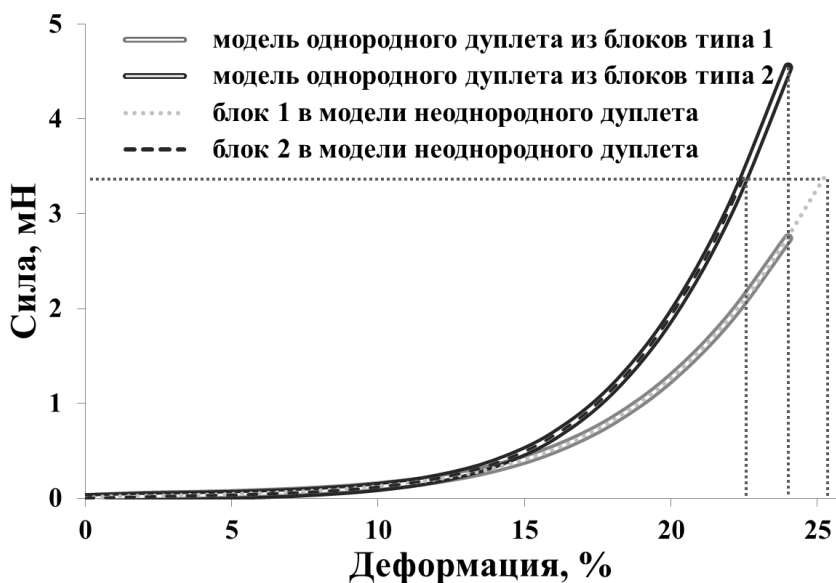


Рис. 8. Сопоставление стационарных зависимостей «сила – деформация» для моделей однородного и неоднородного последовательных дуплетов. Прерывистыми линиями отмечены длины соответствующих блоков в модели неоднородного дуплета. По оси ординат – сила в мН, по оси абсцисс – относительная деформация в %.

Проведена проверка адекватности модели при сопоставлении кривых «сила – деформация», полученных экспериментальным путем и численными методами. При объединении в дуплет все элементы модели сохраняли свои изначальные значения параметров. Тем не менее, модельные кривые достаточно хорошо аппроксимировали экспериментальные – значение коэффициента достоверности аппроксимации R^2 составляло более 0.99 (рис. 9).

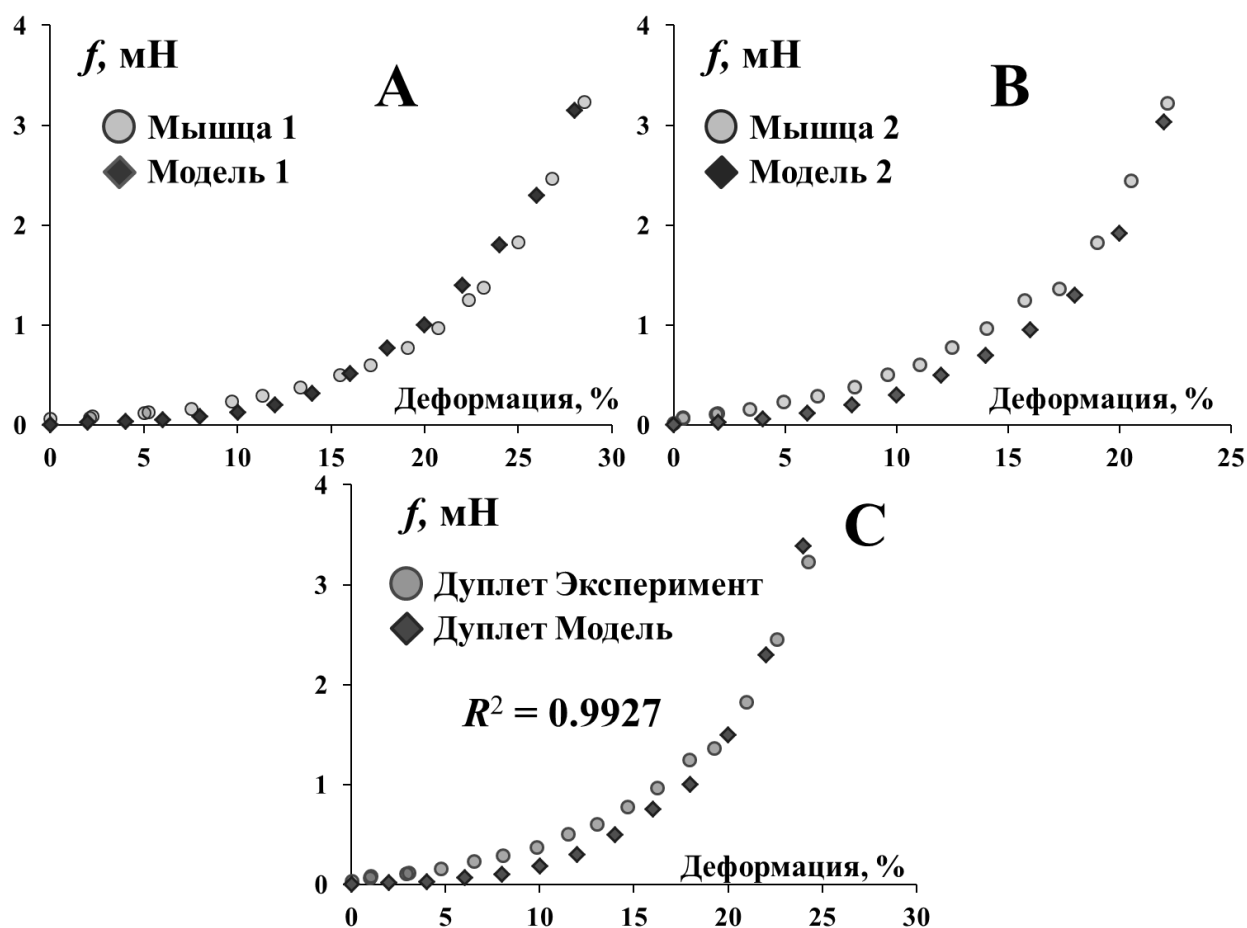


Рис. 9. Репрезентативный пример сопоставления зависимостей «сила – деформация» элементов экспериментального дуплета в изоляции (А и В) и математической модели одного блока, а также самого дуплета и его математического аналога (С). По оси ординат – сила в мН, по оси абсцисс – деформация в %.

Таким образом, показано, что разработанная простейшая математическая модель вязкоупругих свойств неоднородной миокардиальной системы адекватно имитирует свойства как изолированных препаратов миокарда, так препаратов, объединенных в последовательный мышечный дуплет. В численных экспериментах выявлен ряд новых феноменов, которые могут иметь место в реальном миокарде при взаимодействии сегментов стенки желудочка. Это позволяет применить наш модельный подход для дальнейшего расширенного изучения влияния неоднородности на результирующий механический отклик препаратов миокарда в пассивном состоянии.

Простейшая модель неоднородной системы была разработана для описания распределенной неоднородной системы, состоящей из произвольного числа последовательно соединенных блоков, как модели вязкоупругих свойств функционального волокна миокарда. Уже для модели из трех блоков практически невозможно разрешить систему уравнений без точного подбора начального приближения. Это делает данный подход малопригодным для описания систем из большого числа структурных блоков. Поэтому для решения динамической задачи был разработан алгоритм линеаризации уравнений модели, использующий простейшую разностную схему. Для изучения особенностей влияния неоднородности вязкоупругих характеристик на глобальный отклик протяженного мышечного волокна разработана система из 5 последовательно соединенных блоков (рис. 10).

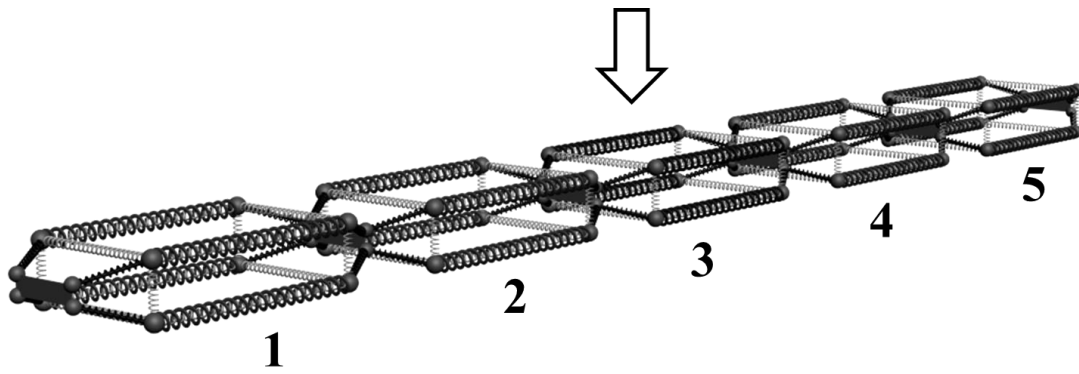


Рис. 10. Схема модели неоднородной системы, составленной из 5 блоков. Неоднородность вводится по блоку, отмеченному стрелкой.

При анализе данных, полученных на разработанной модели, установлено, что локальная геометрическая неоднородность оказывает существенное влияние на глобальные характеристики вязкоупругости всей системы. Кроме того, геометрическую или механическую локальную неоднородность в модели можно компенсировать введением неоднородности по механическим или геометрическим параметрам структурных блоков модели соответственно, как это было показано в модели дуплета. После компенсации механический отклик всей модели практически не отличается от отклика модели до введения неоднородности (достоверность аппроксимации составляет более 99.9%). Этот факт подтверждает состоятельность разработанного алгоритма (рис. 11).

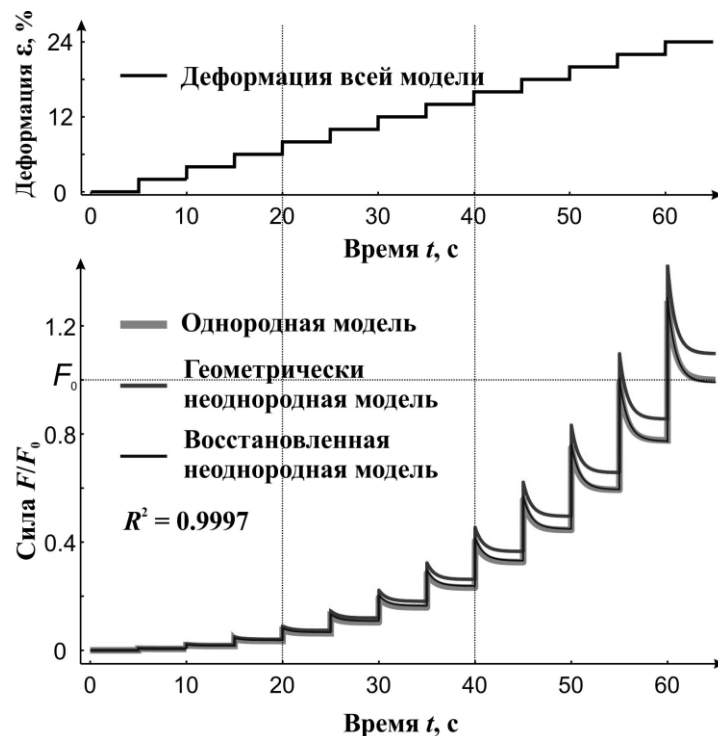


Рис. 11. Кривые релаксации напряжения (внизу) в модели неоднородной системы из 5 блоков при ступенчатом растяжении (вверху) с постоянным инкрементом 2% от начальной длины всей модели. Однородная модель – серая кривая; геометрически неоднородная модель – темная кривая; модель со скомпенсированной неоднородностью – темная тонкая кривая.

Анализ динамических характеристик вязкоупругости неоднородного миокарда. В биомеханических экспериментах, проведенных согласно принятой методике, впервые было показано, что при удалении ионов кальция из исследуемого препарата и раствора происходит снижение амплитуды и площади петли вязкоупругого гистерезиса на ~30%. Причем этот эффект имеет статистическую значимость во всем диапазоне рассматриваемых частот (рис. 12 А).

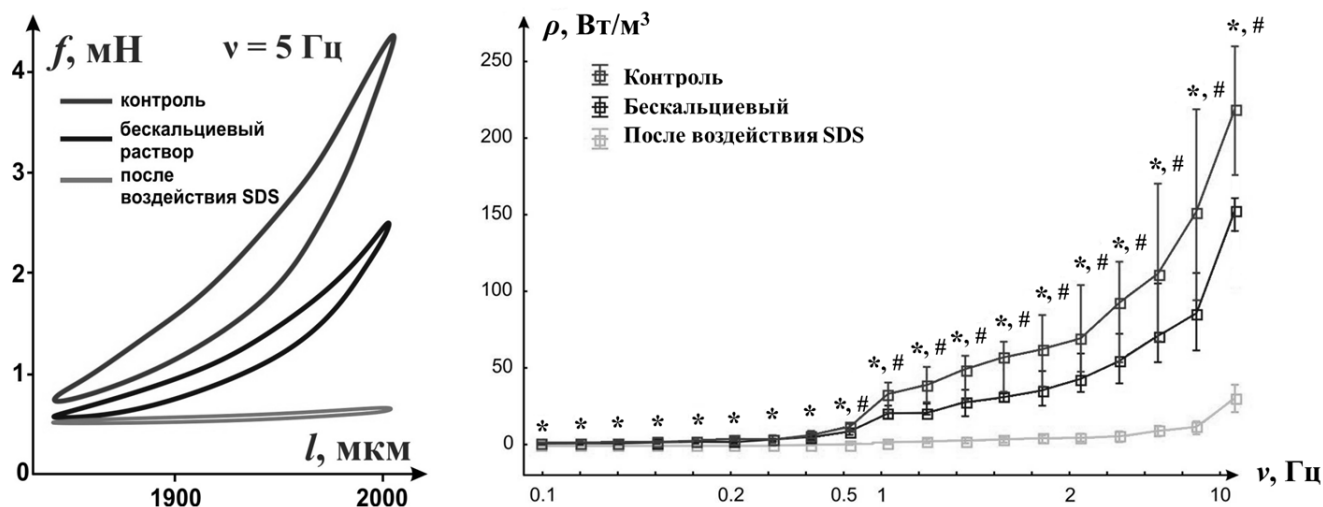


Рис. 12.(А) Репрезентативный пример петли вязкоупругого гистерезиса папиллярной мышцы крысы, подвергнутой пилообразной деформации с периодом 0.2 сек в различных растворах. Верхняя – отражает вязкоупругий гистерезис в контрольном физиологическом растворе, средняя – в бескальциевом, нижняя – после воздействия SDS на препарат. По оси ординат – сила в мН. По оси абсцисс – длина в мкм. (В) Частотная зависимость диссипации удельной механической энергии в единицу времени («удельная мощность») для серии циклов «растяжение – сжатие» папиллярной мышцы крысы в пассивном состоянии. Статистически значимые различия между испытаниями, проведенными в контрольном и бескальциевом растворах, отмечены символом #. Статистически значимые различия между испытаниями, проведенными в контрольном растворе и после воздействия SDS, отмечены символом *. По оси ординат – «удельная мощность» в Вт/м³. По оси абсцисс – частота в Гц.

Кроме того, нами впервые был экспериментально оценен вклад основных структурных компонентов миокардиальной ткани – соединительно-тканного каркаса и кардиомиоцитов в характеристики вязкоупругого гистерезиса. Несмотря на то, что жесткость коллагеновых волокон на 2 порядка выше жесткости миоцитов (Linke 1994), было установлено, что удаление клеточных элементов приводит к существенному снижению (~90%) упругой силы, развиваемой препаратом, и вязкости препарата. Вероятно, это обусловлено выключением напряжения, «распирающего» соединительнотканый каркас. Этот эффект является статистически значимым во всем рассмотренном диапазоне частот растяжения-сжатия препарата (рис. 12 В).

Было проведено также сравнение петель вязкоупругого гистерезиса для каждого из экспериментальных растворов разного состава. Неожиданным результатом стало отсутствие статистически значимого изменения площади и амплитуды характеристик вязкоупругого гистерезиса в зависимости от частоты растяжения-сжатия препарата в каждой из рассмотренных экспериментальных групп (рис. 13) в пределах физиологического диапазона частот деформации. Данный эффект выражается в линейной зависимости энергии, рассеиваемой в единицу времени, от частоты повторения циклов. Вероятно, это можно объяснить тем, что изменения реологии препарата (вязкости и жесткости), а также размеров внутренних биологических структур (например, пор, через которые протекает межклеточная жидкость) не превышают некоего предела, определяемого внешними условиями (в данном случае, раствором, в который погружен препарат).

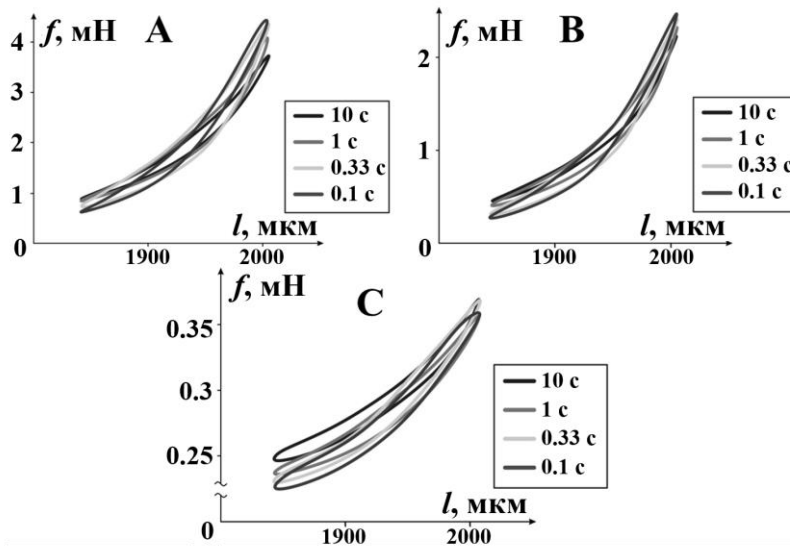


Рис. 13. Репрезентативный пример эволюции петли вязкоупругого гистерезиса папиллярной мышцы крысы, подвергнутой пилообразной деформации с постоянной амплитудой в контрольном растворе (А), в бескальциевом растворе (В), после воздействия SDS (С). По оси ординат – сила в мН. По оси абсцисс – длина в мкм.

Известно, что в стенке сердца миокардиальные волокна состоят из цепочек пластин, образованных кардиомиоцитами, соединенных последовательно через щелевые контакты (*gap junction*) или нексусы и параллельно через боковые контакты – десмосомы (*desmosomes*). В свою очередь волокна, соединенные параллельно, объединяются в пучки, образующие сегменты стенки желудочка. Поэтому дальнейшее развитие представленного подхода предполагает разработку пространственной модели, учитывающей не только продольные, но и поперечные деформации. Это позволит исследовать влияние локальных дефектов биологических тканей на результирующие механические характеристики лоскута ткани. В соответствии с указанными требованиями была разработана трехмерная модель, состоящая из четырех базовых блоков, которые можно интерпретировать либо как имитацию группы кардиомиоцитов, либо как самостоятельную морфофункциональную единицу. Каждый из блоков соединен с соседними через упругие элементы, которые можно интерпретировать либо как имитацию эндомизальных волокон, либо как перимизальные волокна (**рис. 14**). Даже при одноосных испытаниях эта конструкция испытывает как продольные, так и поперечные деформации.

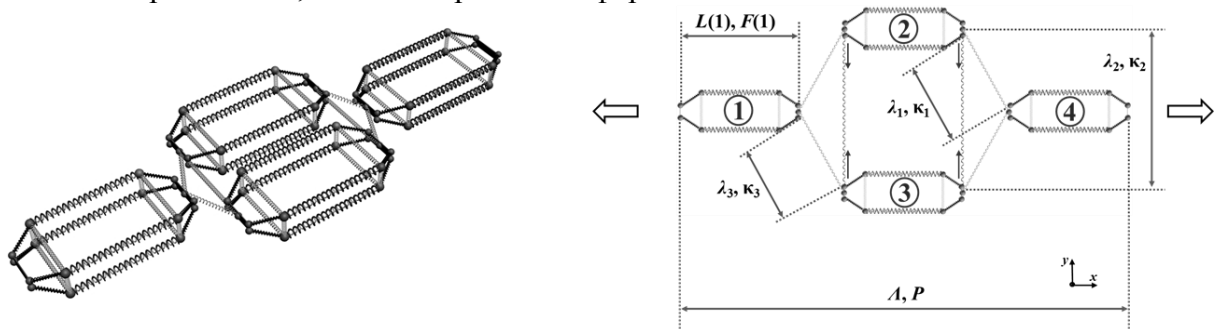


Рис. 14. Трехмерное графическое представление простейшей модели миокардиальной пластины. Горизонтальными стрелками указано направление глобальной деформации модели. Вертикальными стрелками указано относительное направление смещения блоков модели. $L(i)$ – текущая полная длина i -ого блока, $F(i)$ – сила, развиваемая i -ым блоком, L – полная длина всей модели, P – сила, развиваемая всей моделью, λ_m – текущая длина m -ой связки, κ_m – коэффициент жесткости m -ой связки. $i = \overline{1;3}$, $m = \overline{1;3}$.

При анализе вклада локальной неоднородности в результирующий механический отклик на втором этапе математического моделирования был получен ряд кривых зависимости «сила – деформация» как для отдельных блоков, так и для связующих упругих элементов модели, составленной из неоднородных блоков. Для этого в модель была введена неоднородность по механическим характеристикам, а именно: значения коэффициентов жесткости соответствующих структурных элементов центральных блоков были уменьшены на 10% по сравнению с исходными данными. Полученные данные были сопоставлены с характеристиками связи «сила – деформация» модели, составленной из однородных блоков. Показано, что введение неоднородности приводит к «смягчению», которое проявляется в смещении связи «сила – деформация» вниз по сравнению с однородной моделью. При этом падение величины силы составило 7% по сравнению с исходной «однородной» моделью (рис. 15).

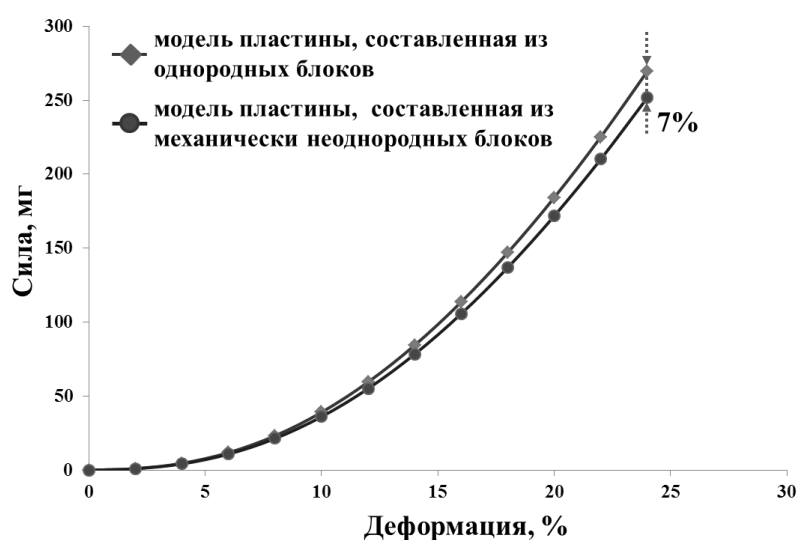


Рис. 15. Сравнение кривых «сила – деформация» для модели миокардиальной пластины, составленной из однородных блоков, и модели, составленной из механически неоднородных блоков. Точками обозначен конкретный отклик модели, на основании которого построены аппроксимирующие линии.

Введение неоднородности только по «механическим» показателям центральных блоков модели приводит к нелинейному изменению отклика на деформацию каждого из составных элементов модели. Так, при максимальной деформации всей модели сила, развиваемая в центральных блоках, упала на ~6% по сравнению с исходной, в крайних – на ~6.5%. Кроме того, было зафиксировано падение силы на ~5%, развиваемой в связующих упругих элементах. Стоит особо отметить, что для всех элементов, входящих в состав модели (блоки и «связки») уменьшился диапазон испытываемых деформаций. Таким образом, неоднородное изменение жесткости всей системы привело к тому, что поменялись не только результирующий отклик в ответ на деформацию, но также и жесткость каждой из составляющих системы. Это подтверждает наше предположение о практической значимости использования структурных моделей ткани, т.к. данный подход предоставляет больше степеней свободы для детального изучения вклада различных феноменов (в том числе, патологий) в ремоделирование миокарда. Для проверки разработанной модели и ее возможной практической значимости при исследовании неоднородных вязкоупругих характеристик миокарда в различных реальных состояниях были проведены численные эксперименты, в которых имитируются свойства постинфарктного и патологически гипертрофированного миокарда. На первом этапе верификации модели миокардиальной пластины

установили набор входных параметров блоков и связующих упругих элементов модели. Они получены при анализе экспериментальных данных об эволюции механики и структуры постинфарктного рубца крысы (Fomovsky 2010). Известно, что рубец представляет собой фиброзную ткань, упругое поведение которой можно имитировать механикой связующих упругих элементов в рамках математической модели. Для этого в качестве модели нормального миокарда была взята «квазиоднородная» модель (входные параметры блоков и связок отличались друг от друга в пределах 5%) с учетом изотропии свойств каждого блока вдоль оси y и z . Параметры представлены в таблицах 1 и 2 (нумерация блоков и связок совпадает с аналогичной на **рис. 14**).

Таблица 1. Значения входных параметров блоков модели, имитирующей нормальный миокард.

	Блок 1	Блок 2	Блок 3	Блок 4
$k_1, \text{N/m}$	2	2.05	2	1.99
$k_2, \text{N/m}$	5.2	5	5.1	5
$k_3, \text{N/m}$	1	1	1	1
$L_0, \text{y.e.}$	1	1.03	1.02	0.99
$l_{20}, \text{y.e.}$	0.98	0.98	0.99	0.975
$l_{30}, \text{y.e.}$	0.3	0.3	0.3	0.3
$h_3, \text{y.e.}$	0.08	0.08	0.08	0.08

Таблица 2. Значения входных параметров связующих упругих элементов модели, имитирующей нормальный миокард.

	Связка 1	Связка 2	Связка 3
$\kappa, \text{N/m}$	8	8	8
$\lambda_0, \text{y.e.}$	1	1	1

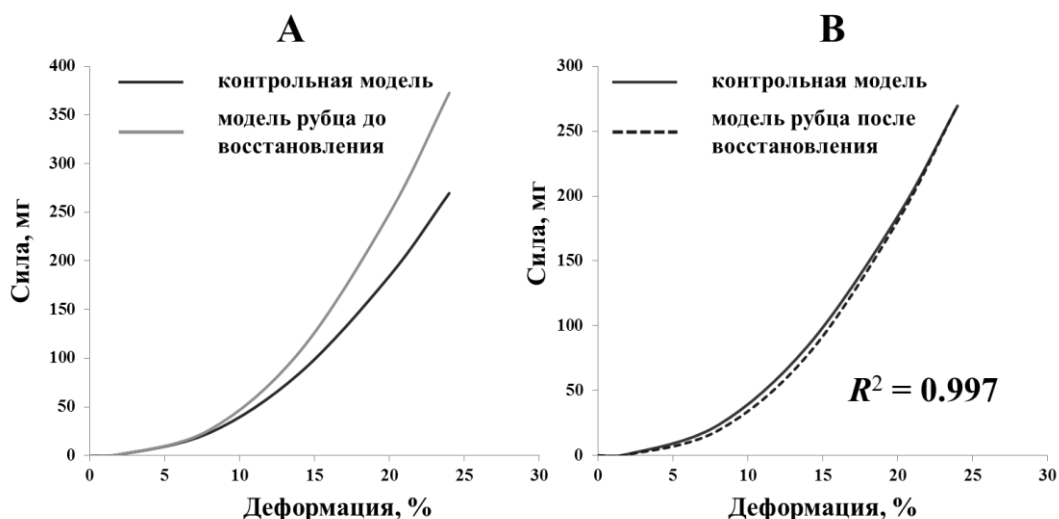


Рис. 16. Пример механического отклика модели миокардиальной пластины, имитирующей свойства постинфарктного рубца, в ответ на продольную деформацию до корректировки параметров (А) и после корректировки параметров (В).

После этого параметры жесткости связующих упругих элементов были увеличены в 4 раза (**рис. 16 А**). Соответственно, изменился механический отклик модель в ответ на деформацию (в сторону увеличения). Поскольку из литературных данных известна эволюция жесткости рубца, то для моделирования состояния, аналогичного состоянию рубца при восстановлении насосной функции сердца, необходимо учесть компенсацию локальных изменений в жесткости форменных элементов (блоков) ткани, окружающей рубец (Fomovsky 2010). При этом они также подвергаются ремоделированию, так что в системе, состоящей из фиброзной и мышечной ткани, вклад свойств рубца минимизируется. Таким образом, можно предположить, что при наличии рубца, окруженного ремоделированной тканью, компенсация неоднородности вязкоупругих свойств возможна по механизму, аналогичному описанному для последовательного мышечного дуплета. Для восстановления изначальной механической характеристики «сила – деформация» была выполнена коррекция структурных параметров блоков модели. Отметим, что добиться почти полного восстановления удалось за счет лишь уменьшения параметров жесткости каждого из блоков в пределах 30% от аналогичных параметров «квазиоднородной» модели (**рис. 16 В**). Причем, значения коэффициентов жесткости были изменены для всех структурных элементов каждого из блоков (что можно интерпретировать как масштабное ремоделирование миокарда в областях, непосредственно примыкающих к локализации рубца). Важно понимать, что возникающая необходимость уменьшения жесткости дополнительно свидетельствует об адекватном описании вязкоупругих свойств миокарда (Sun 2002). Кроме того, разброс значений параметров составил более 8%, что говорит о возросшей степени неоднородности упругих характеристик модели, что наблюдается в реальном постинфарктном миокарде.

На втором этапе верификации модели миокардиальной пластины был выполнен поиск набора входных параметров блоков и связующих упругих элементов модели для качественной интерпретации упругого поведения патологически гипертрофированного миокарда. Известно, что медианные значения силы, развиваемой препаратами папиллярных мышц правого желудочка патологически гипертрофированных сердец крыс в ответ на продольную деформацию, превышают на 30% таковые в контрольной группе (Smoluk 2015). Для контроля была выбрана «квазиоднородная» модель. Далее были найдены такие наборы параметров, которые позволили увеличить механический отклик модели в ответ на деформацию на 30%. Данные численных экспериментов показали, что требуемого уровня упругой силы можно добиться увеличением продольных размеров блоков всего на 4%, не затрагивая прочих параметров модели (**рис. 17 А**). Такого же результата можно добиться, если существенно увеличить значения параметров жесткости для каждого из блоков в исходной модели (**рис. 17 В**). При этом диапазон изменений указанных величин превышает 30% по отношению к начальному значению.

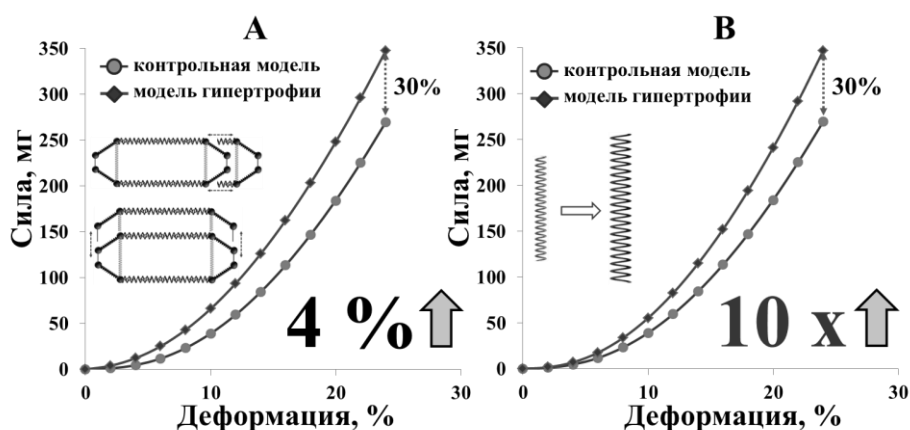


Рис. 17. Пример механического отклика модели миокардиальной пластины, имитирующей свойства миокарда при патологической гипертрофии, в ответ на продольную деформацию при увеличении только размеров блоков (А) и при увеличении только параметров жесткости блоков (В). Точками обозначен конкретный отклик модели, на основании которого построены аппроксимирующие линии.

Это говорит о том, что изменение геометрических параметров оказывает существенно большее влияние на результирующий механический отклик неоднородной модели, чем относительные изменения в значениях коэффициентов жесткости. Соответственно, комбинируя вариацию по геометрическим параметрам и вариацию по параметрам жесткости, можно добиться удовлетворительного соответствия экспериментальным данным. Данный результат можно интерпретировать следующим образом: при ремоделировании миокарда в результате гипертрофии характеристики вязкоупругости самой ткани (как биоматериала), претерпевают незначительные изменения, в то время как геометрические размеры морфофункциональных единиц увеличиваются, что соответствует экспериментальным данным.

На последнем этапе проведена верификация модели миокардиальной пластины по экспериментальным данным. Впервые получены данные об эволюции петли вязкоупругого гистерезиса изолированной папиллярной мышцы крыс в зависимости от частоты пилообразной продольной деформации с постоянной амплитудой. Кроме того, были определены наборы параметров модели, воспроизводящих вязкоупругое поведение реального образца в контрольном состоянии, в «бескальциевом» состоянии и в децеллюляризованном состоянии (рис. 18).

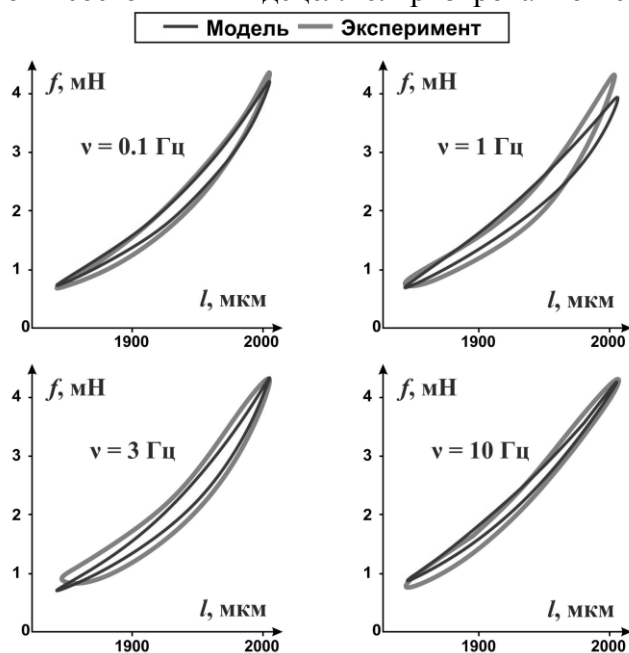


Рис. 18. Пример сопоставления экспериментальных кривых вязкоупругого гистерезиса папиллярной мышцы правого желудочка и результатов математического моделирования. Препарат принадлежал контрольной группе, модель составлена из однородных блоков.

Далее было проведено сопоставление данных численного моделирования и натурального эксперимента по характеристикам вязкоупругого гистерезиса препарата миокарда в различных внутренних состояниях. На рис. 19 представлены результаты сопоставления кривых гистерезиса для случая пилообразной деформации с частотой 5 Гц (характерная частота сердцебиений крысы). Прослеживается четкая динамика уменьшения всех параметров жесткости и вязкости блоков модели, имитирующей поведение сначала в «бескальциевом» состоянии и, затем, в децеллюляризованном состоянии (таблица 3). Причем добиться хорошего совпадения в последнем случае удастся только благодаря значительному (более 50%) снижению значений коэффициентов жесткости и вязкости, что согласуется с данными, полученными в данной работе, о малом вкладе соединительно-тканного каркаса в развитие вязкоупругого отклика при отсутствии кардиомиоцитов. В модели это объясняется тем, что включение в отклик соединительных упругих элементов, имитирующих вклад коллагенового каркаса, происходит лишь для деформаций значительно больших, чем рассматриваемые согласно экспериментальному протоколу.

Таблица 3. Значения входных параметров жесткости и вязкости каждого из блоков модели, имитирующей вязкоупругий гистерезис препарата миокарда в различных состояниях на частоте пилообразной деформации 5 Гц.

	Контрольное состояние	Бескальциевое состояние	Децеллюляризованное состояние
k_1 , Н/м	5.12	5.07	1.21
k_2 , Н/м	8.24	5.19	0.01
k_3 , Н/м	1.04	1.02	0.62
η , Н·с	120	80	8

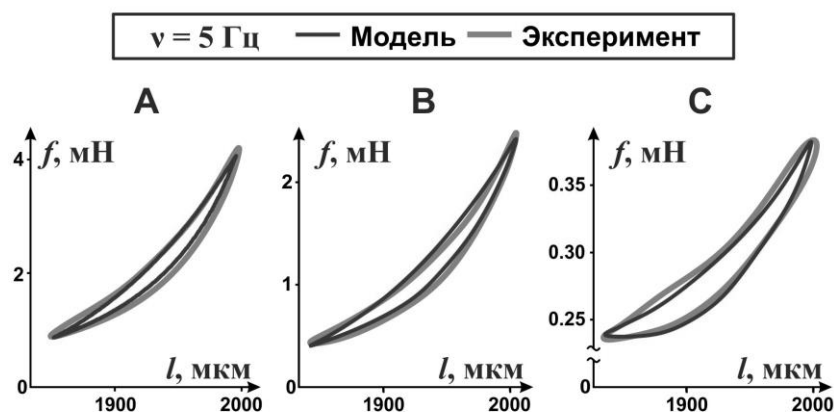


Рис. 19. Пример сопоставления экспериментальных кривых вязкоупругого гистерезиса папиллярной мышцы правого желудочка и результатов математического моделирования для контрольного препарата (А), бескальциевого препарата (В), децеллюляризованного препарата (С). Разброс значений силы существенно различается для каждой из групп.

В результате, для всех трех групп препаратов было получено хорошее совпадение, что в совокупности с данными, полученными в предыдущих разделах, говорит о пригодности модели для качественного и количественного описания статических и динамических вязкоупругих характеристик лоскута ткани миокарда в нормальном и патологическом состояниях.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В работе исследованы статические механические характеристики экспериментально разработанной модели неоднородного миокарда стенки желудочка в виде последовательного мышечного дуплета папиллярных мышц правого желудочка сердец крыс в пассивном состоянии. Динамические характеристики неоднородных мышц исследованы на примере петли вязкоупругого гистерезиса. Разработаны простейшие трехмерные математические модели неоднородного последовательного дуплета, протяженного неоднородного мышечного волокна и миокардиальной пластины. Показано, что модели адекватно имитируют вязкоупругое поведение реальных препаратов в эксперименте и воспроизводят характеристики вязкоупругих свойств миокарда во всем физиологическом диапазоне деформаций без корректировки их коэффициентов в соответствии с величиной деформации.

В экспериментах на последовательном мышечном дуплете показано, что для одной из составляющей дуплета всегда расширяется диапазон испытываемых деформаций по сравнению с ее изолированным состоянием. Кроме того, показано, что дуплет механически представляет собой объект, упругий отклик которого на деформацию описывается некоторым неаддитивным преобразованием откликов элементов, составляющих дуплет.

Полученные экспериментальные результаты были верифицированы на разработанной математической модели, имитирующей вязкоупругое поведение последовательного мышечного дуплета в пассивном состоянии. Для модели протокол численных испытаний соответствовал

экспериментальным протоколам. Показано хорошее соответствие данных эксперимента и модели. Математическая модель позволила установить эффект компенсации одного типа неоднородности, механического или геометрического, другим. Кроме того, аналогичные результаты получены при обобщенном представлении модели в виде протяженного мышечного волокна. Полученный результат дает основания предполагать существование неизвестных механизмов ремоделирования миокарда в ходе адаптации к изменению нагрузки. Известно, что изменение пассивных свойств миокардиальной ткани закономерно оказывает влияние на его сократимость. Таким образом, обнаруженная в ходе испытаний на математической модели взаимная компенсация разных типов неоднородности, очевидно, участвует в поддержании уровня сократимости как нормального, так и патологически измененного миокарда.

Принципы, заложенные при построении простейших экспериментальной и математической моделей неоднородной системы, присущи не только миокарду. Поэтому эффект расширения диапазона рабочих деформаций, неаддитивность вкладов упругих сил в результирующий отклик дуплета, а также эффект компенсации различных типов неоднородности необходимо учитывать как при разработке модели целого сердца, так и при создании искусственных тканей.

Для исследования динамических свойств проведены реологические испытания изолированных препаратов миокарда крыс в трех различных условиях. В рамках сравнительного статистического анализа полученные данные разделены на три экспериментальные группы: изолированные папиллярные мышцы правого желудочка крыс помещали в физиологический раствор (контрольная группа), затем те же препараты – в «бескальциевый» раствор с добавлением кофеина и EGTA («бескальциевая» группа) и обрабатывали 1% раствором SDS (группа децеллюляризации). В каждой из экспериментальных групп препараты подвергались пилообразной деформации заданной амплитуды в диапазоне частот от 0.1 Гц до 10 Гц, и получены значения площади и амплитуды вязкоупругого гистерезиса в каждом испытании. Показано, что в каждой из трех экспериментальных групп не наблюдается статистически значимого изменения характеристик вязкоупругого гистерезиса (площади и амплитуды) в зависимости от частоты растяжения-сжатия препарата. Можно предположить, что значения реологических характеристик отдельного препарата, а также отклонения в геометрии его внутренних биологических структур находятся в особом оптимальном состоянии, которое определяется условиями постановки эксперимента (например, раствором, в который погружен препарат). Кроме того, для каждой экспериментальной группы обнаружено последовательное снижение амплитуды и площади петли вязкоупругого гистерезиса, статистически значимое для всего рассматриваемого диапазона частот: на ~30% для «бескальциевого» раствора и на ~90% для препарата после воздействия SDS по сравнению с контрольной группой.

В настоящее время в качестве альтернативы волоконному строению предложена теория ламинарного строения миокарда, которая с появлением данных магнитно-резонансной томографии становится все более популярной (Anderson 2014). Подобная структурная организация легко объясняет данные о существенном изменении толщины стенки желудочка в ходе сердечного цикла. Однако при введении понятия о плоскостях сдвига, она неизбежно сталкивается с наличием сдвиговых деформаций. По этой причине, на основе данных об изолированных препаратах миокарда, нами разработана простейшая модель плоского сегмента миокарда, состоящая из четырех неоднородных (механически и геометрически) блоков. Такая структура имитирует поведение морфофункциональной единицы миокарда в пассивном состоянии – миокардиальной пластины. При этом в модели учтено разделение вкладов элементов, имитирующих кардиомиоциты, и элементов, имитирующих перимизиальные волокна. Численные эксперименты на модели миокардиальной пластины проведены по схеме, аналогичной экспериментальному протоколу. Было показано, что при снижении жесткости на ~30% элементов модели, имитирующих жесткость кардиомиоцитов, модель адекватно воспроизводит вязкоупругое поведение мышечных препаратов в «бескальциевом» растворе. Снижение жесткости и вязкости элементов модели на ~90% (эквивалентно удалению кардиомиоцитов из препарата) адекватно

описывает вязкоупругое поведение препаратов после децеллюляризации. Примечательно, что при сравнительном анализе поведения модели на различных частотах в рамках имитации каждой из экспериментальных групп не было обнаружено корреляции в изменении значений параметров жесткости – случайная вариация составила не более 10% от начальных величин. Однако значение параметров вязкости приходилось последовательно уменьшать при увеличении частоты пилообразной деформации. Известно, что вязкость находится в обратной зависимости от скорости протекания жидкости через поры образца. Поэтому при увеличении частоты деформации увеличивается скорость перетекания интерстициальной жидкости между структурами ткани. Сама мышечная ткань представляет собой не абсолютно проницаемую структуру, а, скорее, губчатый материал, в котором существуют множественные «слепые» зоны. Наличие подобных зон способствует выталкиванию жидкости из них, т.е. увеличению потока жидкости через поры, а значит и скорости ее протекания. В итоге, для всех рассмотренных режимов математическая модель миокардиальной мышечной пластины показала хорошее соответствие с экспериментальными данными.

Подытоживая полученные результаты, мы считаем, что неоднородность миокарда на уровне самой ткани (без учета сократительной функции) определяет ее оптимальную структуру, которая необходима для реализации основной функции сердца – сокращения. Основываясь на данных о важной роли структурной организации морфофункциональных единиц (например, миокардиальных пластин), модели биологических тканей, построенные в соответствии с принципами ламинарного строения, позволят не только получить информацию о вкладе неоднородности механических свойств, но и лягут в основу построения моделей целого сердца и создания искусственных тканей с заданными нелинейными свойствами.

ВЫВОДЫ

1. Экспериментально и численно установлены вклады структурной и функциональной неоднородности вязкоупругих свойств сегментов миокарда в его результирующие характеристики. При взаимодействии неоднородных препаратов миокарда здорового сердца крыс в последовательном дуплете формируется система с новыми характеристиками вязкоупругости, механический отклик которой не является средней величиной от откликов элементов дуплета в изоляции.

2. Разработаны математические модели простейшей геометрически и механически неоднородной системы, а также распределенной модели неоднородного мышечного волокна. В численных экспериментах установлено, что структурная неоднородность может быть скомпенсирована функциональной и наоборот.

3. Предложена базовая пространственная математическая модель миокардиальной пластины, адекватно имитирующая одновременно функциональные и морфологические свойства реального образца миокардиальной ткани в пассивном состоянии во всем физиологическом диапазоне деформаций без коррекции коэффициентов параметров. Для этого в модели имитированы поперечные связи между блоками для описания пространственной структуры образца миокарда, а также – свойства основных морфологических структур миокарда: соединительнотканного каркаса и кардиомиоцитов.

4. Экспериментально получены характеристики вязкоупругого гистерезиса изолированных препаратов миокарда здорового сердца крыс:

- показано, что отсутствует существенное изменение формы и площади петли гистерезиса в физиологическом диапазоне частот;
- проведена оценка вклада основных структурных компонентов миокардиальной ткани в характеристики вязкоупругого гистерезиса: установлено, что удаление кальция снижает амплитуду упругой силы на ~30%, а удаление кардиомиоцитов – на ~90%.

5. Базовая модель миокардиальной пластины проверена на адекватность по экспериментальным данным вязкоупругого гистерезиса и по данным о патологических состояниях миокарда. Показано, что структурная и функциональная неоднородность по-разному определяют

глобальный механический отклик модели. А именно, изменение геометрических параметров оказывает существенно большее влияние на результирующий механический отклик модели по сравнению с относительными изменениями в значениях коэффициентов жесткости упругих элементов.

Список работ, опубликованных по теме диссертации

Статьи в журналах, рекомендованных ВАК:

1. Смолюк Л.Т., **Смолюк А.Т.**, Проценко Ю.Л. Исследование вязкоупругих свойств живых тканей // Вестник Уральской Медицинской Академической Науки. 2012. Т.40. №3. С. 91-92.
2. Смолюк Л.Т., **Смолюк А.Т.**, Проценко Ю.Л. Новый подход к исследованию связи трехмерной структуры и механических свойств биологических тканей // Биофизика. 2012. Т.57. №5. С. 848-851.
3. **Смолюк А.Т.**, Смолюк Л.Т., Проценко Ю.Л. Релаксация напряжения в неоднородной миокардиальной ткани. Численные эксперименты на 3D модели // Биофизика. 2012. Т.57. №6. С. 1029-1033.
4. **Smoluk A.T.**, Smoluk L.T., Protsenko Y.L. Heterogeneity of viscoelastic properties of myocardial muscle fiber. Mathematical model // Journal of Biomedical Science and Engineering (JBiSE). 2014. V. 7. P. 397-404.
5. Смолюк Л.Т., **Смолюк А.Т.**, Проценко Ю.Л. Количественная оценка структур соединительнотканного каркаса при ремоделировании миокарда. // Биофизика. 2014. V. 59(5). P. 995-998.
6. Кузнецов Д.А., **Смолюк А.Т.**, Лисин Р.В., Смолюк Л.Т. Гендерные особенности морфологии миокарда крыс при легочно-сердечной недостаточности // Вестник Уральской Медицинской Академической Науки. 2014. Т.49. №3. С. 115-117.
7. Лисин Р.В., Смолюк Л.Т., **Смолюк А.Т.**, Балакин А.А. Индекс грузозависимого расслабления при сердечной недостаточности крыс // Вестник Уральской Медицинской Академической Науки. 2014. Т.49. №3. С. 120-122.
8. Balakin, A. , Lisin, R. , **Smoluk, A.** and Protsenko, Y. Alternative Approach for Studying Contractility of the Isolated Muscle Preparations in Real-Time Mode // Journal of Biomedical Science and Engineering. 2015. V. 8, P. 643-652.
9. **A.Smoluk**, L.Smoluk, R.Lisin, Y.Protsenko. Experimental study and modelling the evolution of viscoelastic hysteresis loop at different frequencies in myocardial tissue // Acta of Bioengineering and Biomechanics. 2017. V.3.

Тезисы докладов на конференциях:

1. Lisin R.V., **Smoluk A.T.**, Smoluk L.T., Protsenko Y.L. Viscoelastic properties of papillary muscle under monochrotaline induced pressure overload // Materials of International Symposium «Biological Motility: Fundamental and Applied Science». Pushchino. 2012. P. 116-118.
2. **Smoluk A.T.**, Smoluk L.T., Protsenko Y.L. Stress relaxation of heterogeneous myocardial tissue. Numerical experiments with 3D model // Materials of International Symposium «Biological Motility: Fundamental and Applied Science». Pushchino. 2012. P. 198-201.
3. Smoluk L.T., **Smoluk A.T.**, Protsenko Y.L. Novel approach to studying relationship of 3D structure and mechanical properties of biological tissue // Materials of International Symposium «Biological Motility: Fundamental and Applied Science». Pushchino. 2012. P. 201-203.
4. Смолюк Л.Т., Кобелев А.В., **Смолюк А.Т.**, Лисин Р.В., Проценко Ю.Л. Структурно-функциональные характеристики миокарда в норме и при патологии. Современные представления // Сборник статей IV международной научно-практической конференции «Высокие технологии, фундаментальные и прикладные исследования в физиологии, медицине, фармакологии». Санкт-Петербург. 2012. Т. 1. С. 60-62.

5. Смолюк Л.Т., **Смолюк А.Т.**, Лисин Р.В., Проценко Ю.Л. Вязкоупругие характеристики миокарда крыс при физиологической и патологической гипертрофии // Сборник статей IV международной научно-практической конференции «Высокие технологии, фундаментальные и прикладные исследования в физиологии, медицине, фармакологии». Санкт-Петербург. 2012. Т. 1. С. 62-64.
6. Балакин А.А., Лисин Р.В., Проценко Ю.Л., **Смолюк А.Т.**, Смолюк Л.Т. К вопросу о вязкоупругости неоднородного миокарда // Тезисы докладов VIII Всероссийской школы-семинара "Математическое моделирование и биомеханика в современном университете". Дивноморское. 2013. С. 15.
7. Smoluk L.T., Mukhlynina E.A., **Smoluk A.T.**, Markhasin V.S., Markel A.L., Protsenko Y.L. Morphological structure of aorta and pulmonary artery wall of ISIAH rats // Materials of International Symposium «Biological Motility: New facts and hypotheses». Pushchino. 2014. P. 275-278.
8. Smoluk L.T., **Smoluk A.T.**, Protsenko Y.L. Quantity analysis of connective tissue matrix structure during myocardial remodeling // Materials of International Symposium «Biological Motility: New facts and hypotheses». Pushchino. 2014. P. 278-282.
9. Смолюк Л.Т., Семеняк Д.Н., **Смолюк А.Т.**, Проценко Ю.Л. Оценка механической работы миокарда крыс с артериальной гипертензией // Тезисы докладов IX Всероссийской школы-семинара "Математическое моделирование и биомеханика в современном университете". Дивноморское. 2014. С. 111.
10. Смолюк Л.Т., **Смолюк А.Т.**, Проценко Ю.Л. Моделирование вязкоупругого отклика в ответ на деформацию в неоднородном мышечном волокне // Тезисы докладов IX Всероссийской школы-семинара "Математическое моделирование и биомеханика в современном университете". Дивноморское. 2014. С. 112.
11. Смолюк Л.Т., Семеняк Д.Н., **Смолюк А.Т.**, Проценко Ю.Л. Возрастные изменения эффективности механической работы папиллярной мышцы крысы // Тезисы докладов XI Всероссийской конференции «БИОМЕХАНИКА-2014». Пермь. 2014. С. 122.
12. **Смолюк А.Т.**, Смолюк Л.Т., Проценко Ю.Л. Моделирование механического поведения неоднородной вязкоупругой биологической ткани при динамической деформации // Тезисы докладов XI Всероссийской конференции «БИОМЕХАНИКА-2014». Пермь. 2014. С. 123.
13. Leonid Smoluk, **Alexey Smoluk**, Yuri Protsenko. Mechanical response of heterogeneous myocardial tissue to dynamic deformation. Mathematical simulation // Book of Extended Abstracts 21st Congress of the European Society of Biomechanics. Prague. 2015. P. 608.
14. Смолюк Л.Т., **Смолюк А.Т.**, Проценко Ю.Л. Сдвиговые деформации в простейшей модели неоднородной биологической ткани // Материалы XI Всероссийского съезда по фундаментальным проблемам теоретической и прикладной механики. Казань. С. 260.
15. **A.T. Smoluk**, L.T. Smoluk, Y.L. Protsenko. To The Issue About Modelling Of Scaleable Structures Of Viscoelastic Biological Tissues // Materials of International Symposium «Biological Motility». Pushchino. 2016. P. 222-224.