

## МОДЕЛИРОВАНИЕ ДИНАМИКИ ВОЛНОВОГО ТРАНСПОРТА В БИОСИСТЕМАХ

Клочков Б.Н.

Институт прикладной физики РАН

ул. Ульянова, 46, г. Нижний Новгород, 603950, РФ; e-mail: klochkovbn@gmail.com

Поступила в редакцию: 11.07.2021

**Аннотация.** В статье рассмотрены активные волновые процессы изменения просвета сосудов и цилиндрических полых органов. Предложена математическая модель автоволнового транспорта их внутреннего содержимого на основе механохимических взаимодействий. Обсуждены самоорганизационные изменения их формы применительно к лимфатическим и кровеносным сосудам, а также другим объектам живых организмов. Представленная нелинейная математическая модель является достаточно точным приближением, позволяющим описать существование и распространение механохимических перепадных активных волн сокращения и расширения. Данная обобщенная универсальная модель описывает полный цикл сокращения–восстановления сосуда или органа. Предложенный механизм данного активного движения способен осуществлять важную транспортную функцию биологических материалов в органах цилиндрического типа: прокачку и насосные перистальтические эффекты. В рамках данной модели удалось получить понятные наглядные решения и аналитические выражения для скорости распространения автоволны сжатия (восстановления) просвета органа, для ширины её фронта и формы. Полученные с помощью формул их оценки близки экспериментальным данным и наблюдениям в лимфососудах животных. Заметим также, что описанные волны с близкими и сопоставимыми параметрами экспериментально наблюдались на других органах. С точки зрения биофизики это важно для понимания конкретных волновых физиологических процессов.

**Ключевые слова:** математическое моделирование, нелинейные волны, активный транспорт в сосудах и органах.

В ряде работ описаны актуальные направления развития волновых исследований биологических тканей, в том числе и сосудов, с учетом их функциональной и структурной организации. Особенно существенны активные волновые процессы с участием взаимодействующих белков в биологических системах, когда реализуются механические движения за счет биохимических реакций. В стенку различных полых биообъектов (органы, сосуды) могут входить гладкомышечные волокна (миоциты) или немышечные клеточные аналоги, за счет активности которых происходит динамическое изменение формы просвета органа и, как следствие, регуляция объёма, тока биомассы, биожидкости, биогаза [1-7]. В этой стенке возникает дополнительное активное напряжение, зависящее от радиуса органа немонотонно (колоколообразно), тогда статическая характеристика давление–радиус может приобретать падающий участок. Представлена нелинейная модель волновых процессов в биосистемах с учетом такой локальной миогенной регуляции. Механизмы её синхронизации связаны с собственной местной активацией мышечноподобных белковых структур, зависящей от геометрических и механических параметров. В этом случае возможно существование и распространение в органах перепадных автоволн просвета (волн сокращения–расширения) [8-12]. Решения модели призваны описывать и анализировать возможности активной перистальтической прокачки биоматериалов, в частности, эффективность транспорта лимфы и крови. Рассматриваемые волновые механизмы важны для переноса биоматериалов в биосистемах различного уровня функционирования.

Использованы методы математического моделирования биологических сплошных сред. Построена эволюционная нелинейная математическая модель в частных производных активного вязкоупругого цилиндрического (трубчатого) полого органа (рисунок 1). Параметры активного напряжения появляются из-за наличия в стенке слоя или слоёв возбужденных клеток. Рассматриваются достаточно медленные процессы, использовано безинерционное приближение. Полый орган – тонкостенный, материал его стенки – несжимаем. При этом перепад давления  $p$  вдоль органа мал, мала скорость течения биожидкости. Основное уравнение имеет вид:

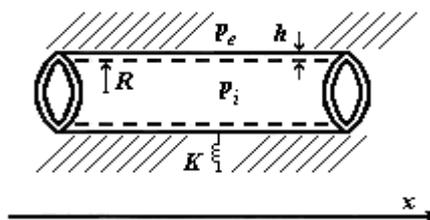


Рисунок 1. Схема цилиндрического полого органа

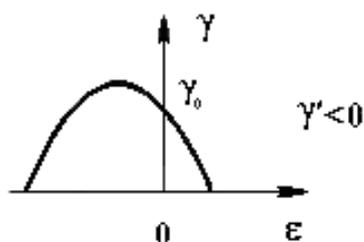


Рисунок 2. Параболическая аппроксимация нелинейной функции активности  $\gamma(\epsilon) = f(\epsilon)$

$$q \frac{\partial \epsilon}{\partial t} + f(\epsilon) - T \frac{\partial^2 \epsilon}{\partial x^2} = 0. \quad (1)$$

Здесь основной переменной является деформация  $\epsilon = (R - R_0)/R_0$ , причем  $R(x, t)$  – текущий внутренний радиус,  $R_0$  – недеформированный радиус. Время релаксации  $q = \mu_t / \mu$ , где  $\mu$  – модуль сдвига материала стенки,  $\mu_t$  – коэффициент вязкости материала стенки. Параметр натяжения органа  $T = T_1 R_0^2 / (2\mu)$ , где  $T_1$  – коэффициент, включающий аддитивно продольное натяжение  $T_0$  и упругий модуль  $\mu$ . Нелинейная функция  $f(\epsilon) = -(A/2)\epsilon + (\beta_2/4\mu)\epsilon^2$ , где безразмерный линейный параметр  $A = (\gamma_1 - 2\mu)/\mu$ , линейный параметр активного напряжения  $\gamma_1$ , нелинейный квадратичный параметр  $\beta_2$  (рис. 2). Ось  $x$  направлена вдоль органа,  $t$  – время. Данная модель может быть усложнена при помощи учета более тонких механизмов взаимодействия белковых структур и их возбуждения, а также дополнительных механических параметров и переменных.

При выводе уравнения (1) использованы дополнительно к обычным напряжениям активные напряжения с соответствующими параметрами и модулями. В частности, добавляется активный модуль  $\gamma_1$ , который может менять знак параметра  $A$  в функции  $f(\epsilon)$ , то есть может менять знак модуля общей упругости. При этом возникает длинноволновая неустойчивость, ограничиваемая нелинейностью  $f(\epsilon)$ , и автоволна. В случае отсутствия активных напряжений  $\gamma_1 = 0$ , уравнение (1) переходит в обычное уравнение для трубки из обычного вязкоупругого материала, не имеющее представленных решений и эффектов. Уравнение (1) специально представлено в таком общем универсальном каноническом виде, чтобы продемонстрировать фундаментальность рассматриваемого волнового транспортного процесса в биососудах и органах. Функция  $f(\epsilon)$  выбрана достаточной для аппроксимации экспериментальных данных и аналитического анализа решений. Эффекты, связанные с влиянием динамики биожидкости внутри органа, в данной модели не рассматриваются. Вся динамика органа определяется только движением его стенки. Наличие жидкости не принципиально, представленная модель справедлива и в случае, когда сосуд или орган заполнен газом или воздухом как, например, в лёгочных сосудах. Заметим, что для более сложной модели дополнительно учитывались гидродинамические уравнения в гидравлическом приближении, и было показано, что постоянство давления внутри сосуда – приемлемое приближение. Характерное гидродинамическое время существенно меньше, чем характерное время релаксации материала стенки, то есть гидродинамика – быстрая, а вязкоупругая релаксация – медленная. Кроме этого, у лимфатических сосудов нет внешнего насоса, трансмуральное давление мало меняется вдоль сосуда [2, 7, 8].

Рассмотрим данную модель активного трубчатого органа на основе нелинейного уравнения в частных производных (1). Исследуем нелинейный режим. Для стационарных волн решение зависит от автомоделльной бегущей переменной, причем уравнение сводится к нелинейному обыкновенному уравнению. В этом случае решения выглядят следующим образом:

$$\delta(y, \tau) = \frac{1}{(1 + D e^z)^2}, \quad z = -\frac{5}{6} A \tau \pm y \sqrt{\frac{A}{6}}, \quad (2)$$

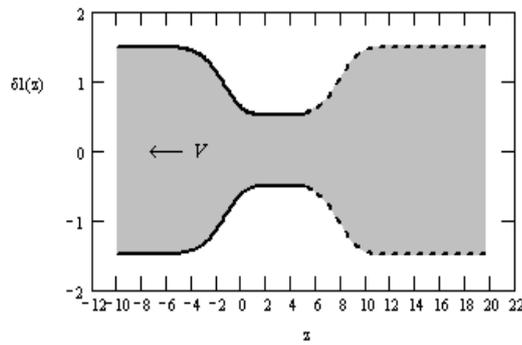
$(A > 0, \text{ волна сокращения}).$

$$\delta(y, \tau) = \frac{1 + 2D e^z}{(1 + D e^z)^2}, \quad z = -\frac{5}{6} A \tau \pm y \sqrt{-\frac{A}{6}}, \quad (3)$$

$(A < 0, \text{ волна восстановления}).$

$$t = \tau 2q, \quad x^2 = y^2 2T, \quad \delta = \epsilon \beta_2 / (2\mu A). \quad (4)$$

Здесь введены безразмерные время  $\tau$ , пространство  $y$  и функция  $\delta(y, \tau)$ , знаки (+) и (–) связаны с направлением движения волны,  $z$  – волновая автомоделльная переменная,  $D$  – постоянная, определяемая условиями задачи. Графически решения представлены на рисунке 3. Для стационарных волн получены аналитические решения в виде перепадов радиуса (просвета) органа. Это связано с автоволновой природой неустойчивости на нелинейной стадии.



**Рисунок 3.** Перепадные автоволны просвета цилиндрического органа в безразмерных переменных: фаза волнового сокращения (прокачки,  $A > 0$ ) – сплошная кривая, фаза волновой релаксации (восстановления,  $A < 0$ ) – пунктирная кривая,  $\delta l(z) = \delta(z) \pm 0,5, D = 2$

Безразмерные скорости автоволн равны  $V = 5(\pm A/6)^{1/2}$ . Выражения для размерной скорости  $V_r$  распространения геометрической автоволны и для размерной характерной ширины  $l_r$  её фронта по пространственной координате  $x$  имеют следующий вид (их произведение не зависит от активности  $A$ ):

$$V_r = \frac{5R_0}{2\theta_1} \sqrt{\frac{|A|}{6}}, \quad l_r = \frac{R_0}{\sqrt{|A|}} \sqrt{\frac{6T_1}{\mu}}, \quad V_r l_r = \frac{5R_0^2}{2\theta}, \quad (5)$$

где  $\theta = \mu_1/T_1$  и  $\theta_1 = \mu_1/\sqrt{\mu T_1}$  – характерные времена пассивной релаксации радиуса.

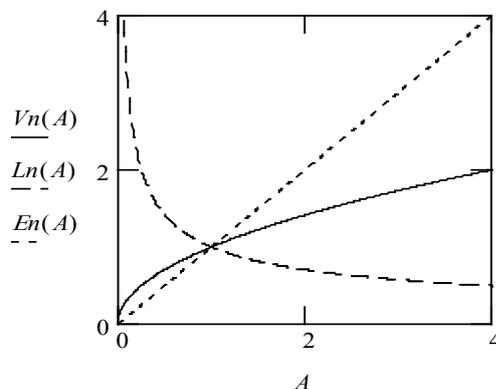
Отсюда следуют выражения для характерной скорости распространения волны  $V_0$  и характерной ширины фронта волны  $l_0$  (при  $|A| \sim 1$ ), которые можно использовать для числовых оценок:

$$V_0 = \frac{5R_0}{\theta_1 2\sqrt{6}}, \quad l_0 = R_0 \sqrt{\frac{6(\mu + T_0)}{\mu}}. \quad (6)$$

Максимальная относительная величина (амплитуда)  $\varepsilon_m$  перепада радиуса  $R$  цилиндрического органа в автоволне определяется формулой:

$$\varepsilon_m = \frac{R_0 - R_1}{R_0} = \frac{2\mu A}{\beta_2}, \quad \varepsilon_0 = \frac{2\mu}{\beta_2}. \quad (7)$$

Здесь  $R_1$  и  $R_0$  – соответственно минимальный и недеформированный радиусы органа в волне. На рисунке 4 представлены функциональные безразмерные зависимости скорости распространения волны  $Vn = V_r/V_0$ , её ширины  $Ln = l_r/l_0$  и амплитуды  $En = \varepsilon_m/\varepsilon_0$  от безразмерной активности  $A$ . Отсюда видно, что скорость волны медленно увеличивается с активностью, а в то же время её ширина медленно уменьшается. Одновременно с этим амплитуда (величина перепада) растёт с активностью быстрее (линейно). Автоволновой режим, близкий к описанному стационарными формулами (2), (3), осуществляется в достаточно длинном органе, когда его длина  $L$  существенно больше характерной ширины фронта волны  $l_r$  ( $L \gg l_r$ ). Нестационарные процессы описываются численно. Найденное решение бегущей стационарной волны в виде перепада просвета органа подтверждается



**Рисунок 4.** Безразмерные скорость (сплошная линия), ширина фронта (штрих) и амплитуда (пунктир) автоволны от активности

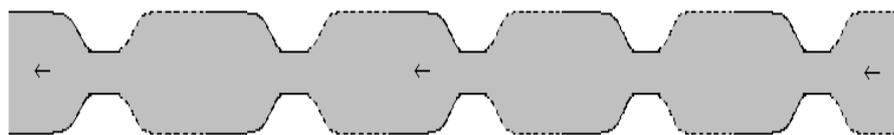


Рисунок 5. Распространение во времени автоволны справа налево

численными расчетами исходных уравнений в частных производных. На рисунке 5 изображено периодическое временное распространение данной автоволны.

При распространении такой автоволны вдоль органа его содержимое выдавливается этой волной (эффект нелинейного транспорта). Подсчитаем производительность  $Q_r$  такого активного насоса, вызванного распространяющейся механохимической автоволной сжатия органа. Она вычисляется при помощи уравнения неразрывности. Тогда получить численную оценку величины производительности насоса  $Q_r$  можно при помощи следующей формулы:  $Q_r = \pi V_r (R_0^2 - R_1^2)$ . Доля фракции инъекции может быть рассчитана как  $E_f = (R_0^2 - R_1^2)/R_0^2$ .

В экспериментах на лимфатических сосудах [8] представлены следующие значения рассматриваемых параметров (рис. 6). Скорость распространения волны изменения диаметра (просвета) лимфососуда  $V_r = 4-5$  мм/с, ширина фронта этой волны  $l_r \sim 5R_0$  ( $R_0 = 0,2-1,5$  мм), частота волновых сокращений (возбуждающие пейсмекеры располагаются вблизи клапанов)  $f_i = 4-6$  мин<sup>-1</sup>, фракция изгнания  $E_f = 45-65$  %. При этом перепад давления вдоль лимфососуда мал, мала скорость течения лимфы, поскольку мало производство лимфы в организме, определяемое медленными фильтрационными и другими процессами [2, 3, 7, 8].

Из представленных выражений (5) для значений  $R_0 = 1$  мм,  $q = 0,2$  с,  $A = 0,4$ ,  $T_0 = \mu$  получаем  $V_r \approx 4,6$  мм/с,  $l_r \approx 5,5$  мм. Отсюда с учетом  $R_1 = 0,6$  мм можно вычислить производительность такого активного насоса, вызванного распространяющейся автоволной сжатия,  $Q_r \approx 9,2$  мм<sup>3</sup>/с (мг/с). Величина инъекции составляет  $E_f = 64$  %. Т. е. волна может давать существенный прокачивающий эффект. Параметры автоволны достаточно близки наблюдаемым и измеряемым. При осуществлении транспорта диссипация энергии  $De$  на волновом перепаде вычисляется при помощи интегрирования по объёму стенки сосуда  $v$  с учётом вязкости материала стенки  $\mu_l$  и скорости изменения радиуса  $\dot{R}$ , а также дополнительных значений толщины стенки  $h = 0,1$  мм и модулей упругости  $\mu = 5 \cdot 10^3$  Н/м<sup>2</sup>,  $\beta_2 = \mu$  для оценки её величины следующим образом:

$$De = - \int [2\mu_l (\dot{R})^2] dv = -0,04 \text{ г} \cdot \text{см}^4/\text{с}^3. \quad (8)$$

В заключение отметим, что представленная нелинейная математическая модель является достаточно точным приближением, позволяющим описать существование и распространение механохимических перепадных активных волн сокращения и расширения. Данная обобщенная универсальная модель описывает полный цикл сокращения–восстановления сосуда или органа. Предложенный механизм данного активного

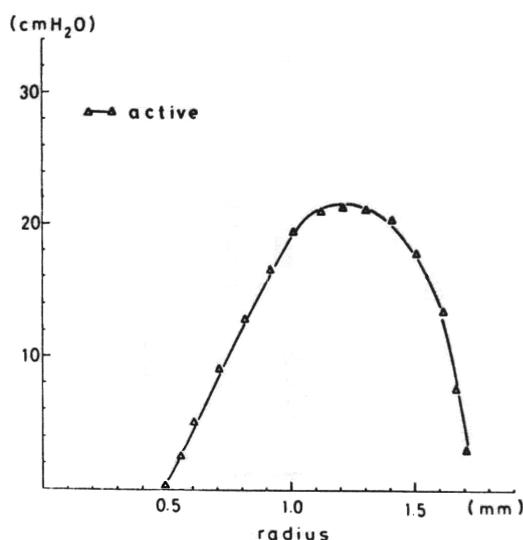


Рисунок 6. Экспериментальная активная кривая из работы [8] для лимфатического сосуда, определяющая напряжение гладких мышц в зависимости от радиуса,  $\gamma(R)$ . Эту кривую достаточно аппроксимировать параболой рисунка 2

движения способен осуществлять важную транспортную функцию биологических материалов в органах цилиндрического типа: прокачку и насосные перистальтические эффекты. В рамках данной модели удалось получить понятные наглядные решения и аналитические выражения для скорости распространения автоволны сжатия (восстановления) просвета органа, для ширины её фронта и формы. Полученные с помощью формул их оценки близки экспериментальным данным и наблюдениям в лимфососудах животных. Заметим также, что описанные волны с близкими и сопоставимыми параметрами экспериментально наблюдались на других органах. С точки зрения биофизики это важно для понимания конкретных волновых физиологических процессов.

Данные самоподдерживающиеся волны возможно могут также играть важную практическую роль и в некоторых других объектах, например, в венах, в мочеточнике, в сердцах различной природы, в аксонном транспорте, в органах трубчатого типа с тонусом у живых организмов, хотя пока не всегда существуют соответствующие экспериментальные данные, наблюдения и указания. При этом форма активного органа, в общем, непринципиальна, для органов нецилиндрического типа данный механизм может действовать аналогично. Принципиальным является наличие в стенке органа гладкомышечных волокон или немышечных аналогов в активном возбуждённом состоянии за счет энергии, вырабатываемой биохимическими реакциями. При этом волна, которая дает насосный эффект, может быть чётко выраженной или не явно выраженной. В настоящей работе представлен новый общий фундаментальный принцип перемещения биоматериалов в полых органах, как альтернативный механизм транспорта, который может быть приложен к конкретным сосудам, сердцам и другим объектам.

*Работа выполнена в рамках Госзадания ИПФ РАН, проект № 0035–2019–0014.*

#### **Список литературы / References:**

1. Sarvazyan A., Rudenko O., Aglyamov S., Emelianov S. Muscle as a molecular machine for protecting joints and bones by absorbing mechanical impacts. *Medical Hypotheses*, 2014, vol. 83, no. 1, pp. 6-10.
2. *Физиология человека*. Под ред. Р. Шмидта, Г. Тевса. М.: Мир, 1985, том 1, 272 с. [*Human physiology*. Ed. R.F. Schmidt, G. Thews. Berlin: Springer-Verlag, 1983, vol. 1, 272 p. (In Russ.)]
3. *Физиология кровообращения: физиология сосудистой системы. Руководство по физиологии*. Л.: Наука, 1984, 656 с. [*Circulation physiology: vessel system physiology. Guide on physiology*. L.: Nauka, 1984, 656 p. (In Russ.)]
4. Фолков Б., Нил Э. *Кровообращение*. М.: Медицина, 1976, 464 с. [Folkow B., Neil E. *Circulation*. New York: Oxford University Press, 1971, 464 p. (In Russ.)]
5. Fung Y.C. *Biofluidynamics. Circulation*. New York: Springer-Verlag, 1984, 404 p.
6. Каро К., Педли Т., Шротер Р., Сид У. *Механика кровообращения*. М.: Мир, 1981, 642 с. [Caro C.G., Pedley T.J., Schroter R.C., Seed W.A. *The mechanics of the circulation*. Oxford: Oxford University Press, 1978, 643 p. (In Russ.)]
7. Орлов Р.С., Борисов А.В., Борисова Р.П. *Лимфатические сосуды*. Л.: Наука, 1983, 254 с. [Orlov R.S., Borisov A.V., Borisova R.P. *Lymphatic vessels*. L.: Nauka, 1983, 254 p.]
8. Ohhashi T., Azuma T., Sakaguchi M. Active and passive mechanical characteristics of bovine mesenteric lymphatics. *Amer. J. Physiol.*, 1980, vol. 239, pp. H88-H95.
9. Hilton S.M. A peripheral arterial conducting mechanism underlying dilation of the femoral artery and concerned in functional vasodilation in skeletal muscle. *J. Physiol.*, 1959, vol. 149, p. 93-111.
10. Duling B.R., Berne R.M. Propagated vasodilation in the microcirculation of the hamster cheek pouch. *Circulation Research*, 1970, vol. 26, pp. 163-170.
11. Burrows M.E., Johnson P.C. Arteriolar responses to elevation of venous and arterial pressures in cat mesentery. *Amer. J. Physiol.*, 1983, vol. 245, p. H796-H807.
12. Colantuoni A., Bertuglia S., Intaglietta M. Quantitation of rhythmic diameter changes in arterial microcirculation. *Amer. J. Physiol.*, 1984, vol. 246, no. 4, pt. 2, pp. H508-H517.

## MODELING OF WAVE TRANSPORT DYNAMICS IN BIOSYSTEMS

Klochkov B.N.

Applied Physics Institute, Russian Academy of Sciences

Ulyanova str., 46, Nizhny Novgorod, 603950, Russia; e-mail: klochkovbn@gmail.com

**Abstract.** The paper considers active wave processes in changes in the lumina of vessels and cylindrical hollow organs. A mathematical model is proposed for autowave transport of their internal contents based on mechanochemical interactions. The self-organization of changes in their shapes are discussed in application to lymphatic and blood vessels and other objects of living organisms. The presented nonlinear mathematical model is a sufficiently accurate approximation making it possible to describe the existence and propagation of mechanochemical kink contraction and extension waves. The given generalized universal model describes the complete contraction–restoration cycle of a vessel or organ. The proposed mechanism of the given active motion is capable of carrying out an important transport function of biological materials in cylindrical organs: pumping and pump peristaltic effects. Using the given model, it was possible to obtain clear visual solutions and analytic expressions for the autowave propagation velocity for the compression (recovery) of the lumen of an organ, the width of its front, and its shape. Their estimates obtained with the formulas are close to the experimental data and observations in animal lymphatic vessels. Note also that the described waves with close and comparable parameters were experimentally observed in other organs. From the viewpoint of biophysics, this is important for understanding specific physiological wave processes.

**Key words:** *mathematical modeling, nonlinear waves, active transport in vessels and organs.*