

ИНСТИТУТ ВЫЧИСЛИТЕЛЬНОЙ МАТЕМАТИКИ РАН

Отчет о научно-исследовательской работе

**Многомасштабное моделирование системы кровообращения в
пациент-ориентированных лечебных технологиях кардиологии,
сосудистой неврологии и онкологии**

Грант РНФ 14-31-00024. ПРОЕКТ 2017. Этап второй.

Руководитель проекта:
д.ф.-м.н. Ю.В. Василевский

20 декабря 2018 г.

Аннотация

На втором этапе Проекта 2017 было запланировано решение задач по трем направлениям:

I. Математическое моделирование кровотока в церебральных артериях при патологической извитости брахиоцефальных артерий (БЦА)

В рамках данного направления были поставлены задачи, связанные с оценкой и мониторингом церебрального кровотока как при отсутствии патологий, так и при их наличии.

1. Разработка алгоритма оценки локальной кривизны и длины сосудов при патологической извитости брахиоцефальных артерий.
2. Разработка одномерной (1D) модели кровотока в патологически извитых сосудах.
3. Трехмерное моделирование кровотока в патологически извитых сосудах. Верификация результатов одномерного моделирования с помощью трехмерных и многомасштабных 1D-3D численных моделей.
4. Разработка эффективных методов решения систем уравнений, возникающих в трехмерных моделях кровотока.
5. Моделирование церебрального кровотока с помощью 1D модели с учетом патологической извитости брахиоцефальных артерий у пациентов с нормальным и сниженным артериальным давлением.
6. Исследование распространения ультразвукового сигнала при транскраниальном ультразвуковом исследовании для анатомически корректной модели с учетом крови для церебральных сосудов.

II. Вычислительный анализ нарушений ритма сердца

В рамках данного направления поставлены задачи, связанные с моделированием нарушений ритма сердца.

1. Сегментация данных пациентов и построение сеточных моделей грудной клетки.
2. Разработка модели электрокардиостимуляции.
3. Разработка методов решения обратной задачи в моделировании нарушений ритма сердца и верификация обратной модели на клинических данных.
4. Моделирование коронарного кровотока при нарушениях ритма сердца. В модели будет учтено изменение относительной длительности систолы и диастолы при повышении частоты сердечных сокращений (тахиардии) и его влияние на сердечный выброс.

III. Оценка эффективности различных видов комбинированной противоопухолевой терапии с учетом динамики интерстициальной жидкости

В рамках данного направления поставлены задачи численного исследования различных протоколов противоопухолевой терапии для разработки рекомендации по применению препаратов и модификации существующих протоколов терапии.

1. Исследование эффективности радиотерапии в сочетании с антиангиогенной терапией бевацизумабом.
2. Моделирование предоперационной комбинированной химиотерапии опухоли, использующей антиангиогенные препараты.
3. Исследование влияния антиангиогенной терапии на перфузию злокачественной опухоли.

Получены следующие научные результаты по каждому из направлений в отчетном году.

I. Математическое моделирование кровотока в церебральных артериях при патологической извитости брахиоцефальных артерий (БЦА)

- Предложен и реализован алгоритм оценки кривизны и длины патологически извитых сосудов.
- Предложена модификация одномерной математической модели кровотока, которая позволяет решать задачи о персонифицированной оценке церебрального кровотока для случаев патологической извитости брахиоцефальных артерий. Предложено параметрическое описание С-образных и S-образных извитостей и апробирован способ осредненного моделирования извитостей сложной конфигурации или приводящих к потокам со сложной конфигурацией.
- Разработаны одномерная и многомасштабная математические модели кровотока (1D, 1D-3D) в церебральных сосудах пациента при наличии патологической извитости сосуда. Оценка скорости одномерной моделью в области патологии оказалась меньше имеющихся референтных данных. Результаты численного расчета 1D-3D моделью соотносятся с результатами доплерографии пациента.
- Предложен и верифицирован устойчивый конечно-элементный метод моделирования трехмерных течений несжимаемой жидкости в области со стенками из гиперупругих материалов с нелинейными свойствами. Доказана оценка энергетической устойчивости метода, при этом шаг по времени не связан с размером ячеек неструктурированной расчетной сетки. Подтверждена эффективность метода на трехмерных тестовых задачах, разработанных для верификации методов расчета кровотока. Численно исследован конечно-элементный метод для квази-лагранжевой формулировки уравнений Навье-Стокса, описывающей течения несжимаемой жидкости в области с заданной движущейся границей. Доказана сходимость второго порядка по пространству, при этом шаг по времени не ограничен сверху размером ячеек расчетной сетки. Оба метода обладают тем преимуществом, что шаг по времени может быть большим, и на каждом шаге нужно решать одну систему линейных уравнений с разреженными матрицами, которые можно эффективно решать современными прямыми методами (MUMPS)

на параллельных кластерах (порядка сотни ядер). Размер матриц может оставаться небольшим (сотни тысяч строк) благодаря кусочно-квадратичной аппроксимации поля скоростей, обеспечивающей повышенный порядок точности.

- Исследованы гемодинамические показатели (линейная скорость, давление) в сети церебральных сосудов в случае их патологической извитости и пониженного артериального давления (гипотонии). Сосудистые деревья были получены в результате сегментации клинических данных пациентов Университетской клинической больницей № 1, отделения сосудистой хирургии при ГБОУ ВПО Первом Московском Медицинском Университете им. И.М.Сеченова. Рассчитано падение давления на патологически извитом участке, рассчитано перераспределение потоков крови между правой и левой внутренними сонными артериями, рассчитан поток крови и давление в мозговой артерии при извитости. В рамках одномерной модели точное воспроизведение изменений линейной скорости кровотока при извитости затруднено из-за усреднения по сечению и упрощения геометрии сосуда в одномерном подходе, а воспроизведение давлений и потоков крови соответствует клиническим данным. Наличие патологических извитостей приводит к значительному падению давления до 12 мм рт ст. Поток крови в мозговой артерии падает на 10-12 %. При гипотонии давление в Виллизиевом круге достигает потенциально опасных низких значений (менее 70 мм рт ст в систолу).

- Разработан метод трассировки лучей, адаптированный для моделирования УЗИ в сложной среде. Метод использует алгоритм отслеживания виртуальных соседей для восстановления волновых фронтов в материале и расчёта формирования отражённых и преломлённых волновых фронтов на контактной границе сред в акустическом приближении. Также, метод позволяет рассчитывать отражения от точечных контрастных объектов в среде. Предложенный алгоритм отслеживания формирования фронтов на контактной границе акустически контрастных материалов является существенно новым.

- Выполнена валидация метода в сложной среде с акустически контрастными материалами. Для этого проведены расчёты сканирования через призму-аберратор медицинского фантома ATS Labs Model 539 Multipurpose Phantom с использованием сканера Medelkom 3.0S19 (линейная фазированная решётка на 64 элемента, частота несущей 3 МГц) в постановке, воспроизводящей эксперимент. Устойчиво получен в расчётах эффект «расщепления» образов точек на В-сканах, наблюдаемый в эксперименте с абберратором. Для расчётов эффекта Доплера получены спектры отражённых сигналов, зафиксированных датчиком. Проанализирован характерный вид спектра для всех расчётов с различными параметрами сканирующего импульса. Выполнена серия расчётов постановок с сосудом, расположенным в плоскости сканирования и перпендикулярно плоскости сканирования.

II. Вычислительный анализ нарушений ритма сердца

- Разработан сеточный генератор для областей, заданных с помощью неявных функций, основанных на иерархическом делении пространства на отдельные органы и ткани.

- Проведена сегментация КТ снимков и построены адаптивные неструктурированные расчетные тетраэдральные сетки грудной клетки.

- Разработана и включена в расчетный код модель электрокардиостимуляции. Проведена серия прямых расчетов с разными положениями очага экстрасистолии и сравнение полученных результатов с клиническими данными. На основании расчетов обнаружено положение потенциального очага экстрасистолии.

- Разработана модель коронарного кровотока в условиях тахикардии (стабильно учащенного сердцебиения). С помощью модели проанализированы особенности коронарного кровотока при нарушениях ритма сердца. При этом учитывались дополнительные условия, характерные при тахикардии: увеличение частоты сердечных сокращений; снижение сердечного выброса; изменения соотношения между длительностью систолы и диастолы. Результаты моделирования показывают, что при сохранении отношения длительностей систолы и диастолы и сердечного выброса на уровне нормы, коронарный кровоток при тахикардии увеличивается выше нормы. Повышение доли систолы относительно диастолы и уменьшение сердечного выброса могут приводить к снижению кровотока ниже уровня в норме.

III. Оценка эффективности различных видов комбинированной противоопухолевой терапии с учетом динамики интерстициальной жидкости

- Показано, что временное облегчение внутриопухолевой гипоксии в начале антиangiогенной терапии (ААТ), вызванное изменением метаболизма опухолевых клеток, происходит в широком диапазоне физиологически обоснованных значений параметров модели. Ранее считалось, что для уменьшения гипоксии обязательно необходимо увеличение опухолевого кровотока. В случае экспериментального подтверждения полученного численного результата, количество онкологических пациентов, которым будет выгодно последующее проведение однодозовой радиотерапии (РТ), может быть существенно увеличено.

- Показано, что комбинированная терапия, состоящая из ААТ и фракционированной РТ, оказывается более эффективной, чем моно-РТ при низкой радиочувствительности клеток опухоли, и менее эффективной при высокой чувствительности злокачественных клеток.

Продемонстрировано, что среднее внутриопухолевое давление кислорода, которое измеряется в соответствующих экспериментах, не является параметром, который непосредственно влияет на эффективность РТ, поэтому его использование должно приводить к ее недооценке. Показано, что РТ с самого начала приводит к быстрому снижению давления кислорода внутри области активного деления опухоли, что снижает эффективность последующих фракций РТ.

- Предложен новый протокол комбинированной терапии, состоящей из ААТ и химиотерапии (ХТ), при котором антиангиогенный препарат начинает вводиться только при последней инъекции цитотоксического агента. С помощью модели роста и терапии опухоли, учитывающей динамику интерстициальной жидкости, продемонстрирована более высокая противоопухолевая эффективность такой схемы по сравнению со стандартной схемой одномоментного начала ААТ и ХТ в широком диапазоне физиологически обоснованных параметров модели. Это выражено не только в более сильном уменьшении числа клеток опухоли, но и в большем сокращении ее размеров при проведении комбинированной терапии, что чрезвычайно важно для предоперационной (неоадьювантной) терапии.

- Показано, что в микроциркуляторной сети, полностью состоящей из ангиогенных капилляров, кровоток увеличивается менее чем в два раза при стандартных наблюдаемых величинах опухолевого интерстициального давления перед терапевтическим воздействием. Данный результат хорошо согласуется с экспериментальными данными и чрезвычайно важен для понимания механизма возникновения окна нормализации уровня кислорода при начале антиангиогенной терапии.

Оглавление

Аннотация	i
Оглавление	vi
Математическое моделирование кровотока в церебральных артериях при патологической извитости брахиоцефальных артерий (БЦА)	2
1. Алгоритм оценки локальной кривизны сосудов при патологической извитости брахиоцефальных артерий	2
1.1 Сглаживание кривой и вычисление кривизн	3
1.2 Применение алгоритма для реальных данных	4
2. Разработка одномерной (1D) модели кровотока в патологически извитых сосудах	10
2.1 Анализ медицинских данных и результатов трехмерного моделирования	10
2.2 Математическая модель церебральной гемодинамики с учётом извитости сосудов	13
3. Трехмерное моделирование кровотока в патологически извитых сосудах. Верификация результатов одномерного моделирования с помощью многомасштабных 1D-3D численных моделей	19
3.1 Введение	19
3.2 Численные модели	20
3.2.1 Одномерная модель кровотока в сети сосудов	20
3.2.2 Трехмерная модель течения крови	20
3.2.3 Двухмасштабная модель течения крови	20
3.3 Построение модели гемодинамики конкретного пациента	21
3.4 Результаты	21
3.5 Выводы	25
4. Разработка эффективных методов решения систем уравнений, возникающих в трехмерных моделях кровотока	28
4.1 Метод расчета трехмерных течений несжимаемой жидкости в области с границей из гиперупругого материала	28
4.1.1 Уравнения модели	28
4.1.2 Численная схема	29
4.1.3 Верификация численной схемы	31
4.2 Метод расчета трехмерных течений несжимаемой жидкости в области с заданной движущейся границей	35
4.2.1 Уравнения модели	35

4.2.2 Устойчивость и сходимость схемы	36
4.2.3 Численный эксперимент	37
4.3 Выводы	39
5. Моделирование церебрального кровотока с помощью 1D модели с учетом патологической извитости брахиоцефальных артерий у пациентов с нормальным и сниженным артериальным давлением	42
5.1 Введение	42
5.2 Модели патологических извитостей	43
5.3 Моделирование церебрального кровотока с учетом патологической извитости брахиоцефальных артерий с нормальным и пониженным давлением	44
5.4 Анализ результатов и выводы	47
6. Моделирование транскраниального ультразвукового исследования	50
6.1 Введение	50
6.2 Моделирование волновых фронтов в сложных средах	52
6.3 Численное моделирование ультразвукового сигнала с аберрациями	57
6.3.1 Характеристики сигнала, объекта и аберратора	57
6.3.2 Анализ аберраций и отражений	58
6.3.3 Сопоставление расчётных и экспериментальных данных	62
6.4 Моделирование ультразвуковой допплерографии	63
6.4.1 Обзор моделей	63
6.4.2 Результаты расчётов	64
Вычислительный анализ нарушений ритма сердца путем математического моделирования электрокардиографии и электрокардиостимуляции	72
1. Сегментация данных пациентов и построение сеточных моделей грудной клетки	72
1.1 Сбор клинических данных	72
1.2 Сегментация снимков и построение расчетных сеток	73
2. Разработка модели электрокардиостимуляции	77
2.1 Модель электрокардиостимуляции	77
3. Разработка методов решения обратной задачи в моделировании нарушений ритма сердца и верификация обратной модели на клинических данных	80
3.1 Обратные задачи в электрофизиологии	80
3.2 Задача локализации очага экстрасистолии	81
4. Моделирование коронарного кровотока при нарушениях ритма сердца	86
4.1 Особенности математического моделирования коронарного кровотока при нарушениях ритма сердца	86
4.2 Результаты расчетов	88
4.3 Выводы	91

Оценка эффективности различных видов комбинированной противоопухолевой терапии	95
1. Исследование эффективности радиотерапии в сочетании с антиангиогенной терапией бевацизумабом	95
1.1 Временное облегчение внутриопухолевой гипоксии при антиангиогенной терапии	95
1.1.1 Введение	95
1.1.2 Модель	96
1.1.2.1 Уравнения моделей опухоли и нормальной ткани	97
1.1.2.2 Динамика VEGF и описание антиангиогенной терапии	98
1.1.2.3 Динамика микроциркуляторной сети	99
1.1.2.4 Динамика питательных веществ	100
1.1.2.5 Численное решение	102
1.1.3 Результаты	103
1.1.4 Обсуждение	106
1.2 Моделирование комбинированной радиотерапии и антиангиогенной терапии	107
1.2.1 Введение	107
1.2.2 Модель	107
1.2.3 Результаты	108
1.2.4 Обсуждение	112
2. Моделирование предоперационной комбинированной химиотерапии опухоли, использующей антиангиогенные препараты	118
2.1 Введение	118
2.2 Модель	119
2.2.1 Описание опухоли и нормальной ткани	119
2.2.2 Динамика цисплатина	121
2.2.3 Численное решение	122
2.3 Результаты	122
2.4 Обсуждение	126
3. Исследование влияния антиангиогенной терапии на перфузию злокачественной опухоли	132
3.1 Введение	132
3.2 Модель	133
3.2.1 Генерация микроциркуляторной сети	133
3.2.2 Исследование статистических свойств алгоритма генерации микроциркуляторной сети	134
3.2.3 Расчет кровотока	136
3.2.4 Численное исследование статистических свойств модели капиллярного кровотока	137
3.3 Результаты	138
3.4 Обсуждение	140

**Математическое моделирование кровотока
в церебральных артериях при
патологической извитости
брехиоцефальных артерий (БЦА)**

1. Алгоритм оценки локальной кривизны сосудов при патологической извитости брахиоцефальных артерий

В работе [1], подготовленной по результатам ПРОЕКТА-2014, был описан метод подготовки входных данных для одномерной (1d) модели кровотока. Он включает в себя последовательные сегментацию КТ снимков, скелетонизацию и построение одномерного графа сосудов. Для учета различных геометрий и патологий сосудов (стенозов и стентов) был разработан интерфейс, в котором сосуды отображаются в виде терминальных линий, и пользователь имеет возможность выделить участок сосуда с патологией. Терминальной линией мы называем набор сегментов скелетона, который соответствует некоторому пути графа сосудов с началом в точке устья и концом в терминальной точке какой-либо артерии. Такое представление более информативно для пользователя, чем визуализация отдельных коротких сегментов скелетона (ребер графа). Пример представлений графа в виде наборов ребер и терминальных путей показан на рисунке 1.1: ребра графа ограничены вершинами графа, а терминальные пути – корнем графа и листьями графа (терминальными точками).

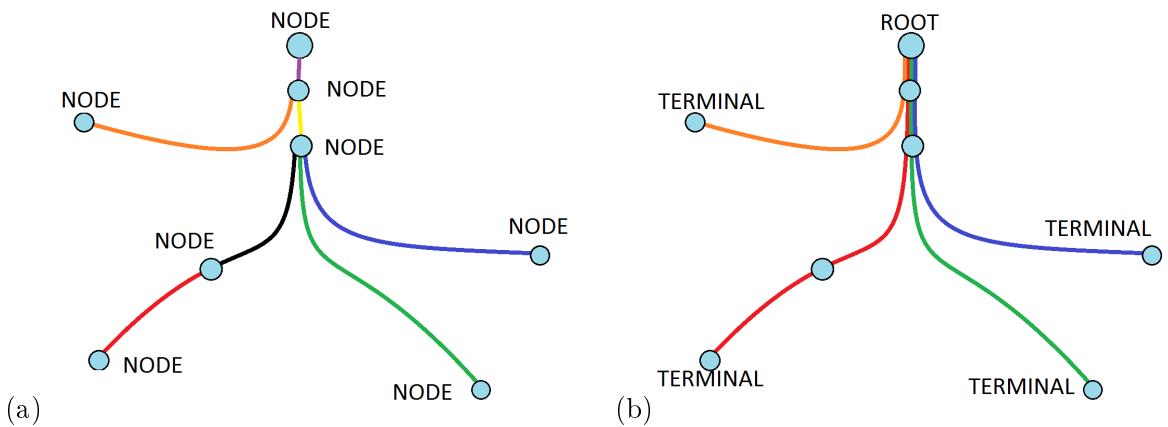


Рис. 1.1: Схематичный пример представления графа в виде (a) ребер и (b) терминальных путей. Ребра графа ограничены вершинами графа, терминальные пути имеют начало в начальной точке (корне графа) и концы в листьях графа. Одним цветом показано одно ребро или один терминальный путь.

Кроме того патологии могут располагаться на нескольких ребрах графа. Патологии, отмеченные пользователем в виде сегмента на терминальном пути, выделяются на графике следующим образом: конечные

точки патологии добавляются в граф в виде новых вершин, а исходные ребра разделяются новой вершиной на пары ребер. При этом, если конец патологии был установлен рядом со старой вершиной графа, используется данная вершина, а новая вершина не добавляется.

Участки патологий типа «извивость» в данном исследовании выделялись на граfe именно таким образом, причем в случае извивостей патологии соответствовало ровно одно ребро. На соответствующем сегменте скелетона применялось сглаживание пространственной кривой и вычислялись кривизны вдоль кривой.

1.1 Сглаживание кривой и вычисление кривизн

Скелетон — это воксельная структура, зависящая от разрешения исходного медицинского изображения. Приближение центральных линий скелетона называется скелетонизацией. Зачастую результатом скелетонизации является зигзагобразная ломанная, из-за последовательного соединения вокселей скелетона. Поэтому для вычисления производных вдоль кривой требуется сначала сгладить ломаную сегмента скелетона. Для разработки метода вычисления кривизны кривой было принято решение использовать готовую функцию `splrep` из пакета `scipy.interpolate` [2] языка python. Функция принимает начальный набор точек, приближающий кривую, и строит сплайн-кривую заданной степени и с заданным коэффициентом сглаживания. Результат применения к сегменту скелетона показан на рисунке 1.2.

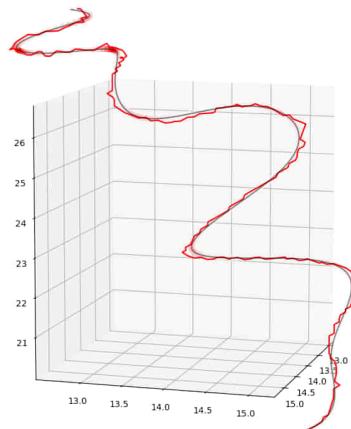


Рис. 1.2: Пример сглаживания пространственной ломаной скелетистого сегмента. Скелетистый сегмент показан красным, гладкая сплайн-кривая – серым.

Вычисление кривизны в точке кривой производилось по стандартной формуле для декартовых координат. Если кривая параметризована в виде $\gamma(t) = (x(t), y(t), z(t))$, то локальная кривизна рассчитывается по формуле:

$$k = \frac{\sqrt{(z''y' - y''z')^2 + (x''z' - z''x')^2 + (y''x' - x''y')^2}}{(x'^2 + y'^2 + z'^2)^{\frac{3}{2}}}.$$

Для проверки вычисления кривизны был проведен следующий тест. Была сгенерирована последовательность 5000 кругов с радиусами от 0.01 до 50 с шагом 0.01. Для этой последовательности была посчитана кривизна в каждой точке. Для оценки ошибки была расчитана норма $\max_t |k_R - k(t)|$, где k_R – кривизна круга, а $k(t)$ – вычисленная кривизна кривой в точке t . Рисунок 1.3 показывает норму ошибки для всех радиусов.

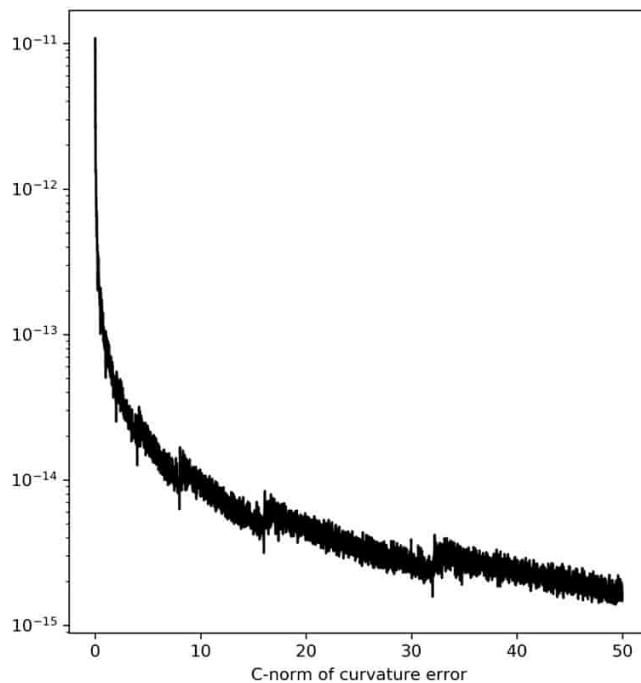


Рис. 1.3: С-норма ошибки при вычислении кривизны кругов в зависимости от радиуса (от 0.01 до 50 с шагом 0.01).

На практике сплайн-кривая имеет возмущения около начала и конца, поэтому при вычислении кривизн первые и последние несколько точек игнорируются.

1.2 Применение алгоритма для реальных данных

Предложенный алгоритм был протестирован для 10 наборов КТ-данных в случае патологически извитых брахиоцефальных артерий, предоставленных Университетской клинической больницей № 1, отделением сосудистой хирургии при ГБОУ ВПО Первом Московском Медицинском Университете им.

И.М.Сеченова. Участки патологических извитостей были выделены отдельным цветом. Жёлтым цветом показаны S-образные извитости, красным – петли (койлинг), синим – образование острых углов (кинкинг). Результаты показаны на рисунке 1.4.

Для данных сегментаций были построены скелетонизации и в ручном режиме вырезаны участки патологических извитостей на терминальных линиях. В результате, каждой из извитостей было поставлено в соответствие по одному сегменту скелетона. Эти сегменты были слажены гладкими сплайн-кривыми, вдоль каждой из которых были посчитаны кривизны. Результаты показаны на рисунках 1.5 и 1.6.

Каждой патологической извивости соответствует одно изображение, состоящее из трех элементов: общего скелетона слева, участка с извивостью по центру, и графика кривизн справа. Скелетон, составленный из сплайн-кривых, показывает расположение извитого сегмента цветом аналогично сегментациям на рисунке 1.4: жёлтый соответствует S-извивостям, красный – петлям, синий – образованию острых углов. Сплайн-кривая извитого сосуда показана с тепловой картой нормированных кривизн вдоль сосуда: прозрачные точки показывают малые кривизны, насыщенный красный – большим кривизнам. График кривизн показывает зависимость вычисленной кривизны от номера точки на кривой.

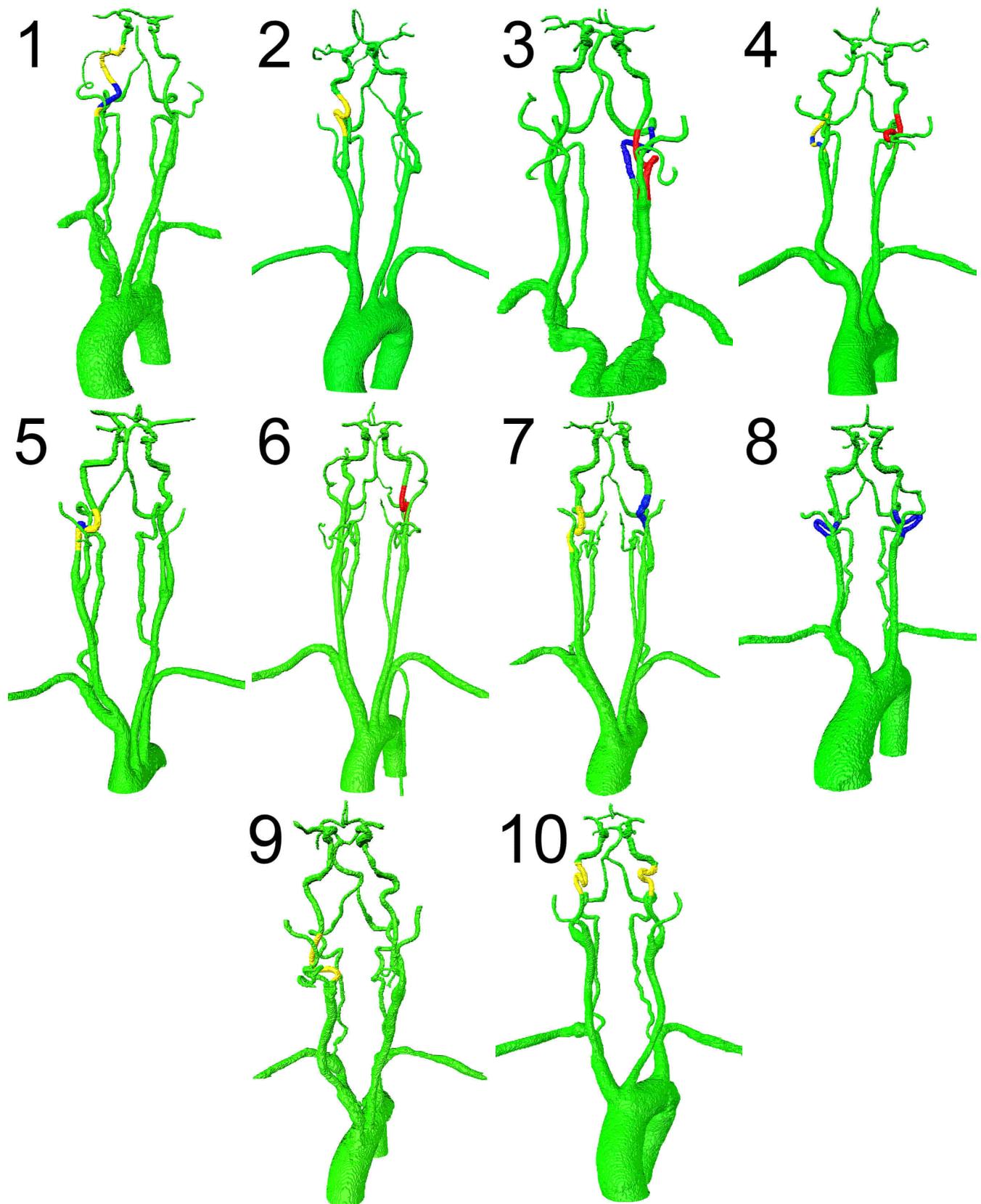


Рис. 1.4: Сегментации БЦА десяти пациентов. Зеленым помечены участки без извитостей, жёлтым – S-извивости, красным – петли (койлинг), синим – образования острых углов (кинкинг).

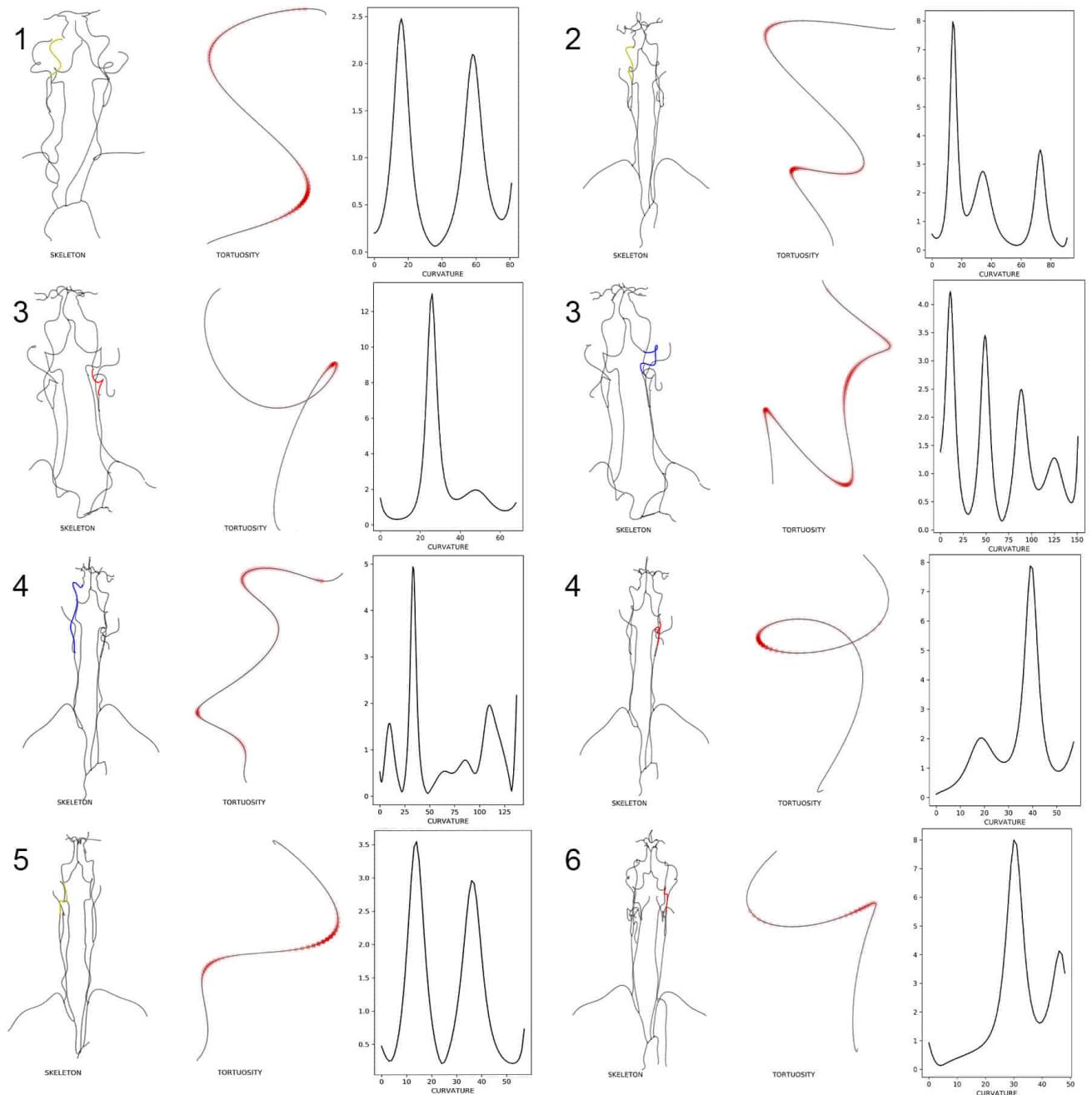


Рис. 1.5: Сегментации БЦА пациентов 1–5. Зеленым помечены участки без извитостей, жёлтым – S-извитости, красным – петли (койлинг), синим – образования острых углов (кинкинг).

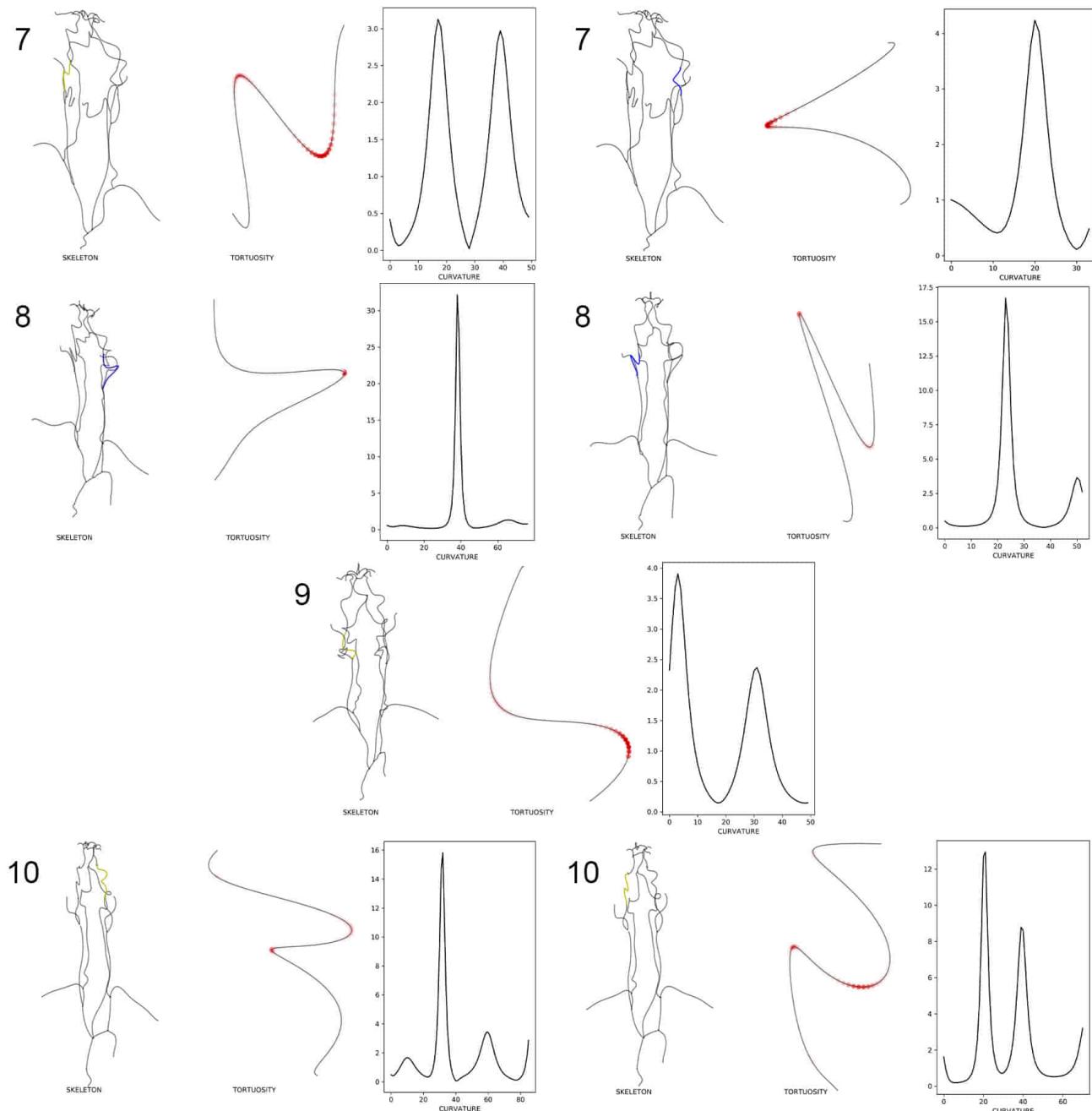


Рис. 1.6: Сегментации БЦА пациентов 6–10. Зеленым помечены участки без извитостей, жёлтым – S-извитости, красным – петли (кайлинг), синим – образования острых углов (кинкинг).

Литература

- [1] *Danilov A., Ivanov Yu. et al.* Methods of Graph Network Reconstruction in Personalized Medicine // *International Journal for Numerical Methods in Biomedical Engineering.* — 2015. — Vol. 32.
- [2] *Jones E., Oliphant T. et al.* SciPy: Open source scientific tools for Python. — 2001-. — [Online; accessed <today>]. URL: <http://www.scipy.org/>.

2. Разработка одномерной (1D) модели кровотока в патологически извитых сосудах

2.1 Анализ медицинских данных и результатов трехмерного моделирования

Изучение влияния патологической извитости брахиоцефальных артерий на кровоснабжение мозга является важным вопросом развития пациент-ориентированных лечебных технологий в неврологии и кардиохирургии. Сосудистые заболевания головного мозга и связанные с ними гемодинамические отклонения представляют существенную социально-экономическую проблему, т.к. являются одной из главных причин инвалидизации и смертности среди пациентов [1]. Патологическая извитость (ПИ) сонных и позвоночных артерий (СА и ПА) имеет значимую долю среди всех видов заболеваний, вызывающих ишемический характер нарушений мозгового кровообращения и находится на втором месте после атеросклеротического поражения сосудов церебрального отдела [2]. Распространенность патологической извитости составляет около 25% из всех пациентов с клиническими симптомами сердечно-сосудистых заболеваний. Среди умерших от инсульта патологические формы ПИ в СА и ПА наблюдаются примерно в 30% случаев.

Одной из основных причин развития ПИ считается наследственность. Также, одной из возможных причин развития ПИ является патологически повышенное артериальное давление (гипертония) [3, 4]. Достаточно длительное время прогрессирование ПИ может протекать бессимптомно. На определенном этапе у пациента начинают наблюдаться приходящие нарушения мозгового кровообращения. На финальном этапе на фоне гемодинамических расстройств, вызванных ПИ сонных артерий, возникает развитие острого нарушения мозгового кровообращения из-за снижения притока питательных веществ в мозг. Например, при ПИ типа кинкинг в месте перегиба образуется стеноз, что приводит к снижению кровотока за областью стеноза. В местах значительных перегибов (кинкинг) и петлях (койлинг) создаются условия для образования пристеночных тромбов, что, в свою очередь, может приводить к артерио-артериальной церебральной эмболии.

Многообразие, вариабельность и сложность геометрии ПИ в СА и ПА требуют индивидуального подхода при определении показаний к хирургическому лечению и выборе способа операции.

Таким образом, задача, связанная с определением влияния различных форм патологических извивостей на гемодинамические характеристики кровотока в сети церебральных сосудов конкретного пациента, является весьма актуальной. Требуется разработка вычислительных инструментов для проведения комплексного анализа анатомических и гемодинамических параметров, для оценки градиента давления и энергетических потерь при ПИ в СА и ПА, а также общего состояния церебральной гемодинамики при наличии ПИ и, например, после того или иного вида хирургического вмешательства.

Современная классификация выделяет четыре основных типа ПИ: С-образные, S-образные, кинкинг (перегиб) и койлинг (образование петель). С течением времени один, менее опасный тип извивости, может прогрессировать и переходить в другой, оказывающий большее влияние на кровоток.

С гидродинамической точки зрения, течение вязкой несжимаемой жидкости в эластичной трубке с изгибами произвольной сложности имеет крайне сложную трехмерную структуру. Для такого течения характерны зоны турбулентности, возвратные течения, значительные потери импульса и энергии из-за трения о стенки и внутреннего трения слоев жидкости друг о друга. В области максимального изгиба наблюдается хаотичный характер кровотока, что обуславливает снижение давления после перегиба и, соответственно, снижение кровотока в мозговых артериях. Таким образом, недостаточность кровоснабжения (гипоперфузия) головного мозга у пациентов с ПИ в СА связана с наличием областей с турбулентным течением ($Re > 10^3$), возникновением пристеночных вихрей, что в итоге приводит к увеличению гидродинамического сопротивления рассматриваемого патологически извитого участка сосудистой сети. Вихревые зоны образуются непосредственно на участке изменения геометрии сосуда в зоне ПИ. Потеря напора на плавных поворотах (например, извивость С-образного типа) определяет потерю давления на трение по длине, которая зависит от длины извитого участка [5].

Результаты моделирования ПИ в СА с использованием трехмерной динамической модели на базе уравнений Навье-Стокса показывает значительную асимметрию распределения давления и скорости в поперечном сечении извитого сосуда. Это приводит к образованию локальных зон с возвратными течениями, уменьшающими средний объемный кровоток в извивости. При этом отмечается, что максимум давления смещается к выпуклой поверхности извивости, а максимум скорости смещается в противоположную сторону. Это приводит к образованию существенной асимметрии потока крови в поперечном сечении в области извивости. В результате имеет место заметное уменьшение касательных напряжений на выпуклой стороне стенки, что, в свою очередь, может говорить о создании благоприятных условий для развития атеросклеротических бляшек [6].

Следует учитывать, что при прохождении крови по ПИ участку сосуда, из-за возрастающего сопротивления падение давления происходит на каждом изгибе. Однако, суммарное сопротивление нельзя определить как сумму сопротивлений при прохождении каждого изгиба. Это объясняется тем, что гидродинамическое трение зависит от скорости. При прохождении крови по патологическому изгибу происходит ускорение кровотока, а на участке сосуда за изгибом происходит падение скорости, следовательно, уменьшается и сопротивление при прохождении кровью последующего колена патологически

извитой артерии. Таким образом, оценка эффективного гидродинамического сопротивления патологически извитого участка с произвольной геометрией является весьма сложной задачей, требующей использования методов математического моделирования.

Существенное увеличение кривизны дуги извивости (например, при кинкинге) может привести к полному схлопыванию (полной окклюзии) сосуда и, соответственно, полной остановке кровотока. Условия, при которых может происходить такое опасное явление, требуют анализа. Одним из факторов, приводящих к явлениям такого рода, является устойчивое патологическое снижение артериального давления (гипотония). Пример анализа церебрального кровотока при ПИ в СА при гипотонии с помощью одномерной вычислительной модели гемодинамики будет приведен в разделе 5.

Для некоторых случаев ПИ выполнено численное моделирование с использованием трехмерной нестационарной модели на основе уравнений Навье – Стокса [2, 6]. Однако, такой подход является весьма сложным для регулярного использования в клинике и требует значительных вычислительных ресурсов, что делает его мало пригодным для рутинной процедуры. Другой подход к решению рассматриваемой проблемы состоит в разработке комплексных аналитических и статистических зависимостей, описывающих обобщенные закономерности локальных гемодинамических нарушений, что позволяет оптимизировать хирургическое вмешательство при различных формах ПИ [7]. Однако, такой подход не позволяет проводить индивидуальный анализ данных конкретного пациента.

В нашей работе мы предлагаем компромиссное решение, связанное с использованием одномерной модели гемодинамики с модификацией, позволяющей учитывать потери на трение при прохождении извитых областей. Привязка к данным пациента осуществляется с помощью методов сегментации и других способов обработки результатов КТ-исследований, описанных в первой главе настоящего отчета (в том числе, вычисление локальной кривизны в каждой точке сосуда), а также настройке ряда параметров модели на основе данных ультразвуковых доплеровских исследований кровотока в церебральных артериях (см. раздел 1). Аналогичный подход был нами успешно применён для моделирования фракционированного резерва кровотока (ФРК) на первых этапах данного проекта. В отчетном периоде данный подход позволил разработать численную модель, позволяющую проводить комплексный анализ на основе индивидуальных данных анатомии церебральных сосудов (имеющих произвольную геометрическую конфигурацию) и измеренных гемодинамических параметров. Такой подход позволяет оценить совокупную потерю давления, обусловленную трением о стенки сосуда на патологически извитом участке артерии и проанализировать контралатеральный кровоток, являющийся альтернативным источником питательных веществ в подобных ситуациях.

Следует отметить, что до настоящего времени моделирование кровотока в сосудах с ПИ с помощью одномерных моделей гемодинамики является весьма редким. В этой связи следует отметить ряд работ [8–10], каждая из которых имеет ряд ограничений и предположений.

2.2 Математическая модель церебральной гемодинамики с учётом извивости сосудов

На предыдущих этапах проекта была предложена и протестирована одномерная модель гемодинамики, позволяющая производить оценку параметров кровотока в церебральных сосудах при стенозах в сонных или позвоночных артериях. Ранее эта модель успешно использовалась для прогнозирования кровотока в экстракраниальных отделах брахиоцефальных артерий на предоперационном этапе каротидной эндартерэктомии [11]. Также, на предыдущем этапе разработанная модель использовалась для исследования чувствительности кровотока в церебральных артериях к структуре Виллизиева круга [12]. Систематический обзор данного подхода может быть найден в [13]. Приведём краткое описание математической модели, предложенной на предыдущих этапах проекта, и её модификацию, учитывающую возможное наличие локальной извивости сосудов.

В качестве основы модели кровотока используется квазиодномерная модель пульсирующего течения вязкой несжимаемой жидкости по эластичной трубке [14]. Решается гиперболическая система двух уравнений относительно неизвестных функций $S(t, x)$ — поперечное сечение сосуда, $u(t, x)$ — осредненная по поперечному сечению линейная скорость. Уравнения задаются на сосуде с номером k в рамках одномерной модели в виде:

$$\begin{aligned} \partial S_k / \partial t + \partial (S_k u_k) / \partial x &= 0, \\ \partial u_k / \partial t + \partial (u_k^2 / 2 + p_k / \rho) / \partial x &= f_{fr} (S_k, u_k, S_k^0) + \psi_k, \end{aligned}$$

где t — время; x — координата по длине ребра; ρ — плотность, постоянная; k — номер сосуда; S_k — поперечное сечение сосуда; S_k^0 — поперечное сечение сосуда в покое, постоянная; u_k — линейная скорость потока, осредненная по поперечному сечению; p_k — давление в сосуде, отсчитываемое от атмосферного; f_{fr} — сила вязкого трения

$$f_{fr} = -\frac{4\pi\mu}{S_k^2} \left(\frac{S_k}{S_k^0} + \frac{S_k^0}{S_k} \right);$$

$\psi_k = \psi_k(t)$ — функция, зависящая от времени.

Для замыкания системы уравнений используется монотонно возрастающая функция $p_k(S_k, t)$:

$$\begin{aligned} p_k(S_k) &= \rho c_k^2 f(S_k), \\ f(S_k) &= \begin{cases} \exp(S_k/S_k^0 - 1) - 1, & S_k > S_k^0, \\ \ln(S_k/S_k^0), & S_k \leq S_k^0, \end{cases} \end{aligned}$$

где c_k — скорость распространения малых возмущений в покое.

Все рёбра являются элементами сети. Сеть имеет один вход и один выход. В точках ветвления сети, состоящей из M рёбер, решается система нелинейных уравнений:

$$p_k(S_k(t, \tilde{x}_k)) = p_{k_1}(S_k(t, \tilde{x}_k)), k = k_2, k_3 \dots, k_M,$$

$$\sum_{k=k_1, k_2, \dots, k_M} \varepsilon_k S_k(t, \tilde{x}_k) u_k(t, \tilde{x}_k) = 0,$$

При этом для сосудов, входящих в область ветвления, $\varepsilon_k = 1, x_k = L_k$, в то время как для сосудов, исходящих из этой области, $\varepsilon_k = 1, x_k = 0$. Здесь L_k — длина ребра с индексом k . Система уравнений в точках ветвления дополняется условиями совместности для каждого из M рёбер вдоль характеристики, покидающей область.

На входе в сеть задаётся периодическое граничное условие с периодом T в виде:

$$u(t, 0)S(t, 0) = Q_{heart}(t).$$

На выходе из терминальных артерий задаётся условие:

$$p_k(S_k(t, L_k)) - p_{veins} = R_k Q_k,$$

где p_{veins} — характерное венозное давление (8 мм рт ст); R_k — гидродинамическое сопротивление k -й артерии; $Q_k = u_k S_k$ — поток крови.

Начальные условия: $u_k(0, x) = 0$ и $S_k(0, x) = S_k^0$. Одномерная сеть задается по результатам работы алгоритмов сегментации данных пациентов (см. раздел 1). Параметры модели (гидродинамические сопротивления R_k , скорость распространения малых возмущений в покое c_k , кривая сердечного выброса Q_{heart}) подбираются, исходя из соответствия рассчитанных и измеренных скоростей и давлений (по тем точкам, для которых эти измерения были проведены).

Для параметрического описания С-образных и S-образных патологических извитостей рассмотрим уравнение плоской кривой, задаваемой в однопараметрическом виде $\gamma(s), 0 \leq s \leq 1$, где $s = 0$ соответствует точке начала отсчёта на сосуде $x_k = 0$, $s = 1$ соответствует концевой точке на сосуде $x_k = L_k$, т.е. $s_k = \frac{x_k}{L_k}$. Будем считать, что $\gamma(s)$ определяет деформацию изначально прямолинейного сосуда. Зададим кривую в виде

$$\gamma_k(s_k) = A_k \left(1 - \cos \left(2\pi r s_k \right) \right) = A_k \left(1 - \cos \left(\frac{2\pi r}{L_k} x_k \right) \right), 0 \leq s_k \leq 1, 0 \leq x_k \leq L_k,$$

где A_k — максимальное отклонение от прямолинейного сосуда. При $r = 1$ кривая $\gamma(s)$ имеет вид С-образной кривой, при $r = \frac{3}{2}$ кривая $\gamma(s)$ имеет вид S-образной кривой. При других значениях r могут быть получены произвольные синусоидальные профили извитости.

Будем использовать одномерную модель гемодинамики для нового, извитого сосуда почти так же, как если бы сосуд был прямолинейным.

Сила трения в каждой точке модифицируется с учетом локальной кривизны сосуда κ

$$f_{fr} = -\frac{4\pi\mu}{S_k^2} \left(\frac{S_k}{S_k^0} + \frac{S_k^0}{S_k} \right) (1 + \alpha_{fr}\kappa_k(x_k)).$$

Коэффициент α_{fr} подбирается так, чтобы полученная модель на отдельных сосудах обеспечивала падение давления, соответствующее клиническим данным и экспериментам *in vitro* [15].

Кривизна плоской однопараметрической кривой вычисляется как

$$\kappa = \left| \frac{d^2\gamma(s)}{ds^2} \right| = \left| \left(\frac{dx}{ds} \right)^2 \frac{d^2\gamma(x)}{dx^2} \right|.$$

Здесь учтена линейная зависимость между s и x .

Таким образом, для случая С-образных, S-образных и более сложных форм извитостей, имеющих синусоидальную форму, получаем

$$\kappa_k(x_k) = A_k^2 \frac{4\pi^2 r^2}{L_k^2} \left| \cos \left(\frac{2\pi r}{L_k} x_k \right) \right|.$$

Это соотношение будет использовано для проведения расчетов с С-образными и S-образными патологическими извитостями в разделе 5. Также, в разделе 5 будут использоваться данные о кривизне извитых сосудов, полученные при обработке данных реальных пациентов в разделе 1.

В случае патологических извитостей типа кинкинг и койлинг предлагается разбить ребро графа на два с промежуточным узлом, в котором вместо соотношения Бернулли ставится условие с потерями давления на изгибе:

$$p_1 - p_2 = k_b \frac{U^2}{2},$$

где p_1 — давление на границе первого ребра, находящегося выше по течению; p_2 — давление на границе второго ребра, находящегося ниже по течению; U — скорость на границе первого ребра; k_b — коэффициент потерь. Коэффициент потерь k_b можно оценить, используя большое количество накопленных исследований по потерям давления при течении жидкости в жестких трубах [16]. При этом мы пре-небрегаем изменением сечения в точке изгиба. Коэффициент потерь k_b зависит от угла изгиба (угла между рёбрами), а также от соотношения радиуса сечения сосуда и радиуса кривизны (рис. 2.1).

Данная модель учитывает далеко не все гидродинамические явления, которые имеют место при течении крови по патологически извитым сосудам. С одной стороны, требуется дальнейшее уточнение

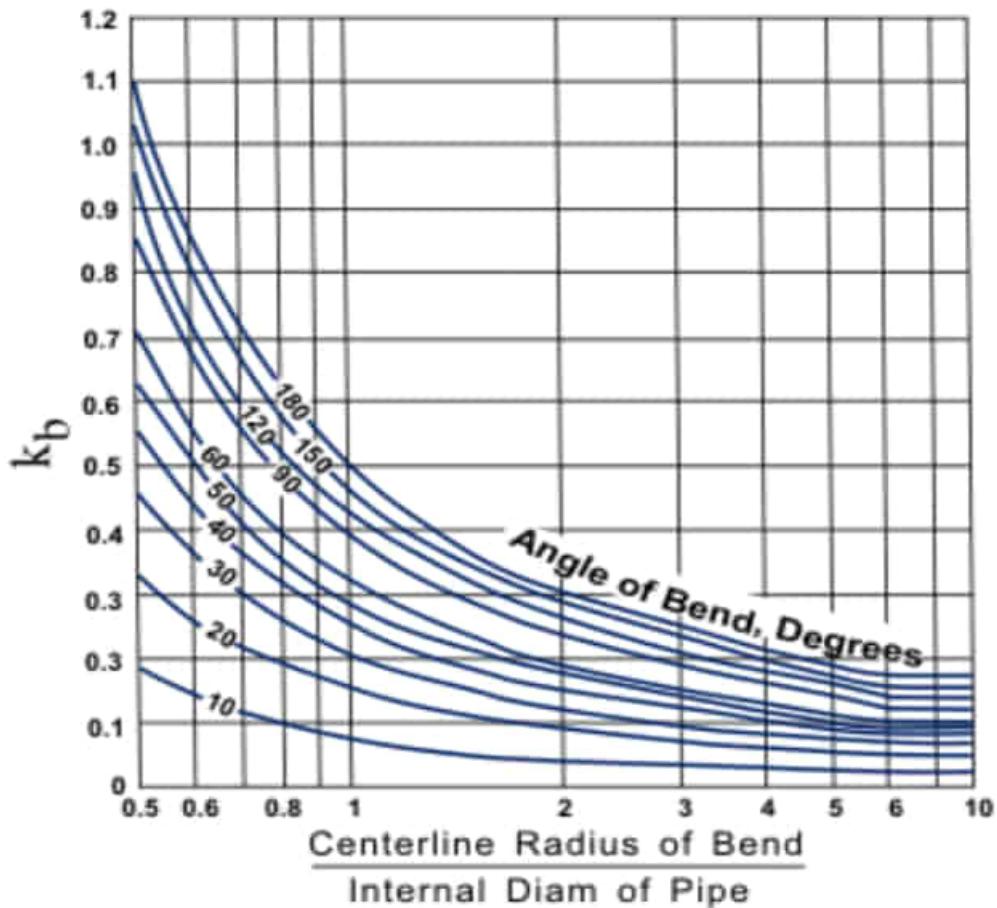


Рис. 2.1: Зависимость коэффициента потерь k_b от угла изгиба и радиуса кривизны. Рисунок взят из [16]

модели (например, анализ коэффициента кориолиса в уравнении сохранения импульса). С другой стороны, использование исключительно одномерного приближения в данной ситуации заведомо накладывает ряд ограничений. Тем не менее, разработка такого рода моделей имеет смысл, поскольку они позволяют достаточно быстро выполнять расчеты на основе данных реальных пациентов. При этом, на практике обычно ставится задача качественной оценки гемодинамической значимости или сравнительного анализа успешности различных видов лечения, а не точное воспроизведение гемодинамики пациента. Применение одномерного приближения для данного класса задач вполне оправдано и хорошо себя зарекомендовало.

Литература

- [1] Шилько С.В., Кузьминский Ю.Г., Саливончик С.П. Расчет характеристик пульсовой волны с учетом деформаций кровеносных сосудов // *Российский журнал биомеханики*. — 2001. — Т. 5, № 1. — С. 88–94.
- [2] Ю.В. Родин. Исследование потоков крови при патологической S-образной извитости сонных артерий // *Международный неврологический журнал*. — 2006. — Т. 4, № 8.
- [3] Han H.C. A biomechanical model of artery buckling // *Journal of Biomechanics*. — 2007. — Vol. 40, no. 16. — Pp. 3672–3678.
- [4] Liu Q., Han H.C. Mechanical buckling of artery under pulsatile pressure // *Journal of Biomechanics*. — 2012. — Vol. 45, no. 7. — Pp. 1192–1198.
- [5] Каплан М.Л., Бонцевич Д.Н., Шилько С.В. Роль локальных нарушений гемодинамики при патологической извитости сонных артерий в развитии сосудистой мозговой недостаточности // *Российский журнал биомеханики*. — 2015. — Т. 19, № 1. — С. 8–24.
- [6] Павлова О.Е., Иванов Д.В., др. Гемодинамическое и механическое поведение бифуркации сонной артерии с патологической извитостью // *Известия Саратовского университета. Новая серия. Серия "Математика. Механика. Информатика"*. — 2010. — Т. 10, № 2. — С. 485–503.
- [7] Alnaes M.S., Isaksen J. et al. Computation of hemodynamics in the circle of Willis // *Stroke*. — 2007. — Vol. 38, no. 9. — Pp. 2500–2505.
- [8] Balbis S., Formaggia L. et al. Reduced models for blood flow in curved vessels // *ESAIM: Proceedings*. — 2005. — Vol. 14. — Pp. 14–24.
- [9] Wang Y., Bassingthwaighte J.B. Blood Flow in Small Curved Tubes // *Journal of Biomechanical Engineering*. — 2003. — Vol. 125, no. 6. — Pp. 910–913.
- [10] T.J. Pedley. Reduced models for blood flow in curved vessels // *Journal of Engineering Mathematics*. — 2003. — Vol. 47. — Pp. 419–444.
- [11] Burenchev D.V., Bykova A.A. et al. Mathematical modelling of circulation in extracranial brachiocephalic arteries at pre-operation stage in carotid endarterectomy // *Russian Journal of Cardiology*. — 2017. — Vol. 144, no. 4. — Pp. 88–92.

- [12] Simakov S.S., Gamilov T.M. Computational study of the cerebral circulation accounting for the patient-specific anatomical features // Smart Modelling for Engineering Systems: Proceedings of the Conference 50 Years of the Development of Grid-Characteristic Method. — Springer, 2018. — Pp. 299–324.
- [13] Bessonov N., Sequeira A. et al. Methods of Blood Flow Modelling // *Mathematical Modeling of Natural Phenomena*. — 2016. — Vol. 11, no. 1. — Pp. 1–25.
- [14] Simakov S., Gamilov T., Soe Y.N. Computational study of blood flow in lower extremities under intense physical load // *Russian Journal of Numerical Analysis and Mathematical Modelling*. — 2013. — Vol. 28, no. 5. — Pp. 485–503.
- [15] Wang L., Zhao F. et al. Pressure Drop in Tortuosity/Kinking of the Internal Carotid Artery: Simulation and Clinical Investigation // *BioMed Research International*. — 2016. — Vol. 2016.
- [16] Babcock G., Wilcox S. Steam, its generation and use, 39th ed. — New York : Babcock and Wilcox, 1978.

3. Трехмерное моделирование кровотока в патологически извитых сосудах. Верификация результатов одномерного моделирования с помощью многомасштабных 1D-3D численных моделей

3.1 Введение

Патологическая извивость сосудов является одной из распространенных и опасных аномалий развития брахиоцефальных артерий. Нарушения кровообращения, вызванные данной патологией, могут привести к летальному исходу. Решение о необходимости оперативного лечения и выбор тактики хирургического вмешательства могут быть основаны на численном моделировании. В этом случае численная модель должна воспроизводить гемодинамику реального пациента с указанной патологией.

Одномерные модели течения крови зарекомендовали себя эффективными для расчета гемодинамики в сосудах головного мозга [1–3]. Однако, общепринятые одномерные модели не учитывают наличия патологий в сосудистой сети, в частности, наличия патологической извивости сосуда. Включение извивости в одномерном случае может быть основано на модификации силы трения в зависимости от локальной кривизны сосуда (см.главу 2).

Трехмерные модели учитывают особенности геометрии артерий пациента и могут использоваться для описания течения в окрестности патологии [4]. Стенки трехмерной области могут считаться эластичными (задача FSI) или твердыми для упрощения расчетов. В первом случае моделирование течения крови в сосуде с патологической извивостью оправдано, однако разрабатываемые в рамках проекта методы решения задачи FSI требуют доработки для данной задачи. Во втором случае течение крови в одном сосуде с твердыми стенками будет отличаться от течения в сосуде с эластичными стенками (см. главу 4), поэтому сравнение результатов не является целесообразным и проводиться не будет.

Для учета патологической извивости сосуда будет разработана двухмасштабная 1D-3D модель течения крови, где артерия с патологией будет считаться трехмерной, а остальная часть сосудистой сети - одномерной. Целью исследований в данной главе будет сравнение результатов расчетов одномерной и двухмасштабной моделей, и их верификация.

3.2 Численные модели

В используемых гемодинамических моделях кровь считается вязкой несжимаемой жидкостью, протекающей по сети сосудов.

3.2.1 Одномерная модель кровотока в сети сосудов

При одномерном моделировании сосуды считаются протяженными осесимметричными эластичными трубками. Модель глобального кровотока основывается на законах сохранения массы и импульса. Ее подробное описание представлено в разделе 2 и работах [5, 6].

3.2.2 Трехмерная модель течения крови

В трехмерной модели кровь протекает в ограниченной области $\Omega \subset \mathbb{R}^3$. Стенки области считаются твердыми и образуют границу области Γ_0 . На твердой стенке заданы условия непротекания и прилипания. Остальная часть границы области $\Omega \subset \mathbb{R}^3$ является «открытой». На открытых частях границы могут быть заданы как условия Дирихле (обозначим эти части границы через Γ_D), так и условия Неймана (Γ_N). На частях границы Γ_D должен быть задан вектор скорости \mathbf{u}_D , а на части границы Γ_N — тензор нормального напряжения, равный данной вектор-функции ψ . 3D модель представляет собой классические уравнения Навье-Стокса в переменных давление-скорость с соответствующими граничными условиями:

$$\left\{ \begin{array}{l} \rho \left(\frac{\partial \mathbf{u}}{\partial t} + (\mathbf{u} \cdot \nabla) \mathbf{u} \right) - \nu \Delta \mathbf{u} + \nabla p = \mathbf{0} \quad \text{in } \Omega, \\ \operatorname{div} \mathbf{u} = 0 \\ \mathbf{u} = \mathbf{0} \quad \text{on } \Gamma_0, \\ \mathbf{u} = \mathbf{u}_D \quad \text{on } \Gamma_D, \\ \nu \frac{\partial \mathbf{u}}{\partial \mathbf{n}} - p \mathbf{n} = \psi \quad \text{on } \Gamma_N. \end{array} \right. \quad (3.1)$$

Здесь \mathbf{n} — вектор внешней нормали к $\partial\Omega$, \mathbf{u} — векторное поле скорости жидкости, p — давление, ν и ρ — коэффициенты вязкости и плотность жидкости (далее в работе считается, что вязкость крови равна 4 мПа·с, а плотность — 1 г/см³). Система дополняется начальными условиями $\mathbf{u} = \mathbf{u}_0$ ($\operatorname{div} \mathbf{u}_0 = 0$) для $t = 0$ в Ω .

3.2.3 Двухмасштабная модель течения крови

В двухмасштабной модели основная часть сосудистой сети является одномерной, а выбранная область интереса считается трехмерной. Одномерная и трехмерная модели течения крови используются

в областях соответствующей размерности. На стыке областей разных размерностей задаются условия сопряжения моделей. Распространенным способом является требование непрерывностей потока и нормальной компоненты тензора напряжений (жесткое сопряжение). Если стенки трехмерной области считаются неподвижными, как в нашем случае, на интерфейсах могут возникать отраженные волны. Для компенсации отсутствия эластичности в трехмерной области можно использовать мягкое сопряжение: между областями разных размерностей добавляется виртуальная эластичная сфера, заполненная жидкостью. Данный метод сопряжения, а также алгоритм расчета численной моделью подробно описаны в работе [7].

Для одномерных расчетов используется численная модель, описанная в разделе 2 и в работах [5, 6]. Для трехмерных расчетов используется программный пакет ani3D [8].

3.3 Построение модели гемодинамики конкретного пациента

Геометрия сосудистого русла конкретного пациента была получена путем сегментации данных компьютерной томографии и представлена на рисунке 3.1 слева (методы сегментации подробно описаны в разделе 1). В рассматриваемом случае имелась патологически извитая правая внутренняя сонная артерия, расположенная на снимке между отметками S2 и S3.

Путем выделения центральных линий для данной трехмерной структуры был получен одномерный граф. Характеристики полученного графа, подбор параметров и настройка одномерной модели подробно описаны в разделе 5. Для данного пациента проводилась доплерография сосудов, и имеются измерения пиковых систолических скоростей в главных артериях головного мозга. Одномерная модель кровотока воспроизводит референтные скорости во всех точках, за исключением патологически извитого сосуда (см. раздел 2).

Для детального воспроизведения кровотока в области патологии в текущей главе разработана двухмасштабная модель, в которой патологически извитый сосуд считается трехмерным, а остальная часть сосудистой сети одномерной. Расчетная область двухмасштабной модели представлена на рис. 3.1 справа. При расчетах будет использоваться как жесткое сопряжение моделей разных размерностей (в этом случае модель будет обозначена 1D-3D), так и мягкое с добавлением эластичной 0D сферы на интерфейсах (модель будет обозначена 1D0D3D).

3.4 Результаты

Для расчетов двухмасштабной моделью в трехмерной области строилась тетраэдральная сетка, пример приведен на рисунке 3.2 слева. В численных экспериментах использовались сетки с разным шагом по пространству, в таблице 3.1 для каждой из них указано соответствующее количество тетраэдров.

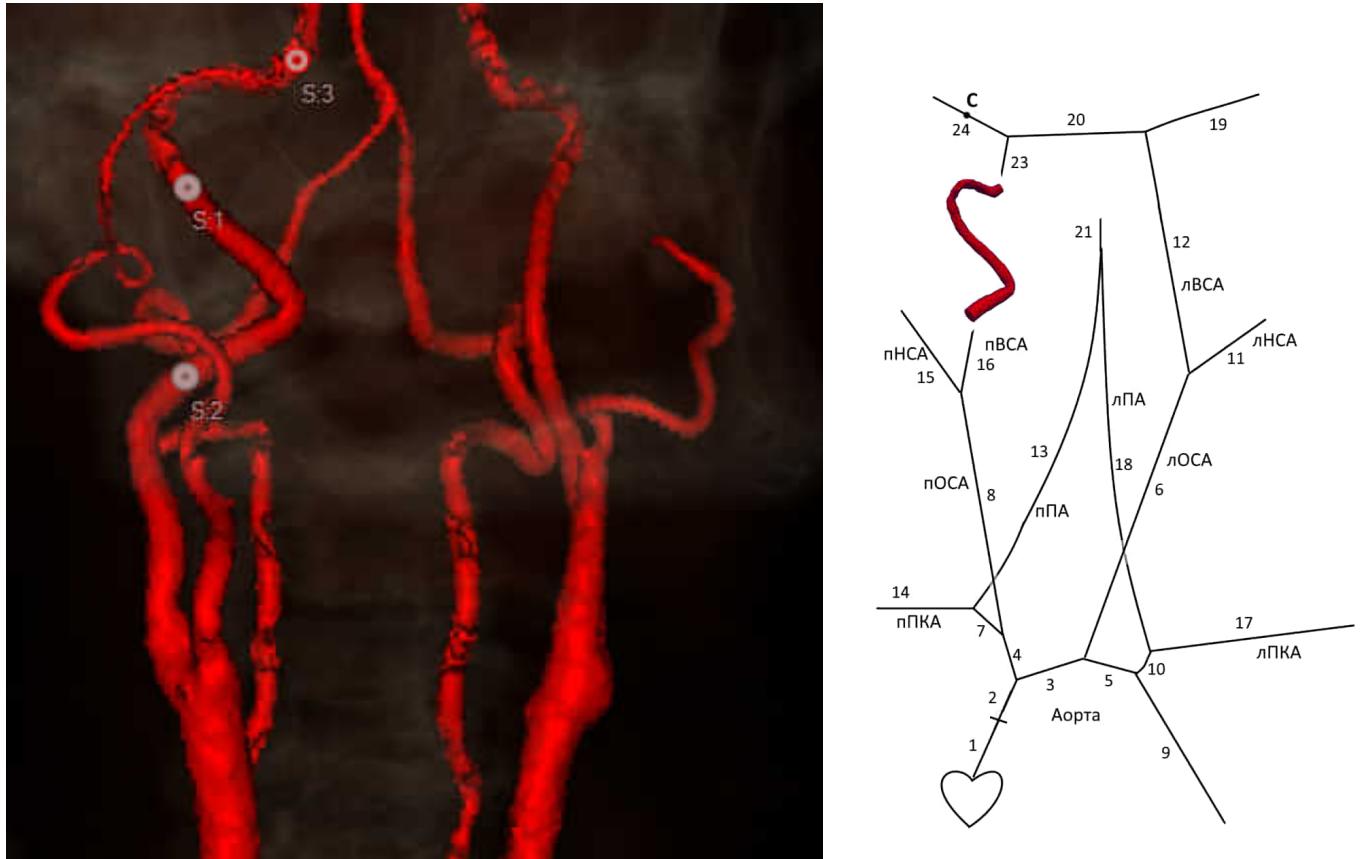


Рис. 3.1: Структура сосудистого русла конкретного пациента. Слева трехмерная геометрия сосудов, полученная путем сегментации данных компьютерной томографии (патологическая извивость расположена между отметками S2 и S3). Справа соответствующая расчетная область двухмасштабной модели.

ТАБЛИЦА 3.1: Расчетные сетки в трехмерной области

Название сетки	Шаг сетки (мм)	Количество тетраэдров
Сетка 2.0	2.0	3170
Сетка 1.66	1.66	5275
Сетка 1.44	1.44	7714
Сетка 1.25	1.25	11466
Сетка 1.0	1.0	22367
Сетка 0.87	0.87	34871

Пример численного решения в трехмерной области (сетка 2.0) в момент систолы приведен на рисунке 3.2. Максимальная скорость наблюдается в области извивости.

Во всех проведенных численных экспериментах, а именно при расчете 1D-3D и 1D0D3D моделями с использованием сеток из таблицы 3.1, пиковая систолическая скорость в трехмерной области варьировалась в диапазоне 110-120 см/с. Пиковая систолическая скорость крови в патологически извитом

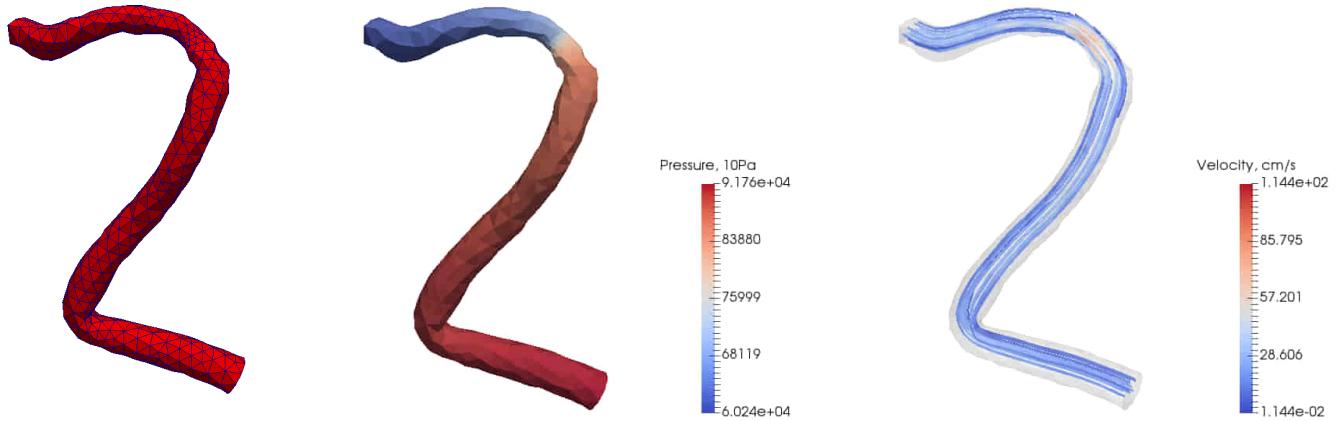


Рис. 3.2: Патологически извитый сосуд. Слева пример расчетной тетраэдральной сетки. В середине распределение давления в момент систолы. Справа численное решение для скорости (линии тока) в момент систолы.

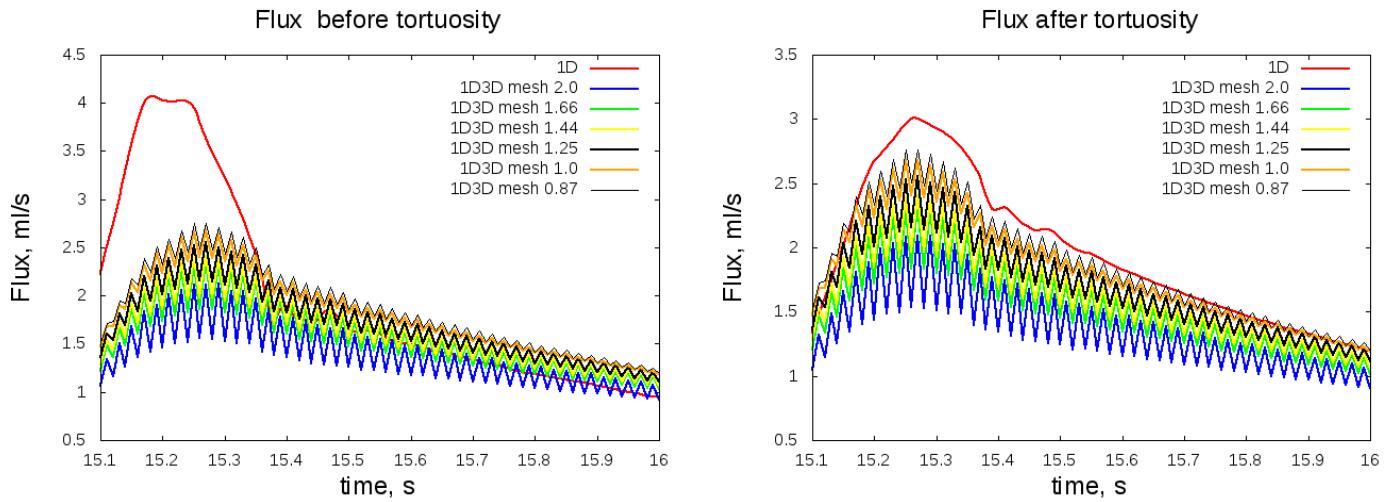


Рис. 3.3: Поток крови, рассчитанный двухмасштабной 1D-3D (жесткая спивка) и одномерной 1D моделями: слева перед патологически извитым сосудом, справа - после.

сосуде, измеренная доплером у пациента, составляла 110 см/с. Максимальная скорость крови, определенная по сечению сосуда, рассчитанная одномерной моделью, равна 17 см/с. Следовательно, пиковая систолическая скорость, предсказанная с помощью одномерного моделирования, составляет 34 см/с (уравнения модели выводятся в предположении профиля Пуазейля). Таким образом, одномерная модель течения крови существенно недооценивает пиковую систолическую скорость, тогда как двухмасштабная модель дает корректную оценку.

При расчете 1D-3D моделью на стыке областей разных размерностей возникали отраженные волны. Амплитуда осцилляций незначительно уменьшилась при измельчении сетки (см.рис. 3.3).

Использование мягкого метода сопряжения одномерной и трехмерной моделей позволяет частично

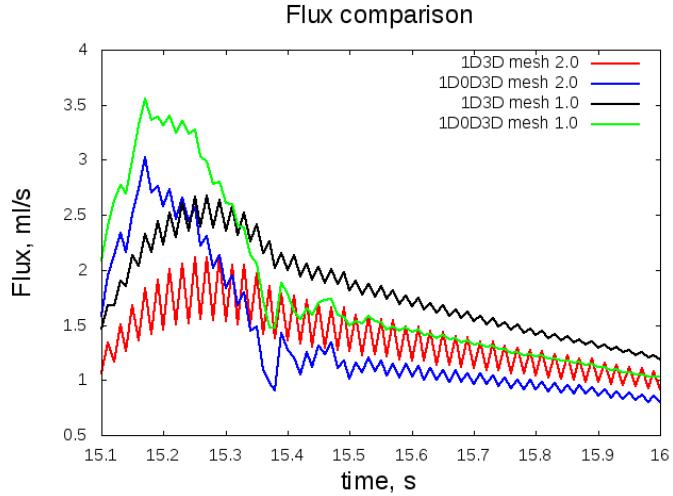


Рис. 3.4: Сравнение потоков крови перед патологически извитым сосудом, рассчитанных двухмасштабными 1D-3D и 1D-0D-3D моделями на сетках 2.0 и 1.0.

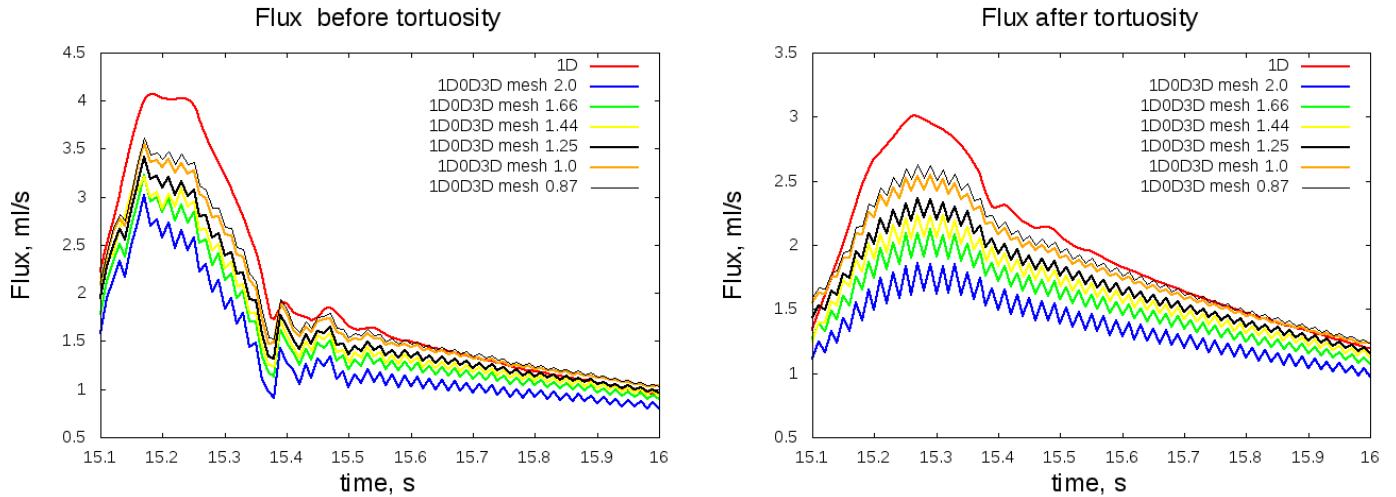


Рис. 3.5: Поток крови, рассчитанный двухмасштабной 1D0D3D (мягкая сшивка) и одномерной 1D моделями: слева перед патологически извитым сосудом, справа - после.

компенсировать отсутствие эластичности в трехмерной области, и этот эффект становится заметнее при измельчении сетки (рис. 3.4, 3.5). Как видно из рисунка 3.5, график потока, рассчитанного 1D0D3D моделью до и после области патологии, при измельчении сетки стремится к решению, полученному одномерной моделью, в тех же точках.

Важным параметром для исследования является перепад давления, создаваемый патологией. Из рисунка 3.6 видно, что график перепада давления, рассчитанный 1D0D3D моделью, при измельчении сетки также стремится к кривой, рассчитанной одномерной моделью.

В таблице 3.2 приведены перепады давления, создаваемые патологически извитым сосудом во время систолы, рассчитанные 1D0D3D моделью с разными расчетными сетками в трехмерной области и одномерной моделью. Из приведенных данных видно, что при измельчении сетки перепад давления,

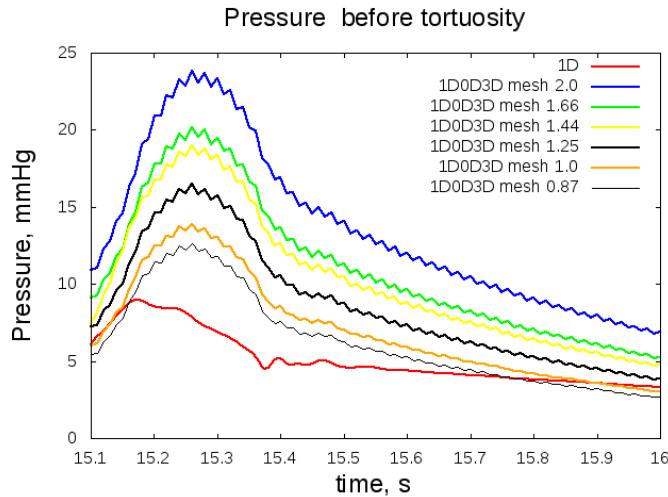


Рис. 3.6: Разность давлений до и после патологически извитого сосуда: результаты расчетов одномерной и 1D0D3D моделей.

рассчитанный двухмасштабной моделью, приближается к величине, рассчитанной одномерной моделью.

ТАБЛИЦА 3.2: Перепад давления, создаваемый патологически извитым сосудом во время систолы

Название сетки	Перепад давления (мм рт ст)
1D0D3D, сетка 2.0	24.4
1D0D3D, сетка 1.66	20.5
1D0D3D, сетка 1.44	19.0
1D0D3D, сетка 1.25	16.7
1D0D3D, сетка 1.0	13.8
1D0D3D, сетка 0.87	12.6
1D	9.02

Таким образом, численное решение, получаемое двухмасштабной 1D0D3D моделью в одномерной области, стремится к решению, рассчитанному полностью одномерной моделью при измельчении расчетной сетки. Преимуществом использования двухмасштабной модели является возможность воспроизводить пиковые систолические скорости в области патологии. Следовательно, двухмасштабная модель может воспроизводить референтные данные во всех точках измерения, включая область патологии.

3.5 Выводы

При моделировании кровотока в сети сосудов с патологически извитым сосудом необходимо использовать двухмасштабное моделирование, где область патологии считается трехмерной, а остальная

часть сосудистой сети одномерной. В этом случае возможно корректно воспроизвести пиковые систолические скорости в окрестности извивости, которые не воспроизводятся одномерной моделью. Воспроизведение корректных пиковых систолических скоростей является принципиальным при пациент-ориентированном моделировании, поскольку именно эти данные можно получить при допплерометрии реального человека.

При построении двухмасштабной модели необходимо использовать мягкое сопряжение одномерной и трехмерной подмоделей. Включение эластичных 0D сфер на интерфейсах помогает компенсировать отсутствие эластичности в трехмерной области и погасить отраженные волны.

Двухмасштабная 1D0D3D модель способна воспроизвести гемодинамику конкретного пациента во всех точках, включая область патологически извитого сосуда.

Литература

- [1] Devault K., Gremaud P. et al. Blood flow in the circle of Willis: modeling and calibration // *Multiscale Model Simul.* — 2008. — Vol. 7, no. 2. — Pp. 888–909.
- [2] Alastruey J., Parker K. et al. Modelling the circle of Willis to assess the effects of anatomical variations and occlusions on cerebral flows. // *Med Eng Phys.* — 2007. — Vol. 40, no. 8. — Pp. 1794–805.
- [3] Liang F., Fukasaku K. et al. A computational model study of the influence of the anatomy of the circle of willis on cerebral hyperperfusion following carotid artery surgery. // *BioMedical Engineering.* — 2011. — Vol. 40, no. 8. — Pp. 1794–805.
- [4] Wang L., Zhao F. et al. Pressure Drop in Tortuosity/Kinking of the Internal Carotid Artery: Simulation and Clinical Investigation // *BioMed Research International.* — 2016. — Vol. 2016.
- [5] Simakov S., A. Kholodov. Computational study of oxygen concentration in human blood under low frequency disturbances // *Mathematical models and computer simulations.* — 2009. — Vol. 1, no. 2. — Pp. 283–295.
- [6] Vassilevskii Yu., Simakov S. et al. Numerical issues of modelling blood flow in networks of vessels with pathologies // *Russian Journal of Numerical Analysis and Mathematical Modelling.* — 2011. — Vol. 26, no. 6. — Pp. 605–622.
- [7] Dobroserdova T., Olshanskii M., S. Simakov. Multiscale coupling of compliant and rigid walls blood flow models // *Int. J. Numer. Meth. Fluids.* — 2016. — Vol. 82, no. 12. — Pp. 799 – 817.
- [8] Advanced Numerical Instruments 3D / K. Lipnikov, Yu. Vassilevski, A. Danilov et al. — <http://sourceforge.net/projects/ani3d>.

4. Разработка эффективных методов решения систем уравнений, возникающих в трехмерных моделях кровотока

4.1 Метод расчета трехмерных течений несжимаемой жидкости в области с границей из гиперупругого материала

4.1.1 Уравнения модели

Рассмотрим меняющуюся во времени область $\Omega(t) \subset \mathbb{R}^3$, подобласти $\Omega^f(t)$ и $\Omega^s(t)$ которой заполнены несжимаемой жидкостью и гиперупругим материалом, интерфейс между средами $\Gamma^{fs}(t)$. Обозначим через $\Omega_f = \Omega^f(0)$, $\Omega_s = \Omega^s(0)$, $\Gamma_{fs} = \Gamma^{fs}(0)$ референтные подобласти, которые отображаются в физические подобласти отображением $\xi(\mathbf{x}, t)$. Если $\mathbf{u}(\mathbf{x})$ – перемещение в точке \mathbf{x} , то $\mathbf{u}(\mathbf{x}, t) := \xi(\mathbf{x}, t) - \mathbf{x}$.

Динамика жидкости описывается векторным полем скорости \mathbf{v} и скалярным полем давления p . Монолитный подход к описанию взаимодействия течения и упругой стенки использует перемещения \mathbf{u} и скорости \mathbf{v} для обеих сред, а также градиент деформации $\mathbf{F} = \mathbf{I} + \nabla \mathbf{u}$ и его детерминант $J := \det(\mathbf{F})$. Пусть $\rho_{f,s}$ – плотность сред, $\boldsymbol{\sigma}_{f,s}$ – тензор напряжений Коши в средах, $J(\boldsymbol{\sigma}_{f,s} \circ \xi)\mathbf{F}^{-T}$ – первый тензор Пиолы-Кирхгофа.

Уравнения движения каждой из сред

$$\frac{\partial \mathbf{v}}{\partial t} = \begin{cases} \rho_s^{-1} \operatorname{div} (J(\boldsymbol{\sigma}_s \circ \xi^s) \mathbf{F}^{-T}) & \text{в } \Omega_s, \\ (J\rho_f)^{-1} \operatorname{div} (J(\boldsymbol{\sigma}_f \circ \xi^f) \mathbf{F}^{-T}) - (\nabla \mathbf{v}) \left(\mathbf{F}^{-1} \left(\mathbf{v} - \frac{\partial \mathbf{u}}{\partial t} \right) \right) & \text{в } \Omega_f \end{cases} \quad (4.1)$$

дополняется кинематическим уравнением в гиперупругом материале

$$\frac{\partial \mathbf{u}}{\partial t} = \mathbf{v} \quad \text{в } \Omega_s, \quad (4.2)$$

уравнением несжимаемости жидкости

$$\operatorname{div} (J\mathbf{F}^{-1}\mathbf{v}) = 0 \quad \text{в } \Omega_f \quad (4.3)$$

и уравнением для (виртуальных) перемещений в жидкости

$$-\operatorname{div} \left[J \left(\lambda_m \operatorname{tr} \left(\nabla \left[\frac{\partial \mathbf{u}}{\partial t} \right]^k \mathbf{F}^{-1} \right) \mathbf{I} + \mu_m \left(\nabla \left[\frac{\partial \mathbf{u}}{\partial t} \right]^k \mathbf{F}^{-1} + \left(\nabla \left[\frac{\partial \mathbf{u}}{\partial t} \right]^k \mathbf{F}^{-1} \right)^T \right) \right) \mathbf{F}^{-T} \right] = 0 \quad \text{в } \Omega_f, \quad (4.4)$$

где коэффициенты Ламе λ_m, μ_m зависят от объема ячейки физической сетки $\mu_m^{(e)} = \mu_s |\Delta_e|^{-1.2}$, $\lambda_m = 16\mu_m$. Уравнение (4.4), предложенное в [1], обеспечивает наивысшую надежность расчета с точки зрения невыворачивания физической сетки.

На интерфейсе ставятся условия непрерывности скоростей и усилий

$$\mathbf{v}^s = \mathbf{v}^f, \quad \boldsymbol{\sigma}_f \mathbf{F}^{-T} \mathbf{n} = \boldsymbol{\sigma}_s \mathbf{F}^{-T} \mathbf{n} \quad \text{на } \Gamma_{fs}, \quad (4.5)$$

на границах ставятся краевые условия

$$\begin{aligned} \mathbf{v} &= \mathbf{g}_D \quad \text{на } \Gamma_{f0}, \quad \boldsymbol{\sigma}_f \mathbf{F}^{-T} \mathbf{n} = \mathbf{g}_N + \frac{\rho_f}{2} (\mathbf{v} \cdot \mathbf{n})_- \mathbf{v} \quad \text{на } \Gamma_{\text{out}}, \\ \mathbf{u} &= \mathbf{0} \quad \text{на } \Gamma_{s0} \cup \Gamma_{f0} \cup \Gamma_{\text{out}}, \end{aligned} \quad (4.6)$$

где \mathbf{n} – внешняя нормаль, $\Gamma_{s0} := \partial\Omega(0) \cap \partial\Omega_s$, $\partial\Omega(0) \cap \partial\Omega_f = \Gamma_{f0} \cup \Gamma_{\text{out}}$, причем скорость на Γ_{f0} считается заданной, $(\mathbf{v} \cdot \mathbf{n})_- := \min 0, (\mathbf{v} \cdot \mathbf{n})$. Начальные условия

$$\mathbf{u}(\mathbf{x}, 0) = \mathbf{0}, \quad \mathbf{v}(\mathbf{x}, 0) = \mathbf{v}_0(\mathbf{x}) \quad \text{на } \Omega(0). \quad (4.7)$$

Тензоры напряжений в ньютоновской жидкости и гиперупругом материале удовлетворяют соотношениям

$$\boldsymbol{\sigma}_f = -p_f \mathbf{I} + \mu_f (\nabla \mathbf{v} \mathbf{F}^{-1} + \mathbf{F}^{-T} (\nabla \mathbf{v})^T) \quad \text{в } \Omega_f, \quad (4.8)$$

$$\boldsymbol{\sigma}_s = \frac{1}{J} \mathbf{F} (\lambda_s \operatorname{tr}(\mathbf{E}) \mathbf{I} + 2\mu_s \mathbf{E}) \mathbf{F}^T, \quad \mathbf{E} = \frac{1}{2} (\mathbf{F}^T \mathbf{F} - \mathbf{I}). \quad (4.9)$$

Уравнения (4.1)–(4.9) позволяют определить поля давления (разрывное на интерфейсе), скорости и перемещений (непрерывные на интерфейсе).

4.1.2 Численная схема

На тетраэдральной сетке с ячейками регулярной формы в подобластях $\Omega_s \cup \Omega_f$ введем конечно-элементные пространства $\mathbb{V}_h \subset H^1(\Omega(0))^3$, $\mathbb{Q}_h \subset L^2(\Omega(0))$, состоящие из непрерывных кусочно-квадратичных и кусочно-линейных функций, а также их подпространства $\mathbb{V}_h^0 = \{\mathbf{v} \in \mathbb{V}_h : \mathbf{v}|_{\Gamma_{s0} \cup \Gamma_{f0}} = \mathbf{0}\}$, $\mathbb{V}_h^{00} = \{\mathbf{v} \in \mathbb{V}_h : \mathbf{v}|_{\Gamma_{s0} \cup \Gamma_{f0}} = \mathbf{0}\}$.

$\mathbb{V}_h^0 : \mathbf{v}|_{\Gamma_{sf}} = \mathbf{0}\}$. Пара пространств $\mathbb{V}_h, \mathbb{Q}_h$ является LBB-устойчивой:

$$\inf_{q_h \in \mathbb{Q}_h} \sup_{\mathbf{v}_h \in \mathbb{V}_h^0} \frac{(q_h, \operatorname{div} \mathbf{v}_h)}{\|\nabla \mathbf{v}_h\| \|q_h\|} \geq c_0 > 0.$$

Для шага по времени Δt обозначим $\mathbf{u}^k(\mathbf{x}) \approx \mathbf{u}(k\Delta t, \mathbf{x})$ и аппроксимацию производной по времени $[\partial \mathbf{u}/\partial t]^k = \Delta t^{-1}(\mathbf{u}^k - \mathbf{u}^{k-1})$. Кроме того, для $\mathbf{F}(\mathbf{u}), \mathbf{E}(\mathbf{u})$ обозначим $\mathbf{S}(\mathbf{u}) = \lambda_s \operatorname{tr}(\mathbf{E}(\mathbf{u})) \mathbf{I} + 2\mu_s \mathbf{E}(\mathbf{u})$, $\mathbf{F}_k = \mathbf{F}(\mathbf{u}^k)$, $J_k = \det(\mathbf{F}_k)$, $\mathbf{E}_k = \mathbf{E}(\mathbf{u}^k)$, $\mathbf{S}_k = \mathbf{S}(\mathbf{u}^k)$, $\mathbf{D}_k = \mathbf{D}_{\mathbf{u}^k}$, $\mathbf{D}_{\mathbf{u}} \mathbf{v} = \frac{1}{2} ((\nabla \mathbf{v}) \mathbf{F}^{-1}(\mathbf{u}) + \mathbf{F}^{-T}(\mathbf{u})(\nabla \mathbf{v})^T)$ и $\mathbf{F}_{k+\frac{1}{2}} = \frac{1}{2}(\mathbf{F}_k + \mathbf{F}_{k+1})$.

Численная схема для приближенного конечно-элементного решения уравнений (4.1)–(4.9) ищет $\{\mathbf{u}^k, \mathbf{v}^k, p^k\} \in \mathbb{V}_h^0 \times \mathbb{V}_h \times \mathbb{Q}_h$, удовлетворяющие $\mathbf{v}^k = \mathbf{g}_D(\cdot, k\Delta t)$ на Γ_{f0} при заданных $\{\mathbf{u}^{k-1}, \mathbf{v}^{k-1}\} \in \mathbb{V}_h^0 \times \mathbb{V}_h$, такие что:

$$\begin{aligned} & \int_{\Omega_s} \rho_s \left[\frac{\partial \mathbf{v}}{\partial t} \right]^k \psi \, d\mathbf{x} + \int_{\Omega_s} \mathbf{F}_{k-\frac{1}{2}} \mathbf{S}_k : \nabla \psi \, d\mathbf{x} \\ & + \int_{\Omega_f} \rho_f J_{k-1} \left[\frac{\partial \mathbf{v}}{\partial t} \right]^k \psi \, d\mathbf{x} + \int_{\Omega_f} \rho_f J_k (\nabla \mathbf{v}^k) \mathbf{F}_k^{-1} \left(\mathbf{v}^k - \left[\frac{\partial \mathbf{u}}{\partial t} \right]^k \right) \psi \, d\mathbf{x} \\ & + \int_{\Omega_f} 2\mu_f J_k \mathbf{D}_k \mathbf{v}^k : \mathbf{D}_k \psi \, d\mathbf{x} - \int_{\Omega_f} p^k J_k \mathbf{F}_k^{-T} : \nabla \psi \, d\mathbf{x} \\ & + \int_{\Omega_f} \frac{\rho_f}{2} \left(\left[\frac{\partial J}{\partial t} \right]^k + \operatorname{div} \left(J_k \mathbf{F}_k^{-1} \left(\mathbf{v}^k - \left[\frac{\partial \mathbf{u}}{\partial t} \right]^k \right) \right) \right) \psi \, d\mathbf{x} = \int_{\Gamma_{\text{out}}} (\mathbf{g}_N + \frac{\rho_f}{2} (\mathbf{v}^k \cdot \mathbf{n})_- \mathbf{v}^k) \cdot \psi \, ds \end{aligned} \quad (4.10)$$

для всех $\psi \in \mathbb{V}_h^0$,

$$\int_{\Omega_s} \left[\frac{\partial \mathbf{u}}{\partial t} \right]^k \phi \, d\mathbf{x} - \int_{\Omega_s} \mathbf{v}^k \phi \, d\mathbf{x} = 0 \quad (4.11)$$

для всех $\phi \in \mathbb{V}_h^{00}$,

$$\int_{\Omega_f} J_k (\nabla \mathbf{v}^k) : \mathbf{F}_k^{-T} q \, d\mathbf{x} = 0 \quad (4.12)$$

для всех $q \in \mathbb{Q}_h$. Отметим, что на границе вытока добавлены стабилизирующие члены [2], а на интерфейсе Γ_{sf} выполняется условие поточечной непрерывности скоростей

$$\left[\frac{\partial \mathbf{u}}{\partial t} \right]^k = \mathbf{v}^k \quad \text{on } \Gamma_{sf}. \quad (4.13)$$

Последний интеграл в левой части (4.10) стремится к нулю при измельчении сетки, он добавлен для обеспечения консервативности дискретизации и возможности теоретического анализа [3, 4]. В рамках анализа доказана следующая теорема

Теорема 4.1. Пусть виртуальные перемещения в Ω_f такие, что $J_k > 0$, $k = 1, \dots, N - 1$. Тогда решение (4.10)–(4.13) удовлетворяет априорной оценке

$$\begin{aligned} \frac{1}{2} \left\| \rho_s^{\frac{1}{2}} \left[\frac{\partial \mathbf{u}}{\partial t} \right]^N \right\|_{\Omega_s}^2 + \frac{\lambda_s}{2} \| \operatorname{tr}(\mathbf{E}_N) \|_{\Omega_s}^2 + \mu_s \| \mathbf{E}_N \|_{\Omega_s}^2 \\ + \frac{\rho_f}{2} \| \mathbf{v}^N \|_{\Omega_f^N}^2 + 2\mu_f \sum_{k=1}^N \Delta t \| \mathbf{D}_k \mathbf{v}^k \|_{\Omega_f^k}^2 \\ \leq \| \rho_s^{\frac{1}{2}} \mathbf{v}^0 \|_{\Omega_s}^2 + \frac{\rho_f}{2} \| \mathbf{v}^0 \|_{\Omega_f^0}^2 + \frac{\lambda_s}{2} \| \operatorname{tr}(\mathbf{E}_0) \|_{\Omega_s}^2 + \mu_s \| \mathbf{E}_0 \|_{\Omega_s}^2. \quad (4.14) \end{aligned}$$

4.1.3 Верификация численной схемы

Подробное исследование численной схемы изложено в [5]. Первая тестовая задача имеет прямое отношение к течению крови в артерии [6–11] и задает вид референтного решения в виде графиков продольных и радиальных смещений точек податливой стенки от времени. Рассматривается течение несжимаемой жидкости в трубке кругового сечения с податливыми стенками. Трубка имеет длину 50mm, внутренний диаметр 10mm и толщину стенки 1mm. Жидкость имеет плотность 10^{-3}g/mm^3 и кинематическую вязкость $3\text{mm}^2/\text{s}$. Стенка имеет плотность $\rho_s = 1.2 \cdot 10^{-3}\text{g/mm}^3$, модуль упругости $E = 3 \cdot 10^5\text{g/mm/s}^2$ и коэффициент Пуассона $\nu = 0.3$ для гиперупругой модели Сен-Венана-Киргофа. Трубка закреплена за оба торца и в начальный момент жидкость покоятся.

На левом открытом конце трубы задается внешнее давление $p_{ext} = .333 \cdot 10^3\text{Pa}$ для $t \in (0, 3 \cdot 10^{-3})\text{s}$, которое потом сбрасывается до нуля, тогда как на правом открытом конце трубы внешнее давление $p_{ext} = 0$ для всего расчета. Такие граничные условия порождают пульсовую волну, бегущую вдоль трубы. Внешнее давление учитывается в (4.10)–(4.13) через граничное условие $\boldsymbol{\sigma}_f \mathbf{F}^{-T} \mathbf{n} = p_{ext} \mathbf{n}$.

Были построены три расчетные сетки (грубая с 13200/6336 тетраэдров в Ω_s/Ω_f , средняя с 29202/11904 тетраэдров, мелкая с 89232/38016 тетраэдров), отношение шагов между которыми равно приблизительно $\sqrt{2}$. Шаг по времени $\Delta t = 10^{-4}\text{s}$, стабилизирующая добавка в граничном условии не использовалась. Построение сетки и конечно-элементной модели осуществлено с помощью библиотеки Ani3D [12].

На Рис. 4.1 представлены в центральном сечении поле скоростей и перемещения стенки, увеличенные в 10 раз. Рис. 4.1 также демонстрирует временные зависимости радиальной и продольной компонент вектора перемещений точки на внутренней стенке трубы в середине трубы. Как видно из рисунка, расчет на средней стеке почти сошелся. Обе зависимости совпадают с референтными графиками из [7].

Вторая тестовая задача базируется на физическом эксперименте [13], поставленном с целью тестирования различных моделей взаимодействия течения и упругого препятствия [1, 14, 15]. Измерения характеристик течения и препятствия проводились для как стационарных (Фаза 1), так и нестационарных (Фаза 2) ламинарных течениях на втуках в камеру с заданной геометрией, где прикреплен

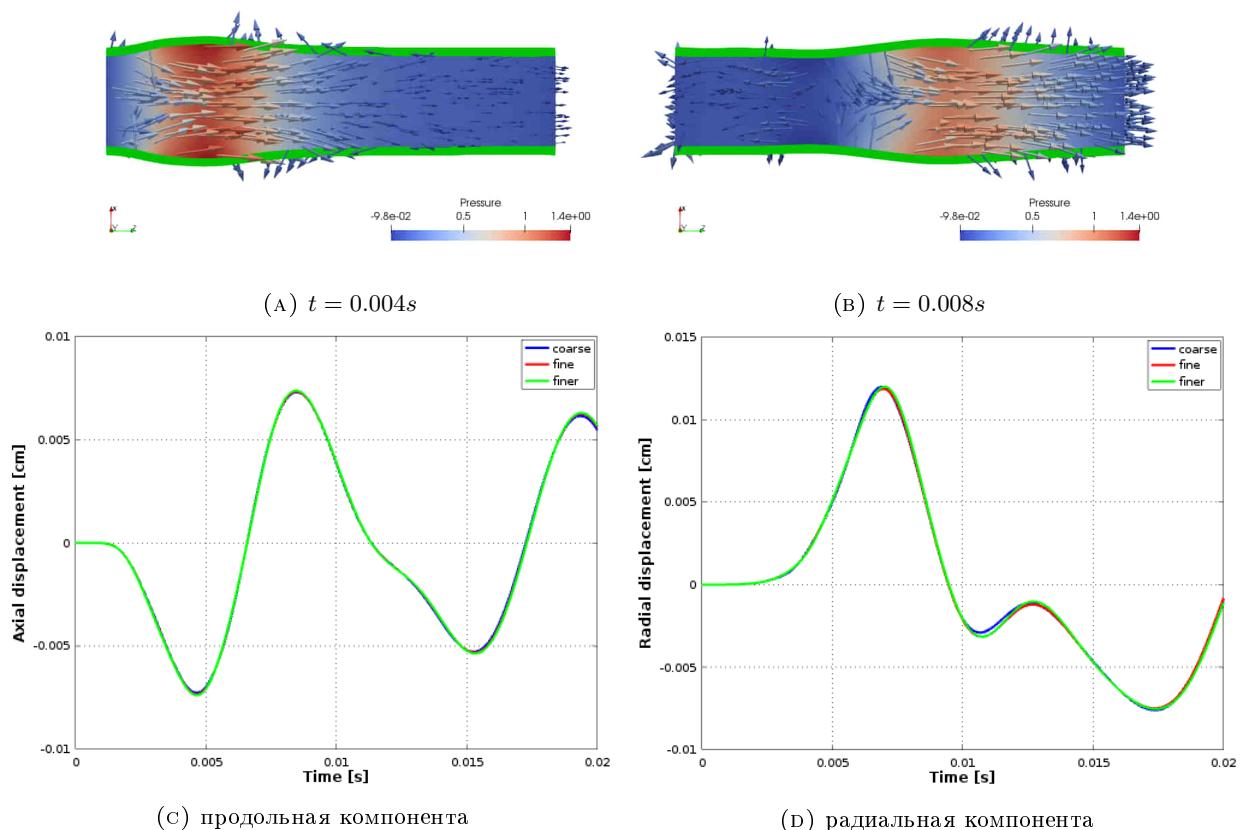


Рис. 4.1: Вверху: поле скоростей, поле давления, вектора скорости и перемещений на центральном срезе (радиальные компоненты увеличены в 10 раз). Внизу: продольная и осевая компоненты перемещения внутренней стенки посередине трубы, на трех последовательно измельченных сетках.

силиконовый лепесток (препятствие). Максимальные числа Рейнольдса в обоих режимах равнялись 651 и 1283, что соответствует течениям крови в некоторых регионах.

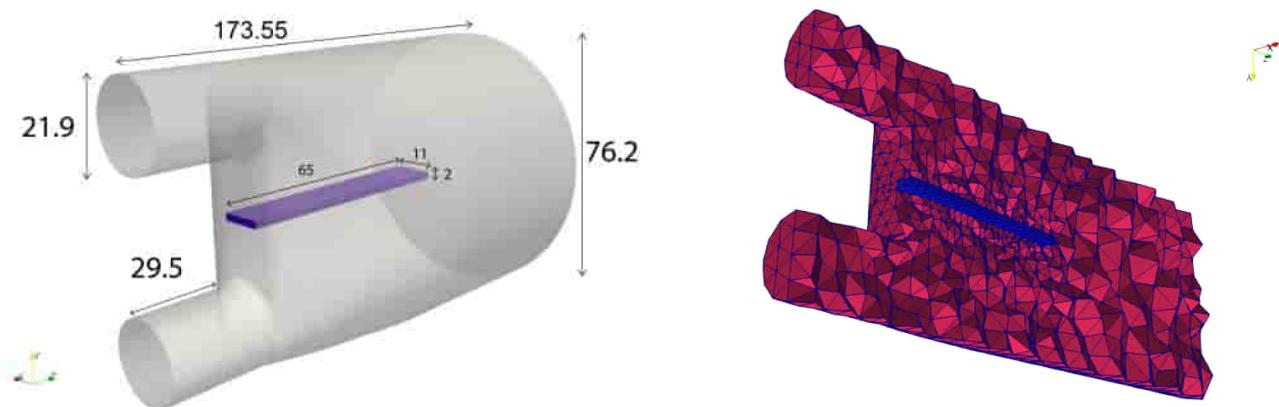


Рис. 4.2: Расчетная область (слева); расчетная сетка (справа).

Длина цилиндрической камеры течения – 173.55mm, диаметр – 76.2mm, две втковые трубы диаметра 21.9mm и длины 29.5mm плавно переходят в камеру с единым выходом. Силиконовый лепесток 2 ×

$11 \times 65\text{mm}$ с плотностью $\rho_s = 1063\text{kg/m}^3$ прикреплен к стенке камеры в плоскости $z = 0$. Данные по его одноосному растяжению [13] соответствуют модулю Юнга $E = 2.1626 \cdot 10^5\text{Pa}$ и коэффициенту Пуассона $\nu = 0.3151$ [1]. Сила тяжести 9.81m/s^2 действует вдоль оси y . Плотности жидкости в фазах 1 и 2 эксперимента были 1163.3kg/m^3 и 1164kg/m^3 , кинематические вязкости равнялись $10.75\text{mm}^2/\text{s}$ и $11.49\text{mm}^2/\text{s}$, соответственно. В Фазе 1 эксперимента приписывались параболические профили для компонент скорости: $v_z = 615\text{mm/s}$ на верхнем втоке, и $v_z = 630\text{mm/s}$ на нижнем втоке. В Фазе 2 скорости втока являются периодическими по времени с частотой $1/6$ гц, профили компонент в центрах втоковых патрубков заданы. Границные условия на вытоке (4.6) и $\mathbf{g}_N = g \mathbf{y} \mathbf{n}$, где g – гравитационное ускорение.

Расчетная сетка построена для случая нулевого течения и отсутствия силы Архимеда, содержит 28712 и 733 тетраэдров в Ω_f и Ω_s , соответственно. Для P2-P2-P1 конечных элементов для перемещений, скоростей и давления количество неизвестных в линейных системах равно 254439. Построение сетки и конечно-элементной модели осуществлено с помощью библиотеки Ani3D [12]. Для расчета модельного времени $T = 23.5$ с шагом $\Delta t = 10^{-2}$ в Фазе 1 потребовалось 14.7 часов на 80 ядрах параллельного кластера, из них решение линейных систем с помощью библиотеки MUMPS [16] (8 MPI процессов, каждый из которых использовал 10 нитей для параллельного BLAS) потребовало 12.7 часов, так что один шаг по времени требовал примерно 22 секунды расчета. Для расчета модельного времени $T = 12$ с шагом $\Delta t = 10^{-2}$ в Фазе 2 потребовалось 6 часов на 96 ядрах параллельного кластера, из них решение линейных систем с помощью библиотеки MUMPS (8 MPI процессов, каждый из которых использовал 12 нитей для параллельного BLAS) потребовало 5.2 часа, так что один шаг по времени требовал примерно 18 секунд расчета.

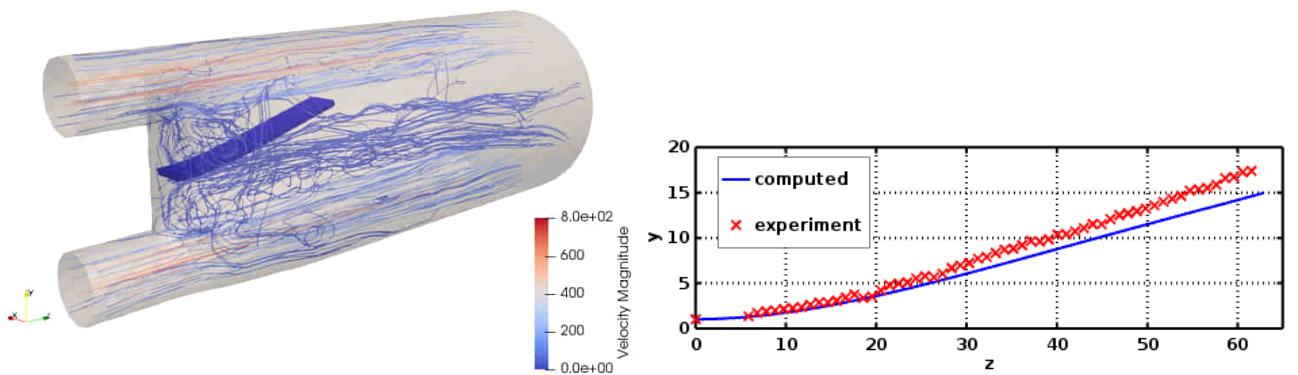


Рис. 4.3: Численное решение Фазы 1: линии тока и значения модуля скорости (слева), положение центральной линии лепестка в вертикальной плоскости (справа).

Рис. 4.3 показывает установившееся течение Фазы 1 (на самом деле, оно несильно возмущается со временем) и положение динамического равновесия лепестка, в котором сила Архимеда уравновешена воздействием потока. Отклонение положения центральной линии от наблюдаемой в эксперименте обусловлено отсутствием данных об изгибных свойствах лепестка.

Рис. 4.4 демонстрирует течение Фазы 2 и отклонение торцевой точки лепестка в разные моменты времени. Отметим появление и исчезновение вихревых структур и формирование вихревой пелены за лепестком.

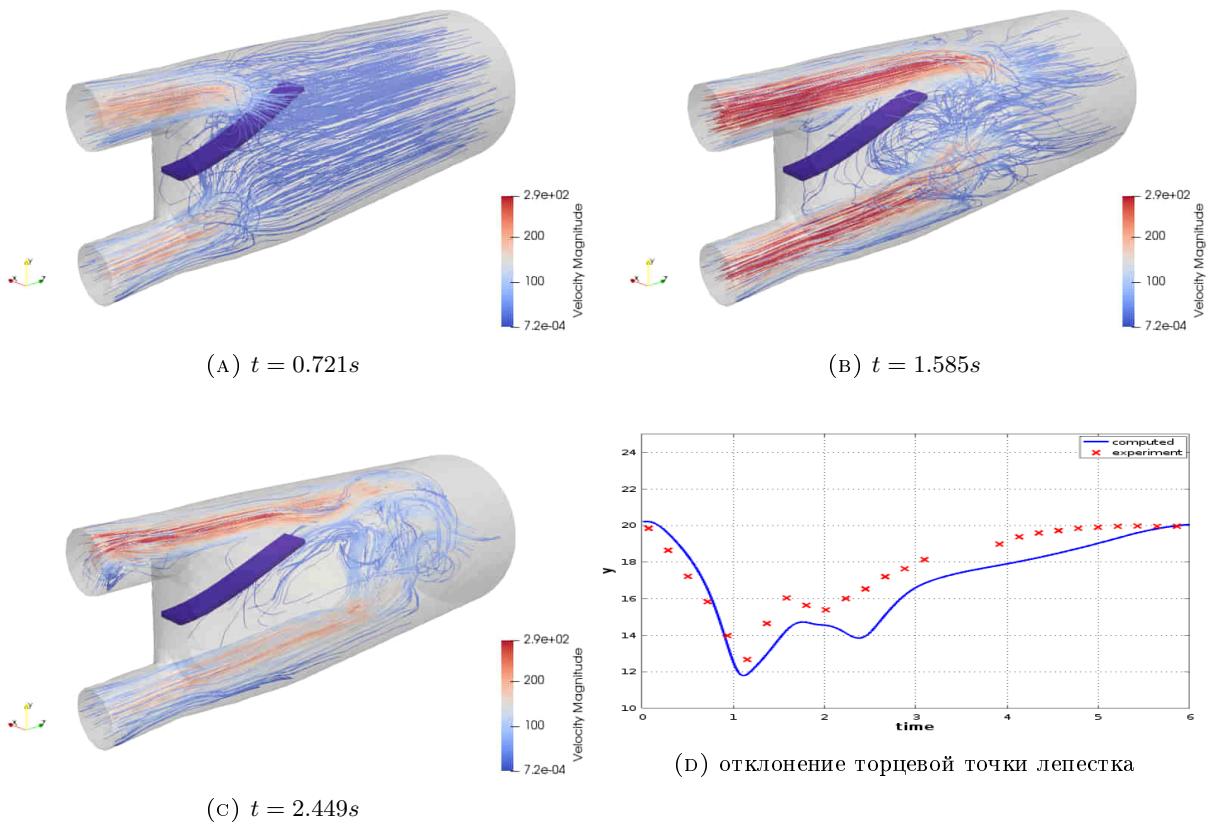


Рис. 4.4: Численное решение Фазы 2: линии тока и значения модуля скорости (A, B, C), отклонение центральной торцевой точки лепестка в вертикальной плоскости (D).

4.2 Метод расчета трехмерных течений несжимаемой жидкости в области с заданной движущейся границей

4.2.1 Уравнения модели

Пусть задано отображение пространственно-временного цилиндра $Q := \Omega_0 \times [0, T]$, $\Omega_0 \subset \mathbb{R}^3$, $\xi : Q \rightarrow Q^{\text{phys}} := \bigcup_{t \in [0, T]} \Omega(t) \times \{t\}$, где $\Omega(t) \subset \mathbb{R}^3$ — область с заданной движущейся границей, такое, что $\xi(\Omega_0 \times \{t\}) = \Omega(t)$. Предположим, что для $\mathbf{F} := \nabla_{\mathbf{x}}\xi$ и $J := \det(\mathbf{F})$ существуют положительные C_F, c_J , такие, что

$$\inf_Q J \geq c_J > 0, \quad \sup_Q (\|\mathbf{F}\|_F + \|\mathbf{F}^{-1}\|_F) \leq C_F, \quad \|\mathbf{F}\|_F := \text{tr}(\mathbf{F}\mathbf{F}^T)^{\frac{1}{2}}. \quad (4.15)$$

Отображение ξ может быть задано либо аналитически (см. численный эксперимент в конце раздела) или набором топологически эквивалентных сеток, покрывающих область $\Omega(t)$ в моменты времени $t_k = k\Delta t$, где Δt — шаг по времени.

Динамика несжимаемой ньютоновской жидкости с кинематической вязкостью ν описывается уравнениями Навье-Стокса в референтной области Ω_0 :

$$\begin{cases} \mathbf{v}_t - J^{-1} \operatorname{div}(J(\hat{\boldsymbol{\sigma}} \circ \boldsymbol{\xi}) \mathbf{F}^{-T}) + (\nabla \mathbf{v})(\mathbf{F}^{-1}(\mathbf{v} - \boldsymbol{\xi}_t)) = \mathbf{f} \\ \operatorname{div}(J\mathbf{F}^{-1}\mathbf{v}) = 0 \end{cases}, \quad (4.16)$$

с объемными силами \mathbf{f} и начальным условием $\mathbf{v}(\mathbf{x}, 0) = \mathbf{v}_0(\mathbf{x})$ в Ω_0 и уравнением состояния

$$\hat{\boldsymbol{\sigma}} \circ \boldsymbol{\xi} = -p\mathbf{I} + \nu(\nabla \mathbf{v}\mathbf{F}^{-1} + \mathbf{F}^{-T}(\nabla \mathbf{v})^T). \quad (4.17)$$

Будем различать краевые условия непроскальзывания $\mathbf{v} = \boldsymbol{\xi}_t$ на $\partial\Omega^{ns}(0)$, Дирихле $\mathbf{v} = \mathbf{v}_D$ на $\partial\Omega^D(0)$ и естественного вытока $\boldsymbol{\sigma}\mathbf{n} = \mathbf{g}$ на $\partial\Omega^N(0)$, причем $\partial\Omega(0) = \partial\Omega^{ns}(0) \cup \partial\Omega^D(0) \cup \partial\Omega^N(0)$.

Для $t \in [0, T]$ введем следующие трилинейную и билинейные формы:

$$\begin{aligned} c(\boldsymbol{\xi}; \mathbf{w}, \mathbf{v}, \boldsymbol{\psi}) &= \int_{\Omega_0} J((\nabla \mathbf{v})\mathbf{F}^{-1}\mathbf{w}) \cdot \boldsymbol{\psi} \, d\mathbf{x}, \quad \mathbf{w}, \mathbf{v}, \boldsymbol{\psi} \in H^1(\Omega_0)^d, \\ a(\boldsymbol{\xi}; \mathbf{v}, \boldsymbol{\psi}) &= \int_{\Omega_0} 2\nu J \mathbf{D}_{\boldsymbol{\xi}} \mathbf{v} : \mathbf{D}_{\boldsymbol{\xi}} \boldsymbol{\psi} \, d\mathbf{x}, \quad \mathbf{v}, \boldsymbol{\psi} \in H^1(\Omega_0)^d, \\ b(\boldsymbol{\xi}; p, \boldsymbol{\psi}) &= \int_{\Omega_0} p J \mathbf{F}^{-T} : \nabla \boldsymbol{\psi} \, d\mathbf{x}, \quad p \in L^2(\Omega_0), \quad \boldsymbol{\psi} \in H^1(\Omega_0)^d, \end{aligned}$$

где $J = J(\boldsymbol{\xi})$, $\mathbf{F} = \mathbf{F}(\boldsymbol{\xi})$, $\mathbf{D}_{\boldsymbol{\xi}} \mathbf{v} = \frac{1}{2} ((\nabla \mathbf{v})\mathbf{F}^{-1}(\boldsymbol{\xi}) + \mathbf{F}^{-T}(\boldsymbol{\xi})(\nabla \mathbf{v})^T)$

Слабая формулировка уравнений (4.16)–(4.17) требует найти $\{\mathbf{v}, p\} \in L^2(0, T; H^1(\Omega_0)^d) \cap L^\infty(0, T; L^2(\Omega_0)^d) \times L^2(Q)$, удовлетворяющие $\mathbf{v} = \boldsymbol{\xi}_t$ на $\partial\Omega_0^{ns}$, $\mathbf{v} = \mathbf{v}_D$ на $\partial\Omega_0^D$ и

$$(J\mathbf{v}_t, \psi) + c(\boldsymbol{\xi}; \mathbf{v} - \boldsymbol{\xi}_t, \mathbf{v}, \psi) + a(\boldsymbol{\xi}; \mathbf{v}, \psi) - b(\boldsymbol{\xi}; p, \psi) + b(\boldsymbol{\xi}; q, \mathbf{v}) = (J\mathbf{f}, \psi) + \int_{\partial\Omega_0^N} J\mathbf{g} \cdot \psi \, ds \quad (4.18)$$

для любых $\psi \in H^1(\Omega_0)^d$, $\psi = 0$ на $\partial\Omega_0^{ns} \cup \partial\Omega_0^D$, $q \in L^2(\Omega_0)$ для всех $t \in [0, T]$.

Обозначим $\mathbf{v}^k(\mathbf{x}) := \mathbf{v}(k\Delta t, \mathbf{x})$ и аналогично для p и $\boldsymbol{\xi}$. Подчеркнем зависимость от k в обозначениях $\mathbf{F}_k := \nabla \boldsymbol{\xi}^k$, $J_k := \det(\mathbf{F}_k)$, $\mathbf{D}_k(\mathbf{v}) := \mathbf{D}_{\boldsymbol{\xi}^k}(\mathbf{v})$. Пусть $[f]_t^k := \frac{f^k - f^{k-1}}{\Delta t}$ обозначает конечную разность, аппроксимирующую \mathbf{v}_t , а $I_h(\mathbf{w}) \in \mathbb{V}_h$ – лагранжев интерполянт гладкой функции \mathbf{w} .

Численная схема приближенного расчета задачи (4.18) ищет $\{\mathbf{v}_h^k, p_h^k\} \in \mathbb{V}_h \times \mathbb{Q}_h$, удовлетворяющие $\mathbf{v}_h^k = I_h(\boldsymbol{\xi}_t^k)$ на $\partial\Omega_0^{ns}$, $\mathbf{v}_h^k = I_h(\mathbf{v}_D^k)$ на $\partial\Omega_0^D$, такие что

$$\begin{aligned} & \left(J_{k-1} [\mathbf{v}_h]_t^k, \psi_h \right) + \left(\frac{1}{2} [J]_t^k \mathbf{v}_h^k, \psi_h \right) + \frac{1}{2} (\operatorname{div} (J_k \mathbf{F}_k^{-1} \mathbf{w}_h^k) \mathbf{v}_h^k, \psi_h) \\ & + c(\boldsymbol{\xi}^k; \mathbf{w}_h^k, \mathbf{v}_h^k, \psi_h) + a(\boldsymbol{\xi}^k; \mathbf{v}_h^k, \psi_h) - b(\boldsymbol{\xi}^k; p_h^k, \psi_h) + b(\boldsymbol{\xi}^k; q_h, \mathbf{v}_h^k) = (J_k \mathbf{f}^k, \psi_h) + \int_{\partial\Omega_0^N} J_k \mathbf{g}^k \cdot \psi \, ds \end{aligned} \quad (4.19)$$

для любых $\psi_h \in \mathbb{V}_h^0$, $q_h \in \mathbb{Q}_h$. Здесь использовано обозначение адвективной скорости $\mathbf{w}_h^k := (\mathbf{v}_h^{k-1} - \boldsymbol{\xi}_t^k)$.

Сумма второго и третьего слагаемых в (4.19) стремится к нулю при измельчении сетки, слагаемые добавлены в формулировку для доказательства устойчивости. На практике эти слагаемые могут быть опущены без потери устойчивости. Важным свойством схемы является то, что инерционные члены линеаризованы, поэтому на каждом шаге решается только одна линейная система.

Отметим, что если $\partial\Omega_0^N = \emptyset$, то граничное условие должно обеспечивать совместность системы, т.е. $\mathbf{v}_h^k = I_h(\boldsymbol{\xi}_t^k) - c_\perp^k$ на $\partial\Omega_0^{ns}$ и $\mathbf{v}_h^k = I_h(\mathbf{v}_D(t_k)) - c_\perp^k$ на $\partial\Omega_0^D$, где $c_\perp^k := \int_{\partial\Omega_0} J_k \mathbf{F}_k^{-T} I_h(\mathbf{v}^k) \cdot \mathbf{n} \, ds$.

4.2.2 Устойчивость и сходимость схемы

Для конечно-элементного решения \mathbf{v}_h^n , удовлетворяющего (4.19), доказана следующая оценка устойчивости [4]:

$$\frac{1}{2} \|\mathbf{v}_h^n\|_n^2 + \nu \sum_{k=1}^n \Delta t \|\mathbf{D}_k(\mathbf{v}_h^k)\|_k^2 \leq C(\nu^{-1} + (\Delta t)^{-1} h^6) \leq C_{\text{stab}}, \quad \text{если } c\Delta t \geq h^6, \quad (4.20)$$

где константа C_{stab} зависит от данных \mathbf{f} , T , Ω_0 , $\boldsymbol{\xi}$, ν , но не от h и Δt . Если $C_1 \|\nabla \mathbf{v}_{h,1}^k\| \geq \nu/2$, то Δt предполагается достаточно малым, чтобы удовлетворить $1 - 2C_2 \Delta t > 0$. Функция $\mathbf{v}_{h,1}^k$ является P^2 -интерполянтом гладкой соленоидальной функции, чей след на границе равен $\boldsymbol{\xi}_t^k$. Требование с $\Delta t \geq h^6$ возникло вследствие использования неоднородных граничных условий.

Если обозначить $\{\mathbf{e}^k, e^k\} := \{\mathbf{v}^k - \mathbf{v}_h^k, p^k - p_h^k\}$, то для конечно-элементных ошибок $\{\mathbf{e}^k, e^k\}$ доказана следующая

Теорема 4.2. Пусть для задачи (4.16)–(4.17) и расчетной схемы (4.19) верно:

1. движение области задается гладким отображением, удовлетворяющим (4.15) и

$$\sup_Q \|\mathbf{I} - \mathbf{F}\|_F \leq \varepsilon;$$

2. $\partial\Omega(t) = \partial\Omega^{ns}(t)$ для всех $t \in [0, T]$;

3. $\xi_t \circ \xi^{-1}$ на $\bigcup_{t \in [0, T]} \partial\Omega(t) \times \{t\}$ является следом некоторой $\hat{\mathbf{v}}_1 \in C^3(Q^{\text{phys}})$ м.ч. $\text{div } \hat{\mathbf{v}}_1 = 0$;

4. Ω_0 — выпуклый многогранник;

5. $\mathbf{v}_{tt} \in L^\infty(\Omega_0)$, $\mathbf{v}(t) \in H^{\frac{7}{2}}(\Omega_0)$, $p(t) \in H^2(\Omega_0)$ для всех $t \in [0, T]$;

6. $c\Delta t \geq h^6$ с некоторой константой c , не зависящей от h и Δt ;

7. либо вязкость значительная $\nu \geq \tilde{C} C_K$, либо Δt достаточно мал, чтобы выполнялось $\frac{1}{2} - \tilde{C}\Delta t > 0$.

Тогда

$$\|\mathbf{e}\|_*^2 := \max_{1 \leq k \leq N} \|\mathbf{e}^k\|_k^2 + 2\nu\Delta t \sum_{k=1}^N \|\mathbf{D}_k(\mathbf{e}^k)\|_k^2 \leq C(h^4 + (\Delta t)^2 + (\Delta t)^{-1}h^6). \quad (4.21)$$

Если $h^2 \leq c\Delta t$, то из (4.21) получаем оптимальную оценку ошибки $\|\mathbf{e}\|_* \leq C \max\{h^2; \Delta t\}$. Второй порядок аппроксимации по времени может быть получен переходом на BDF2 аппроксимацию первой производной по времени.

4.2.3 Численный эксперимент

Определим референтную область Ω_0 в цилиндрических координатах (r, y, ϕ) следующим образом

$$\Omega_0 = \{(r, y, \phi) : -4 \leq y \leq 4, r^2 \leq e^{y/4+1}\}.$$

На части границы установлено условие свободного вытока $\partial\Omega_0^N = \partial\Omega_0 \cap \{(r, y, \phi) : y = 4\}$, а на остальной части $\partial\Omega_0^{ns} = \partial\Omega_0 \setminus \partial\Omega_0^N$ — условие прилипания.

Движение границы области задано формулой $\Omega(t) = \{(r, y, \phi) : -4 \leq y \leq 4, r^2 \leq e^{y/4+1}(1 - \frac{1}{4}t)\}$, $t \in [0, 0.2]$.

Аналитическое решение $\{\mathbf{v}, p\}$ уравнений (4.16)-(4.17) в цилиндрических координатах (r, y, ϕ)

$$\begin{aligned} v_r &= -\frac{2e^{-\frac{1}{4}(y+4)}r^3}{(4-t)^2}, \quad v_y = \frac{8}{4-t} - \frac{32e^{-\frac{1}{4}(y+4)}r^2}{(4-t)^2}, \quad v_\phi = 0, \\ p &= 512\nu \frac{e^{-\frac{1}{4}(y+4)}}{(4-t)^2} - 8\frac{y}{(t-4)^2} + \tilde{p}(t), \end{aligned}$$

где $\tilde{p}(t)$ зависит только от t . Для единственности давления положим $p = 0$ на $\partial\Omega^N(t)$.

Объемная сила $\mathbf{f} = (f_r, f_y, f_\phi)$ выбрана таким образом, чтобы \mathbf{v} удовлетворяла (4.16)-(4.17) для $\nu = 0.04$. Для упрощения формул рассмотрим в (4.17) полный тензор градиента скорости $\nabla\mathbf{v}\mathbf{F}^{-1}$ вместо его удвоенной симметричной части. Тогда объемная сила равна

$$f_r = \nu \frac{e^{-\frac{1}{4}(y+4)}}{(4-t)^2} \left(16r + \frac{1}{8}r^3 \right) - 4 \frac{e^{-\frac{1}{2}(y+4)}}{(t-4)^4} r^5, \quad f_y = 2\nu \frac{e^{-\frac{1}{4}(y+4)}}{(4-t)^2} r^2 - 128 \frac{e^{-\frac{1}{2}(y+4)}}{(t-4)^4} r^4, \quad f_\phi = 0.$$

Краевое условие на $\partial\Omega^N(t)$ неоднородно, $\boldsymbol{\sigma}\mathbf{n} = \nu J \nabla \mathbf{v} \mathbf{F}^{-1} \mathbf{F}^{-T} \mathbf{n}_N$, $\mathbf{n}_N := (0, 1, 0)$.

Рассмотрим последовательность шести неструктурированных тетраэдральных сеток с шагом $h_i = h_{i-1}/\sqrt{2}$, $i = 2, \dots, 6$, на которых оценим ошибку конечно-элементного решения. В таблице 4.1 представлены нормы ошибки и порядок скорости сходимости, подтверждающий оценку теоремы 4.2.

Шаг сетки	1.0	$1.0/\sqrt{2}$	0.5	$0.5/\sqrt{2}$	0.25	$0.25/\sqrt{2}$
Число ячеек	389	928	2333	5813	16439	46215
Шаг по времени	0.04	0.02	0.01	0.005	0.0025	0.00125
Количество шагов по времени N	5	10	20	40	80	160
$\max_{1 \leq k \leq N} \ \mathbf{e}^k\ _k + \sqrt{\sum_{k=1}^N \Delta t \ \mathbf{D}_k(\mathbf{e}^k)\ _k^2}$	0.2652	0.1731	0.0983	0.0534	0.0233	0.0115
Отношение норм ошибок		1.532	1.761	1.841	2.292	2.034

ТАБЛИЦА 4.1: Ошибка конечно-элементного решения для известного аналитического решения.

4.3 Выводы

Предложен и верифицирован устойчивый конечно-элементный метод моделирования трехмерных течений несжимаемой жидкости в области со стенками из гиперупругих материалов с нелинейными свойствами, требующий решения только одной системы линейных уравнений на каждом временном шаге. Метод использует запись уравнений движения в референтной системе координат, учитывая движение области посредством коэффициентов, зависящих от времени. Доказана оценка энергетической устойчивости метода, при этом шаг по времени не связан с размером ячеек неструктурированной расчетной сетки. Подтверждена эффективность метода на трехмерных тестовых задачах, разработанных для верификации методов расчета кровотока. Решение возникающих систем линейных уравнений осуществлялось методом факторизации разреженных матриц MUMPS, распараллеленном на 100 ядрах параллельного кластера (MPI+OpenMP).

Предложен, проанализирован и численно исследован конечно-элементный метод для квази-лагранжевой формулировки уравнений Навье-Стокса, описывающей течения несжимаемой жидкости в области с заданной движущейся границей, требующий решения только одной системы линейных уравнений на каждом временном шаге. Предполагается, что движение области задано аналитически или набором топологически эквивалентных неструктурированных тетраэдральных расчетных сеток. Проведен анализ энергетической устойчивости метода и доказана сходимость второго порядка по пространству, при этом шаг по времени не ограничен сверху размером ячеек расчетной сетки. Решение возникающих систем линейных уравнений осуществлялось методом факторизации разреженных матриц MUMPS, распараллеленном на 100 ядрах параллельного кластера (MPI+OpenMP).

Оба метода обладают тем преимуществом, что шаг по времени может быть большим, и на каждом шаге нужно решать одну систему линейных уравнений с разреженными матрицами, которые можно эффективно решать современными прямыми методами (MUMPS) на параллельных кластерах (порядка сотни ядер). Размер матриц может оставаться небольшим (сотни тысяч строк) благодаря кусочно-квадратичной аппроксимации поля скоростей, обеспечивающей повышенный порядок точности.

Литература

- [1] *Landajuela Mikel, Vidrascu Marina, et al.* Coupling schemes for the FSI forward prediction challenge: comparative study and validation // *International journal for numerical methods in biomedical engineering*. — 2017. — Vol. 33, no. 4.
- [2] *Braack Malte, Mucha Piotr Boguslaw, Zajaczkowski Wojciech M.* Directional do-nothing condition for the Navier-Stokes equations // *J. Comput. Math.* — 2014. — Vol. 32, no. 5. — Pp. 507–521.
- [3] *Lozovskiy Alexander, Olshanskii Maxim, et al.* An unconditionally stable semi-implicit FSI finite element method // *Computer Methods in Applied Mechanics and Engineering*. — 2015. — Vol. 297. — Pp. 437–454.
- [4] *Lozovskiy Alexander, Olshanskii Maxim A, Vassilevski Yuri V.* A quasi-Lagrangian finite element method for the Navier-Stokes equations in a time-dependent domain // *Comput. Methods Appl. Mech. Engrg.* — 2018. — Vol. 333. — Pp. 55–73.
- [5] *Lozovskiy Alexander, Olshanskii Maxim A, Vassilevski Yuri V.* Analysis and assessment of a monolithic FSI finite element method // *Computers and Fluids*. — 2019. — Vol. 179. — Pp. 277–288.
- [6] *Degroote Joris, Haelterman Robby, et al.* Performance of partitioned procedures in fluid–structure interaction // *Computers & structures*. — 2010. — Vol. 88, no. 7-8. — Pp. 446–457.
- [7] *Eken Ali, Sahin Mehmet.* A parallel monolithic algorithm for the numerical simulation of large-scale fluid structure interaction problems // *International Journal for Numerical Methods in Fluids*. — 2016. — Vol. 80, no. 12. — Pp. 687–714.
- [8] *Gee Michael W, Küttler Ulrich, Wall Wolfgang A.* Truly monolithic algebraic multigrid for fluid–structure interaction // *International Journal for Numerical Methods in Engineering*. — 2011. — Vol. 85, no. 8. — Pp. 987–1016.
- [9] *Gerbeau Jean-Frédéric, Vidrascu Marina.* A quasi-Newton algorithm based on a reduced model for fluid-structure interaction problems in blood flows // *ESAIM: Mathematical Modelling and Numerical Analysis*. — 2003. — Vol. 37, no. 4. — Pp. 631–647.
- [10] *Küttler Ulrich, Wall Wolfgang A.* Fixed-point fluid–structure interaction solvers with dynamic relaxation // *Computational Mechanics*. — 2008. — Vol. 43, no. 1. — Pp. 61–72.

- [11] *Malan AG, Oxtoby Oliver F.* An accelerated, fully-coupled, parallel 3D hybrid finite-volume fluid–structure interaction scheme // *Computer Methods in Applied Mechanics and Engineering*. — 2013. — Vol. 253. — Pp. 426–438.
- [12] *Lipnikov K., Vassilevski Yu., et al.* Advanced Numerical Instruments 3D. — <http://sourceforge.net/projects/ani3d>.
- [13] *Hessenthaler A, Gaddum NR, et al.* Experiment for validation of fluid-structure interaction models and algorithms // *International journal for numerical methods in biomedical engineering*. — 2017. — Vol. 33, no. 9.
- [14] *Chiang Chen-Yu, Pironneau Olivier, et al.* Numerical Study of a 3D Eulerian Monolithic Formulation for Incompressible Fluid-Structures Systems // *Fluids*. — 2017. — Vol. 2, no. 2. — P. 34.
- [15] *Hessenthaler Andreas, Röhrle Oliver, Nordsletten David.* Validation of a non-conforming monolithic fluid-structure interaction method using phase-contrast MRI // *International journal for numerical methods in biomedical engineering*. — 2017. — Vol. 33, no. 8.
- [16] *Amestoy P.R. et al.* MUMPS (MULTifrontal Massively Parallel sparse direct Solver). — <http://mumps-consortium.org>.

5. Моделирование церебрального кровотока с помощью 1D модели с учетом патологической извитости брахиоцефальных артерий у пациентов с нормальным и сниженным артериальным давлением

5.1 Введение

В данном разделе описаны результаты моделирования церебрального кровотока в условиях патологической извитости брахиоцефальных артерий с нормальным и сниженным артериальным давлением. Изучение влияния извитости брахиоцефальных артерий (БЦА, таблица 5.1) на кровоток способно повысить эффективность диагностики сосудистых заболеваний [1, 2] и создать инструмент для оценки результативности различных методов лечения до их применения. Извитости вызывают потери давления и уменьшают кровоснабжение мозга. Это приводит к понижению давления в Виллизиевом круге, что особенно опасно для пациентов с пониженным давлением (гипотонией).

Численные расчеты проводились с помощью модифицированной одномерной модели гемодинамики, учитывающей зависимость коэффициента трения от кривизны сосуда. Расчеты проводились с использованием параметризованных одномерных графов сосудов, полученных при сегментации данных пациентов с использованием алгоритмов оценки длины и локальной кривизны сосудов. Также проводилось моделирование для сосудов с типовыми извитостями, соответствующими общепринятой классификации (С-образные и S-образные). Остальные виды извитостей (кинкинг и койлинг) моделировались как отдельный узел графа с условием потерь, полученным на основе существующих исследований по течению жидкости в трубках с изгибами. Результаты моделирования различных типов извитостей могут использоваться для анализа их влияния на кровоток, как непосредственно в окрестности извитого участка, так и во всем рассматриваемом сосудистом регионе (в данном разделе это церебральная сосудистая сеть).

Рассматривались случаи с нормальным и пониженным давлением (гипотония). Пониженное давление моделировалось с помощью снижения ударного объема сердца с 55 мл до 45 мл, что приводит также и к снижению систолического артериального давления. В случае гипотонии в сосудах с патологической извитостью наблюдалось значительное снижение скорости и перепада давления по сравнению со случаем нормальных (без извитостей) сосудов в тех же условиях (в условиях гипотонии). Также анализировались изменения гемодинамических параметров (средняя линейная скорость, давление) в

противоположной (контралатеральной) части церебральной сети, а также в правой мозговой артерии в Виллизиевом круге.

Краткие обозначения сосудов, принятые в данном разделе, приведены в таблице 5.1.

Сокращение	Полное название сосуда
БЦА	брехиоцефальные артерии
пОСА, лОСА	правая/левая общая сонная артерия
пНСА, лНСА	правая/левая наружная сонная артерия
пВСА, лВСА	правая/левая внутренняя сонная артерия
пПА, лПА	правая/левая позвоночная артерия
пПКА, лПКА	правая/левая подключичная артерия

ТАБЛИЦА 5.1: Список сокращений названий сосудов.

5.2 Модели патологических извитостей

Методы сегментации данных пациентов и расчета коэффициента кривизны описаны в разделах 1. Математическая модель кровотока в БЦА приведена в разделе 2, а также в опубликованных нами в ходе выполнения данного проекта работах [3, 4] и др.

Рассматривались следующие модели извитостей:

- Извитость как вершины графа. Извитость сложной формы рассматривается усредненно в виде отдельной вершины графа. В точке извитости в качестве одного из граничных условий ставится условие $p_1 - p_2 = k_b \frac{U^2}{2}$ (см. раздел 2), при этом коэффициент потерь k_b определяется исходя из угла изгиба и соотношения между радиусом сосуда и радиусом кривизны. Для данной модели проводились тестовые расчеты на структуре из двух сосудов длиной 5 см, диаметром в 5 мм, коэффициентом жесткости $c_k = 600$ см/с. На входе задавалось постоянное давление в 100 мм. рт. ст., на выходе ставились неотражающие граничные условия. В результате, потери давления на узле составили 12 мм. рт. ст., что соответствует клиническим данным [2]. При этом, скорость кровотока достигала 140 см/с.

Основной проблемой применения данной одномерной модели является заниженная скорость кровотока при расчетах на структурах сосудов с патологическими извитостями, реконструированных на основе данных пациентов. Это связано с тем, что модель недостаточно точно воспроизводит реальную сложную картину течений в извитостях, возникающих при сложных изгибах. В результате в сложных анатомических случаях вычисленная скорость кровотока может быть в несколько раз меньше реальной. Нами было установлено, что в данной модели потери давления квадратично зависят от скорости. При уменьшении скорости в 3-4 раза потери давления уменьшаются в более чем в 10 раз, что делает их пренебрежимо малыми.

- S-образная извивость. Сила трения вычислялась как $f_{fr} = -\frac{4\pi\mu}{S_k^2} \left(\frac{S_k}{S_k^0} + \frac{S_k^0}{S_k} \right) (1 + \alpha_{fr}\kappa_k(x_k))$. Локальная кривизна κ_k рассчитывалась как кривизна полутора периодов синусоидальной кривой (см. раздел 2).
- C-образная извивость. Сила трения вычислялась как $f_{fr} = -\frac{4\pi\mu}{S_k^2} \left(\frac{S_k}{S_k^0} + \frac{S_k^0}{S_k} \right) (1 + \alpha_{fr}\kappa_k)$. Кривизна κ_k считалась постоянной, т.е. форма сосуда представляет собой дугу окружности.
- Извивость, аппроксимируемая сплайном. Сила трения вычислялась как $f_{fr} = -\frac{4\pi\mu}{S_k^2} \left(\frac{S_k}{S_k^0} + \frac{S_k^0}{S_k} \right) (1 + \alpha_{fr}\kappa_k(x_k))$. В данном случае использовались данные сегментации медицинских изображений пациентов. Кривизна κ_k рассчитывалась как кривизна сглаживающей кривой, построенной по центральной линии сосуда АВ (см пациент 1 на рис. 1.5). Более подробно см. раздел 1.

5.3 Моделирование церебрального кровотока с учетом патологической извивости брахиоцефальных артерий с нормальным и пониженным давлением

k	$l, \text{ см}$	$d, \text{ см}$	$c, \text{ см}/\text{с}$	$R, \text{ кдин}\cdot\text{с}/\text{см}^5$	k	$l, \text{ см}$	$d, \text{ см}$	$c, \text{ см}/\text{с}$	$R, \text{ кдин}\cdot\text{с}/\text{см}^5$
1	3.8	3.3	600		13	23.6	0.3	600	
2	0.8	3.1	600		14	4.3	0.7	600	15
3	1.0	2.9	600		15	17.1	0.24	360	124
4	4.5	1.5	600		16	5.1	0.5	600	
5	2.6	2.5	600		17	6.4	0.6	600	22
6	14.1	0.7	1200		18	24.2	0.3	600	
7	4.5	0.9	600		19	1.2	0.25	600	32
8	10.5	0.7	1200		20	3.4	0.17	600	
9	7.2	2.5	600	1.75	21	2.5	0.2	600	27
10	6.1	1.0	600		22	8.3	0.36	600	
11	10.6	0.3	360	124	23	5.7	0.3	600	
12	17.8	0.3	600		24	1.8	0.2	600	16

ТАБЛИЦА 5.2: Параметры сети сосудов (рис. 5.1). k – номер сосуда, l – длина, d – диаметр, c – скорость распространения малых возмущений, R – сопротивление (только для терминальных сосудов).

Базовая структура сосудов изображена на рис. 5.1. Параметры сосудов приведены в таблице 5.2. Параметры подбирались так, чтобы рассчитанные при отсутствии извивости скорости кровотока соответствовали измеренным скоростям кровотока (табл. 5.3). Различие в скоростях кровотока наблюдается только в пВСА, где расположена извивость. Извивость расположена в сосуде пВСА.

Параметрически заданные С-образная и S-образная извивости исследовались после их интеграции в модель структуры сосудов конкретного пациента вместо реальной извивости (см. рис. 5.1). Исследовалось влияние извивости на поток в пВСА, коллатеральном (контралатеральном) сосуде лВСА и правой мозговой артерии Виллизиева круга.

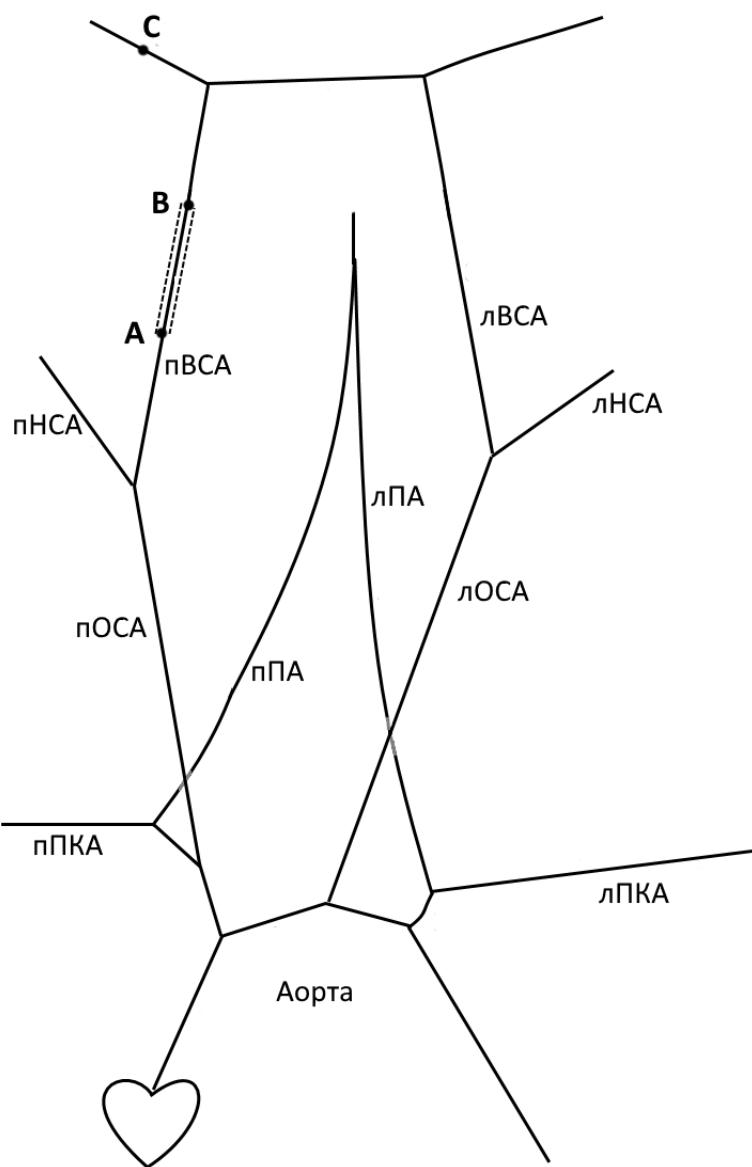


Рис. 5.1: Структура сосудов, используемая для одномерных расчетов. А, В — границы области извивости; С — правая мозговая артерия. Список сокращений приведён в таблице 5.1

Расчеты гемодинамических показателей проводились для пяти различных моделей патологической извивости. Длина участка АВ L_{AB} во всех случаях была одинаковой для исключения влияния изменённой длины на результаты. При этом L_{AB} соответствует длине искривленного сосуда 8.3 см и значительно превышает расстояние между узлами А и В в пространстве геометрической модели, равное 3.4 см. Модели извивости:

- Отсутствие извивости. Сила трения вычислялась как $f_{fr} = -\frac{4\pi\mu}{S_k^2} \left(\frac{S_k}{S_k^0} + \frac{S_k^0}{S_k} \right)$ (см. раздел 2).

АРТЕРИЯ	Справа, изм.	Справа, модель	Слева, изм.	Слева, модель
Внутренняя Сонная (ВСА)	120	42	59	55
Наружная Сонная (НСА)	42	39	47	44
Позвоночная (ПА)	33	35	39	37
Подключичная (ПКА)	70	77	76	71

ТАБЛИЦА 5.3: Измеренные и рассчитанные скорости кровотока в см/с

- Извитость в узле. В точке А ставилось условие $p_1 - p_2 = k_b \frac{U^2}{2}$ (см. раздел 2), при этом коэффициент потерь k_b равен 0.85, что соответствует углу изгиба в 90 градусов при радиусе кривизны равном радиусу сосуда. Сила трения соответствует случаю без извивости.
- S-образная извивость. Сила трения вычислялась как $f_{fr} = -\frac{4\pi\mu}{S_k^2} \left(\frac{S_k}{S_k^0} + \frac{S_k^0}{S_k} \right) (1 + \alpha_{fr}\kappa_k(x_k))$. Кривизна κ_k рассчитывалась как кривизна полутора периодов синусоиды (см. раздел 2). Амплитуда синусоиды подбиралась так, чтобы длина сосуда при фиксированных точках А и В составила L_{AB} .
- C-образная извивость. Сила трения вычислялась как $f_{fr} = -\frac{4\pi\mu}{S_k^2} \left(\frac{S_k}{S_k^0} + \frac{S_k^0}{S_k} \right) (1 + \alpha_{fr}\kappa_k)$. Кривизна κ_k считалась постоянной, т.е. форма сосуда представляет собой дугу окружности. Радиус окружности подбирался так, чтобы длина сосуда при фиксированных точках А и В составила L_{AB} .
- Извитость, аппроксимируемая сплайном. Сила трения вычислялась как $f_{fr} = -\frac{4\pi\mu}{S_k^2} \left(\frac{S_k}{S_k^0} + \frac{S_k^0}{S_k} \right) (1 + \alpha_{fr}\kappa_k(x_k))$. Кривизна κ_k рассчитывалась как кривизна слаживающей кривой, построенной по центральной линии сосуда АВ (см пациент 1 на рис. 1.5).

Результаты расчетов гемодинамических показателей представлены в таблице 5.4 для случая нормального давления и в таблице 5.5 для случая пониженного давления. Все значения давления и скорости указаны в момент систолы.

Падение скоростей кровотока во всех случаях почти одинаково. Рассматриваемая одномерная модель не принимает во внимание изменение профиля кровотока на участках с извивостью. Падение давления при учете извивостей значительно превышает падение давления на прямом сосуде. Это приводит к перераспределению потоков крови. Кровоток через коллатеральную ветвь лВСА возрастает, тогда как поток через сосуд с извивостью пВСА падает. Давление крови в сосудах Виллизиева круга также падает, что особенно заметно при пониженном артериальном давлении (гипотонии). Следует отметить, что падение давления ниже 70 мм. рт. ст. может привести к кислородному голоданию мозга и является критическим.

Из результатов расчетов видно, что модель с извивостью в узле не обеспечивает значительного перепада давления. Это связано с низкой скоростью кровотока в одномерной модели. В реальной извивости

профиль скорости сильно меняется, кроме того, возникают завихрения и встречные потоки, значительно увеличивающие максимальную скорость кровотока. Это приводит к увеличению потерь в узле, которые по нашим оценкам квадратично зависят от скорости кровотока.

	Без извивости	Узел	S_{curv}	C_{curv}	Сплайн
Давление до извивости (A), мм рт ст	124	124	124	124	124
Давление после извивости (B), мм рт ст	111	110	97	100	100
Перепад, мм рт ст	13	14	27	24	24
Скорость до извивости (A), см/с	50	48	42	42	44
Скорость после извивости (B), см/с	42	40	34	39	36
Перепад, см/с	8	8	8	6	8
Поток через сосуд с извивостью (пВСА), мл/с	1.15	1.15	0.88	0.97	0.97
Поток через лВСА, мл/с	1.08	1.08	1.12	1.11	1.12
Поток в мозговой артерии (C), мл/с	1.08	1.08	0.92	0.96	0.96
Давление в мозговой артерии (C), мм рт ст	86	85	76	78	78

ТАБЛИЦА 5.4: Сравнение гемодинамических показателей при ударном объеме 55 мл. Узел — моделирование извивости через модификацию системы уравнений в узле; C_{curv} — извивость с постоянной кривизной; S_{curv} — синусоидальная извивость с переменной кривизной; сплайн — извивость с кривизной сплайна, построенного по данным сегментации. Точки А, В, С обозначены на рис. 5.1

	Без извивости	Узел	S_{curv}	C_{curv}	Сплайн
Давление до извивости (A), мм рт ст	101	101	101	101	101
Давление после извивости (B), мм рт ст	90	90	79	81	81
Перепад, мм рт ст	11	11	22	20	20
Скорость до извивости (A), см/с	40	40	34	34	36
Скорость после извивости (B), см/с	34	34	26	28	28
Перепад, см/с	6	6	8	6	8
Поток через сосуд с извивостью (пВСА), мл/с	0.94	0.93	0.7	0.77	0.77
Поток через лВСА, мл/с	0.86	0.86	0.89	0.88	0.88
Поток в мозговой артерии (C), мл/с	0.86	0.87	0.73	0.76	0.76
Давление в мозговой артерии (C), мм рт ст	75	75	63	62	63

ТАБЛИЦА 5.5: Сравнение гемодинамических показателей при ударном объеме 45 мл (гипотония). Узел — моделирование извивости через модификацию системы уравнений в узле; C_{curv} — извивость с постоянной кривизной; S_{curv} — синусоидальная извивость с переменной кривизной; сплайн — извивость с кривизной сплайна, построенного по данным сегментации. Точки А, В, С обозначены на рис. 5.1

5.4 Анализ результатов и выводы

Результаты расчетов позволяют сделать ряд выводов о различных моделях патологической извивости. Модель с извивостью в узле требует более точного расчета скорости кровотока, и, следовательно, требует более подробного анализа уравнений одномерной гемодинамики. Данный подход позволяет получать адекватные результаты при предположении плоского (или близкого к плоскому) профиля и

постоянного потока. При пульсирующем течении и сложных профилях скорости кровотока подход с извитостью узле требует дальнейшей модификации модели одномерной гемодинамики.

Моделирование извитости с помощью учёта влияния кривизны сосуда на силу трения позволяет получить существенное падение давления на поражённом участке. Все три подхода (S-извитость, C-извитость, сплайн-аппроксимация реальной структуры извитости) дают схожие результаты при опеке гемодинамических параметров. При этом модель сплайн-аппроксимации даёт наиболее точное воспроизведение геометрии сосуда пациента. Это, в том числе, позволяет заменять извитости сложной формы комбинациями S и C извитостей, что существенно упрощает обработку данных и проведение одномерных расчетов.

Наличие извитости существенно снижает кровоток в мозговой артерии и понижает давление в Вилли-зиевом круге даже при наличии коллатерального пути (лВСА). Эффект особенно заметен при сниженном давлении (гипотонии). В рассмотренных сценариях снижение кровотока по сравнению со случаем без извитости доходит до 12%. Падение систолического давления ниже 70 мм. рт. ст. может привести к серьезным повреждениям мозга. Проведенные численные эксперименты подтверждают, что при гипотонии риски церебро-васкулярных осложнений при наличии извитостей повышаются [5].

Также можно заключить, что несмотря на достаточно сильные упрощения, связанные с использованием одномерной модели, данный подход позволяет описывать влияние патологических извитостей на церебральный кровоток. Его преимуществами являются невысокая требовательность к вычислительным ресурсам, относительная простота настройки модели по сравнению с трехмерным моделированием, возможность автоматизации обработки входных данных (КТ данные пациентов) и результатов расчётов. Следует отметить, что на практике (в сосудистой хирургии), как правило, задача точного воспроизведения не ставится. Вместо этого требуется оценка относительных показателей и сравнения эффективности различных стратегий лечения. Всё это делает данный подход весьма привлекательным для разработки на его основе вычислительного программного комплекса для применения в сосудистой хирургии.

Литература

- [1] Каплан М.Л., Бонцевич Д.Н., Шилько С.В. Роль локальных нарушений гемодинамики при патологической извитости сонных артерий в развитии сосудистой мозговой недостаточности // *Российский журнал биомеханики*. — 2015. — Т. 19, № 1. — С. 8–24.
- [2] Wang L., Zhao F. et al. Pressure Drop in Tortuosity/Kinking of the Internal Carotid Artery: Simulation and Clinical Investigation // *BioMed Research International*. — 2016. — Vol. 2016.
- [3] Burenchev D.V., Bykova A.A. et al. Mathematical modelling of circulation in extracranial brachiocephalic arteries at pre-operation stage in carotid endarterectomy // *Russian Journal of Cardiology*. — 2017. — Vol. 144, no. 4. — Pp. 88–92.
- [4] Simakov S.S., Gamilov T.M. Computational study of the cerebral circulation accounting for the patient-specific anatomical features // Smart Modelling for Engineering Systems: Proceedings of the Conference 50 Years of the Development of Grid-Characteristic Method. — Springer, 2018. — Pp. 299–324.
- [5] Duschek S., Schandry R. Reduced brain perfusion and cognitive performance due to constitutional hypotension // *Clinical Autonomic Research*. — 2007. — Vol. 17, no. 2. — Pp. 69–76.

6. Моделирование транскраниального ультразвукового исследования

6.1 Введение

Прямое численное моделирование транскраниального ультразвукового исследования направлено на разработку технологии, позволяющей убрать на медицинских изображениях aberrации, вызванные черепом. Данные aberrации существенно снижают качество изображения, ведут к появлению артефактов на изображении, там самым препятствуя использованию ультразвука в задачах неинвазивного исследования тканей внутри черепа.

Существенная трудность моделирования транскраниального ультразвука связана с наличием поперечных и поверхностных волн [1], [2], [3]. В большинстве моделей медицинского ультразвука используется модель акустики [4], которая не учитывает сдвиговые и поверхностные волны. Данное предположение об отсутствии сдвиговых и поверхностных волн справедливо для мягких тканей и типовых частот в несколько мегагерц, которые используются в диагностическом ультразвуке [5]. Сдвиговые (поперечные) волны существуют, и влияют на сигнал в области, прилегающей к датчику, тем самым увеличивая слепую зону устройства. Однако, волны данного типа быстро затухают в среде, из-за чего не оказывают заметного влияния на сигнал, отражённый от исследуемых объектов. Тем не менее, в сложной среде следует учитывать, что продольные волны, падающие на контакт между упругими телами, генерируют поперечные волны [2] (и наоборот – поперечные волны порождают продольные). Также важно, что в костной ткани поперечные волны затухают значительно медленнее и движутся намного быстрее, чем в мягких тканях. В случае транскраниального ультразвука сдвиговые и поверхностные волны могут давать значительный шум на итоговом изображении – они распространяются вокруг черепа и генерируют продольные волны, которые приходят на датчик до того, как его достигнет реальный ультразвуковой отклик от сосудов.

Численное решение уравнений упругости учитывает все эти перечисленные виды волн. Когда в каждом узле сетки (включая граничные и контактные) решается полная система уравнений упругости, волны всех типов учитываются автоматически. Одним из наиболее актуальных численных методов для этих целей является сеточно-характеристический метод (GCM) [6]. Метод позволяет постановку произвольных граничных и контактных условий, обеспечивает получение картины распространения возмущений в среде [7, 8]. Система уравнений акустики также может быть использована в расчётах

с помощью GCM [9]. Тем не менее, задача моделирования транскраниального ультразвука потребовала столь высокого пространственного разрешения сетки, что при использовании GCM это привело к недопустимо большому объёму требуемых вычислительных ресурсов и слишком длительному времени выполнения каждого расчёта. Кроме того, определённым недостатком GCM, специфичным для моделирования транскраниального ультразвукового исследования, является тот факт, что GCM «объединяет» волновые фронты сигналов, распространяющихся в сложной многослойной среде, что усложняет анализ волновой картины на датчике. В связи с этим на данном этапе работы был предложен новый численный метод, адаптированный для целевой задачи моделирования медицинского ультразвука в постановке с наличием аберраций.

Одним из эффективных методов для прямого моделирования волновых процессов является метод трассировки лучей [10]. Он используется во многих областях: компьютерная графика [11], радиолокация, медицинский и промышленный ультразвук, оптика и сейсмика [12], [13]. Тем не менее, стоит отметить, что нашему коллективу неизвестны работы по моделированию поверхностных волн с использованием трассировки лучей. На прошлом этапе работы метод трассировки лучей был успешно применён для моделирования диагностического ультразвука [14]: расчётные В-сканы совпадают с экспериментальными.

В данной работе метод трассировки лучей был развит для применения к постановке с аберратором. Данный этап нашей работы основан на таких фундаментальных работах по методу трассировки лучей, как [15], [16], [17], [18], [19].

Ранее в литературе был описан метод построения волнового фронта (WCM) [20], [21], [22], который дополняет традиционный метод трассировки лучей: вместо отдельных независимых лучей рассматриваются волновые фронты, представленные сетками из логически связанных лучей [13]. В 3D постановке фронт представлен поверхностью, разрешение которой может быть динамически изменено добавлением новых лучей. Это позволяет устраниТЬ появление искусственных теней, которые порождаются оригинальным методом в случае недостаточного количества лучей. Метод Wave Front Oriented (WFO) [23] ещё больше повышает разрешение за счёт того, что он изменяет способ уточнения сетки — вместо интерполяции новых узлов по соседним, метод пересчитывает новый лучевой узел от источника. Сравнение различных модификаций метода приведено в [24].

В данной работе нами предложено дальнейшее развитие WCM для его применения к расчёту контактирующих акустически контрастных материалов. Предложены две существенные доработки метода. Первая — алгоритм трассировки лучей с использованием виртуальных соседей для отслеживания волновых фронтов в материале и расчёта формирования отражённых и преломлённых волновых фронтов на контактной границе сред. Вторая — учёт точечных отражателей в среде. Для динамического уточнения фронта и сохранения достаточного разрешения по пространству при распространении метод использует вставку новых узлов с их интерполяцией по соседним. Итоговый метод может обрабатывать точечные отражатели и сложные контактные поверхности с учётом отражения, преломления и затухания. Это позволяет моделировать ультразвуковое исследование через аберратор.

6.2 Моделирование волновых фронтов в сложных средах

Модель, используемая в данной работе, основана на уравнениях акустики [25]. Распространение импульса описывается следующей системой уравнений в частных производных:

$$\begin{aligned} \rho(\mathbf{x}) \frac{\partial \mathbf{v}(\mathbf{x}, t)}{\partial t} + \nabla p(\mathbf{x}, t) &= 0 && \text{в } \Omega, \\ \frac{\partial p(\mathbf{x}, t)}{\partial t} + \rho(\mathbf{x}) c^2(\mathbf{x}) \nabla \cdot \mathbf{v}(\mathbf{x}, t) &= -\alpha(\mathbf{x}) c(\mathbf{x}) p(\mathbf{x}, t) && \text{в } \Omega, \end{aligned} \quad (6.1)$$

где Ω — расчетная область, \mathbf{x} — точка в Ω , $\rho(\mathbf{x})$ — плотность, $\mathbf{v}(\mathbf{x}, t)$ — вектор скорости, $p(\mathbf{x}, t)$ — акустическое давление, $c(\mathbf{x})$ — скорость звука, $\alpha(\mathbf{x})$ — коэффициент затухания для модели Максвелла [26].

Акустическая модель учитывает продольные волны в мягких тканях и не учитывает поперечные (сдвиговые) волны. Эта модель является типовой для моделирования диагностического ультразвука в медицине, поскольку на частотах в единицы мегагерц коэффициент затухания сдвиговых волн в мягких тканях на четыре порядка больше, чем для продольных волн [5]. В костной ткани черепа сдвиговые и поверхностные волны не затухают столь быстро, в связи с чем полная модель транскраниального ультразвука должна включать как модель упругого материала (для костной ткани), так и модель акустического материала (для мягких тканей), кроме того, необходимо моделировать процессы на контактах между упругим и акустическим материалами. В данной работе мы ограничились акустической моделью, так как её оказалось достаточно для получения соответствия с экспериментом.

Прямое применение оригинального метода трассировки лучей [10] для численного решения уравнений (6.1) осложняется тем, что метод порождает искусственные тени. Аберратор со сложной формой (например, череп) искажает волновой фронт, что приводит к резкому увеличению расстояния между соседними лучами на отдельных участках фронта. В оригинальном методе лучи рассматриваются независимо, что не даёт возможности детектировать и корректировать подобные случаи расхождения лучей. В случае простой геометрии (например, нескольких плоских слоев или цилиндра в однородной среде) необходимое количество лучей может быть предварительно оценено. Вычислительные сетки для тканей человеческого тела слишком сложны для выполнения обоснованной априорной оценки. Даже при рассмотрении относительно несложных медицинских фантомов оригинальный метод сталкивается со значительными трудностями — точечные отражатели внутри фантома обычно представлены как тонкие ($0,1$ мм) нейлоновые нити. При этом характерный размер фантома составляет 10-20 см. В этом случае прямое применение оригинального метода трассировки лучей, который должен обеспечить учёт отклика от каждой такой тонкой нити, требует огромного количества лучей и, соответственно, неразумно больших вычислительных ресурсов.

Метод построения волнового фронта (WCM) свободен от вышеуказанных недостатков [20], [21], [22], поскольку он обеспечивает локальную динамическую адаптацию волнового фронта — при обнаружении чрезмерного разрежения фронта в него добавляются новые лучи. В этом случае в 3D-расчётах

волновые фронты – это поверхности, которые могут быть аппроксимированы треугольными сетками, корректное перемещение которых в среде является отдельной задачей [13]. В 2D-расчётах волновые фронты становятся кривыми, которые могут быть аппроксимированы ломаными, и их перемещение может быть реализовано относительно легко.

В рамках данной работы реализованы две существенные доработки метода WCM. Первое нововведение – предложен алгоритм трассировки лучей с использованием виртуальных соседей для отслеживания волновых фронтов в материале и расчёта формирования отражённых и преломлённых волновых фронтов на контактной границе сред. Для расчёта отдельных лучей на границах между различными материалами используется закона Снелла [2]. Второе нововведение – учёт точечных отражателей в среде, когда сегмент волнового фронта пересекает точечный отражатель, он излучает отраженную сферическую волну.

В двумерном случае волновой фронт в среде представлен как цепочка взаимосвязанных узлов, в каждом из которых хранится интенсивность волны. В нашем случае интенсивность волны соответствует акустическому давлению. Логически узел задаёт текущую позицию одного луча. Совместное распространение всех этих лучей приводит к продвижению волнового фронта.

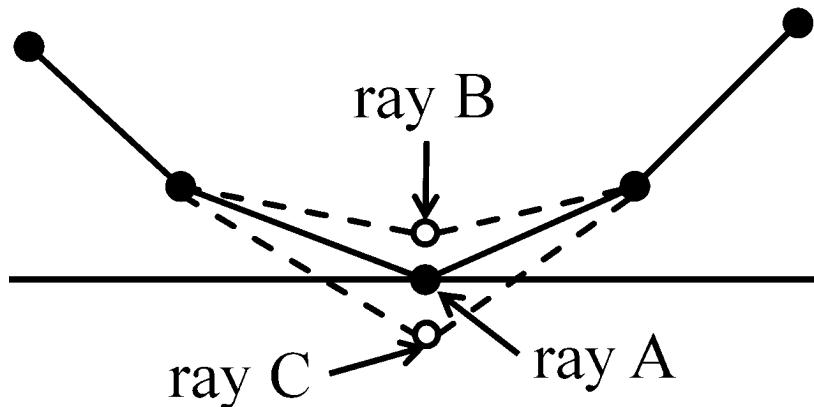


Рис. 6.1: Волновые фронты при простом отражении и преломлении

Перемещение одного луча на каждом шаге по времени вычисляется следующим образом:

$$\mathbf{d} = \mathbf{v}c\tau, \quad (6.2)$$

где \mathbf{d} – перемещение узла, представляющего луч, \mathbf{v} – единичный вектор, задающий направление луча, c – скорость звука в среде, τ – текущий шаг по времени.

При распространении сигнала в среде его затухание описывается моделью Максвелла. В численной реализации интенсивность волны в каждом луче на каждом шаге по времени определяется следующим образом:

$$\hat{p} = \bar{p}(1 - \alpha\tau), \quad (6.3)$$

где \hat{p} — новая интенсивность в конце шага, \bar{p} — текущая интенсивность в начале шага, α — эффективный коэффициент затухания в среде. Формулы (6.2)-(6.3) обеспечивают первый порядок аппроксимации по времени, которого оказывается достаточно для практических задач.

Полная схема расчёта распространения волнового фронта в однородной среде без включений соответствует следующему несложному алгоритму:

Algorithm 1 Распространение луча в однородной среде.

```

1: while не достигнуто время конца расчёта do
2:   for all множество лучей do
3:     переместить луч в соответствии с его смещением d (6.2)
4:     вычислить новую интенсивность луча  $\hat{p}$  по формуле (6.3)
5:   end for
6:   for all множество сегментов между лучами do
7:     if сегмент слишком длинный then
8:       вставить новый луч в середину данного сегмента
9:     end if
10:   end for
11: end while
```

Последний шаг алгоритма 1 обеспечивает уточнение волнового фронта там, где это необходимо. Поскольку в полной постановке волновой фронт может участвовать во множестве взаимодействий с контактами между материалами и точечными отражателями, желательно, чтобы плотность лучей была достаточна в любой его точке. Последний шаг алгоритма обеспечивает такую плотность.

Алгоритм 1 неприменим, когда волновой фронт приближается к области контакта между двумя материалами. Такая ситуация представлена на рис. 6.1 – акустический луч А, достигающий границы раздела, порождает два луча: отраженный луч В (направлен в тот же материал, откуда пришёл исходный луч) и преломлённый луч С (направлен во второй материал).

Направления лучей В и С рассчитываются в соответствии с законом Снелла [2]:

$$\sin(i_B)/c_B = \sin(i_C)/c_C = q, \quad (6.4)$$

где i_B (i_C) — угол между нормалью к поверхности раздела сред и направлением \mathbf{v}_B (\mathbf{v}_C), c_B и c_C — скорости звука в материалах, q — волновой параметр, который остается постоянным для каждого отражения.

Интенсивности лучей p_B and p_C рассчитываются по следующей формуле [2]:

$$\frac{p_B}{p_A} = -\frac{\rho_B \cos(i_C)/c_C - \rho_C \cos(i_B)/c_B}{\rho_B \cos(i_C)/c_C + \rho_C \cos(i_B)/c_B}, \quad (6.5)$$

$$\frac{p_C}{p_A} = \frac{2\rho_C \cos(i_B)/c_B}{\rho_B \cos(i_C)/c_C + \rho_C \cos(i_B)/c_B}, \quad (6.6)$$

где ρ_B и ρ_C — плотности сред В и С, соответственно, p_A — интенсивность падающего луча А.

Чтобы избежать бифуркации волнового фронта, усложняющей итоговый анализ волновой картины, при отражении обеспечивается формирование двух независимых волновых фронтов (отраженного и преломленного). Каждый новый волновой фронт будет независимо распространяться, взаимодействовать с границами разделов сред и с точечными отражателями, будет иметь свою собственную логику локального измельчения и т.д.

Для обработки отраженных и преломленных волновых фронтов на контактных интерфейсах, мы используем следующий алгоритм на базе виртуальных соседей:

Algorithm 2 Прохождение луча через контактную границу.

```

1: for all множество лучей do
2:   if падающий луч A достиг границы then
3:     создать два новых луча B и C (см. рис. 6.1)
4:     вычислить направления и интенсивности лучей B и C по формулам (6.4), (6.5), (6.6)
5:     for all множество соседей луча A do
6:       if сосед является реальным then
7:         сосед становится виртуальным соседом лучей B и C
8:       end if
9:       if сосед является виртуальным then
10:        if сосед находится в том же материале, что луч B then
11:          сосед становится реальным соседом луча B
12:        else if сосед находится в том же материале, что луч C then
13:          сосед становится реальным соседом луча C
14:        end if
15:       end if
16:     end for
17:     удалить исходный луч A
18:   end if
19: end for
  
```

На рис. 6.1 представлен случай, когда падающий луч A имеет только реальных соседей. Чёрные точки обозначают текущие позиции лучей, сплошные сегменты обозначают реальных соседей, пунктирные сегменты обозначают виртуальных соседей. В момент формирования на контактной границе отражённый и преломлённый лучи B и C имеют то же положение, что и луч, на рисунке они смешены исключительно в целях более наглядной визуализации.

Ситуация, когда падающий луч A имеет виртуальных соседей, представлена на рис. 6.2. Эта схема представляет следующий шаг по времени – луч A заменён лучами B и C, все узлы (лучи) перемещены. Новый падающий луч обозначается как A', новые отраженный и преломлённый лучи – B' и C', соответственно. Реальные соседи луча A' обрабатываются, как описано выше – правый реальный сосед луча A становится виртуальным правым соседом для лучей B' и C'. Левые виртуальные соседи луча A' становятся реальными соседями для лучей B' и C', принадлежность к фронту определяется по тому материалу, в котором расположены узлы.

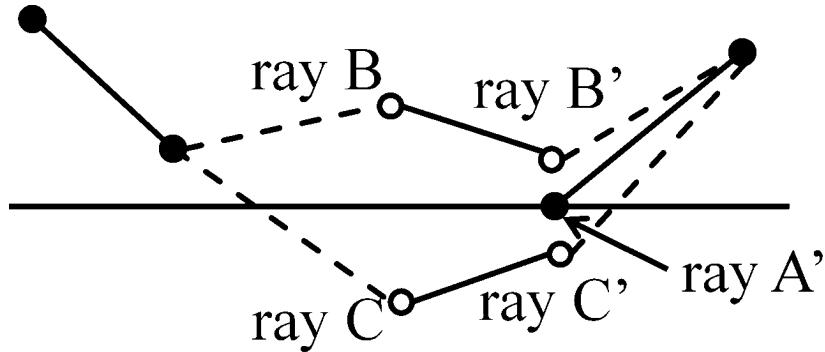


Рис. 6.2: Формирование волновых фронтов с учётом отражения и преломления

Точечные отражатели учитываются с помощью аналогичного алгоритма 3. Когда волновой фронт достигает точечного отражателя, сразу генерируется эффективный отражённый сигнал со следующей амплитудой отраженной волны:

$$p_r = p_i \cdot s \cdot e^{-t^2/2\tau^2} \cdot \cos(\omega t), \quad (6.7)$$

где t — время, p_i — амплитуда волнового фронта в точке, где находится отражатель, s — коэффициент интенсивности отражения для данного отражателя, ω - несущая частота, параметр τ зависит от размера передатчика и скорости звука.

С учётом данной формулы полный алгоритм расчёта для точечных отражателей следующий:

Algorithm 3 Отражение от точечного отражателя.

```

1: for all множество сегментов между лучами do
2:   if сегмент при движении пересёк точечный отражатель then
3:     создать набор лучей, представляющий эффективный отклик, вычисленный как (6.7)
4:     вставить сформированный набор лучей в текущий сегмент
5:   end if
6: end for
```

Чтобы проиллюстрировать результат работы алгоритмов 1 и 2, рассмотрим контакт между двумя материалами, показанный на рис. 6.3, и точечный передатчик ультразвукового сигнала. Оба материала считаются однородными, промежуточный (синий) слой может иметь разные реологические свойства.

В результате расчёта получены отраженные и преломленные волновые фронты для разной относительной скорости звука в промежуточном слое и в основном материале. Видны ожидаемые эффекты, описанные в литературе:

- фронт головной волны в материале с меньшей скоростью звука имеет ожидаемую форму «луга» [2];
- отражение слабее, когда свойства материала промежуточного слоя и внешней среды близки;
- после прохождения через препятствие форма волнового фронта восстанавливается.

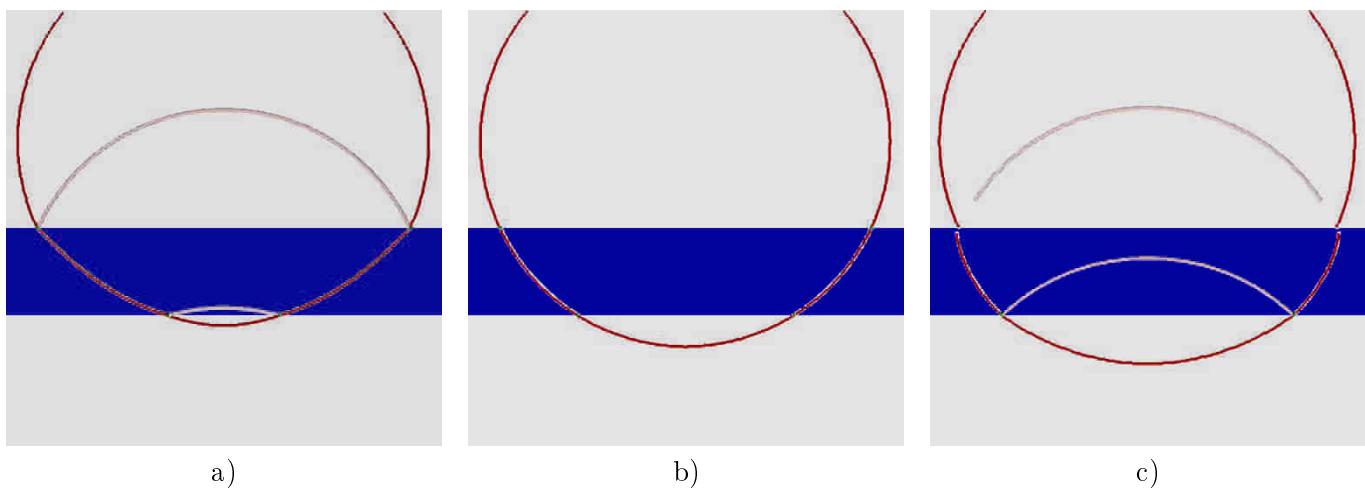


Рис. 6.3: Волновая картина после прохождения промежуточного слоя с различной относительной скоростью звука: а) 80% скорости звука в основном материале, б) 100%, в) 120%.

6.3 Численное моделирование ультразвукового сигнала с аберрациями

6.3.1 Характеристики сигнала, объекта и аберратора

В данной работе рассматривался ультразвуковой сканер Medelkom 3.0S19 с линейной фазированной решеткой из 32 элементов. Рабочие частоты варьируются от 2 МГц до 7,5 МГц. Сигнал от каждого элемента имеет следующий вид:

$$p(\mathbf{x}, t) = p_0 \int_{\omega_0 - \Delta\omega}^{\omega_0 + \Delta\omega} e^{(-i(\omega t - \mathbf{k}\mathbf{x}))} d\omega,$$

где ω — частота, \mathbf{k} — волновой вектор, ω_0 — базовая частота передатчика, $\Delta\omega$ определяется характеристиками передатчика, p_0 — амплитуда, не зависящая от частоты.

Передаваемый сигнал в рассматриваемой постановке имеет базовую частоту $\omega = 3$ МГц и $\Delta\omega = 1$ МГц, значимая часть спектра находится в диапазоне от 0 до 6 МГц.

Экспериментальные данные оцифровываются с использованием частоты 12 МГц. Численная модель использует ту же частоту записи кадров, что позволяет прямое сравнение экспериментальных и расчётных изображений. В расчётах каждый луч, падающий на элемент, оставляет на нем один сигнал.

Для верификации используется фантом ATL Labs Model 539 Multipurpose Phantom [27]. Данный фантом содержит множественные точечные отражатели с яркостью 5%.

Аберратор плоский с одной стороны и имеет волнистую поверхность с другой. Рассматриваются две формы аберратора – с пятью волнами и тремя волнами на волнистой поверхности. Форма для отливки аберратора была напечатана на 3D-принтере, общий вид формы для пятиволнового аберратора представлен на рис. 6.4.

Обработка сигнала и построение В-скана обсуждаются в [14]. Обработка сигнала основана на узкополосной фильтрации и преобразовании Гильберта [28], [29] для вычитания несущей частоты.

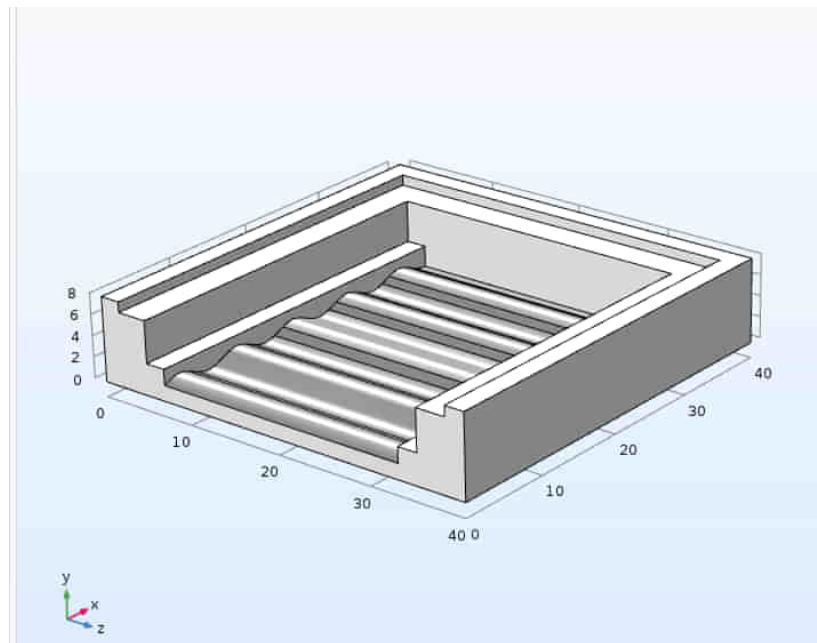


Рис. 6.4: Общий вид формы для отливки аберратора с 5 волнами

6.3.2 Анализ аберраций и отражений

Чтобы проанализировать влияние аберратора на распространение сферического волнового фронта и его отражение от точечного отражателя, были рассмотрены несколько постановок.

На рис. 6.5 и 6.6 показана картина распространения волн для случая трехволнового аберратора и одного точечного отражателя. Положение отражателя выбирается таким образом, чтобы его сигнал доходил до датчика позже отраженного сигнала от аберратора. Аналогично, на рис. 6.7 и 6.8 показана картина для пятиволнового аберратора. Представлены результаты для разных положений аберратора. Рассматриваются три материала аберратора, со скоростями звука 70%, 100%, 143% от скорости звука в фоновом материале. Следует отметить, что второй материал аберратора не влияет на распространение волн, так как скорости звука в нём и в фоновом материале совпадают.

Многократные отражения в аберраторе резко усложняют волновую картину. Каждая кривая на поверхности аберратора отражает отчетливую волну. Эти волны перекрываются и порождают следующие отражения каждый раз, когда достигают контактной границы. В численном моделировании

сеточно-характеристическим методом эти волновые фронты сливаются в один широкий слабый волновой фронт. Метод трассировки лучей позволяет получить и отслеживать каждый волновой фронт отдельно.

Поскольку начальный импульс имеет большую интенсивность, он порождает несколько отраженных волн, точное количество которых зависит от параметра затухания и относительной скорости звука. Волна, пришедшая от точечного отражателя, намного слабее, и ее отражения от аберратора незначительны.

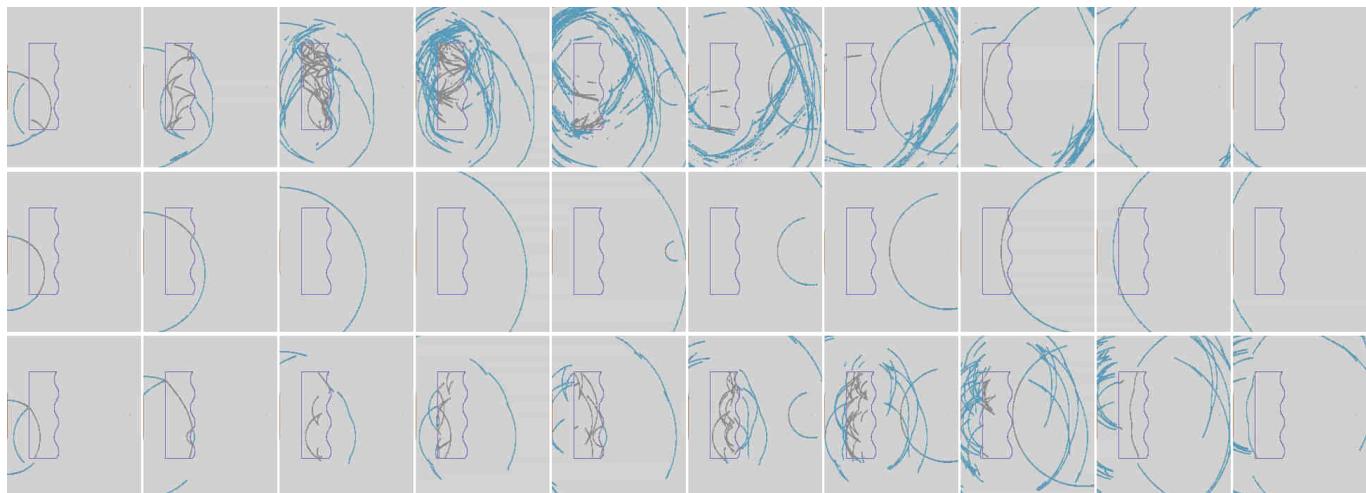


Рис. 6.5: Распространение сферического фронта через трехволновый аберратор, последующее отражение от точечного отражателя. Волнистая сторона аберратора обращена от датчика. Слева направо: волновые картины в последовательные моменты времени. Сверху вниз: относительная скорость звука в аберраторе 70%, 100%, 143%.

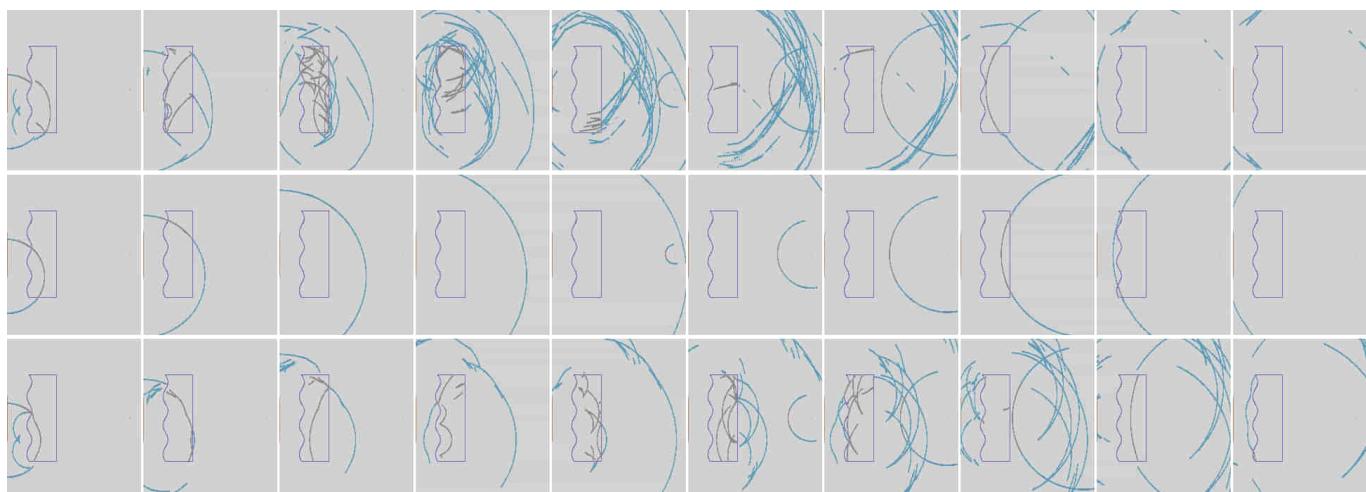


Рис. 6.6: Распространение сферического фронта через трехволновый аберратор, последующее отражение от точечного отражателя. Волнистая сторона аберратора обращена к датчику. Слева направо: волновые картины в последовательные моменты времени. Сверху вниз: относительная скорость звука в аберраторе 70%, 100%, 143%.

Данный анализ позволяет объяснить эффекты при формировании В-скана в присутствии аберратора.

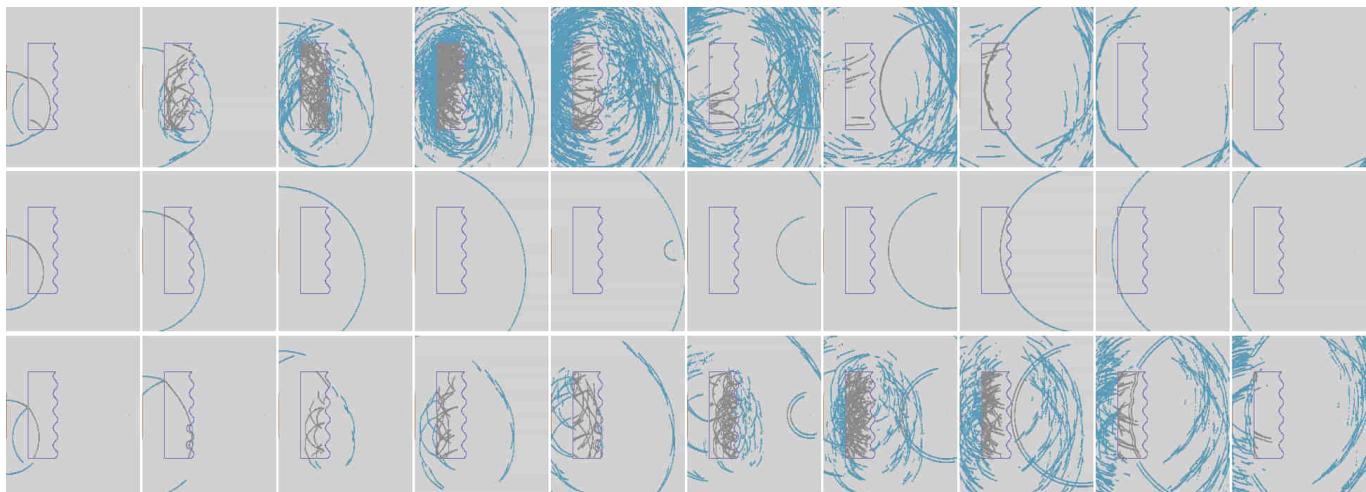


Рис. 6.7: Распространение сферического фронта через пятиволновый аберратор, последующее отражение от точечного отражателя. Волнистая сторона аберратора обращена от датчика. Слева направо: волновые картины в последовательные моменты времени. Сверху вниз: относительная скорость звука в аберраторе 70%, 100%, 143%.

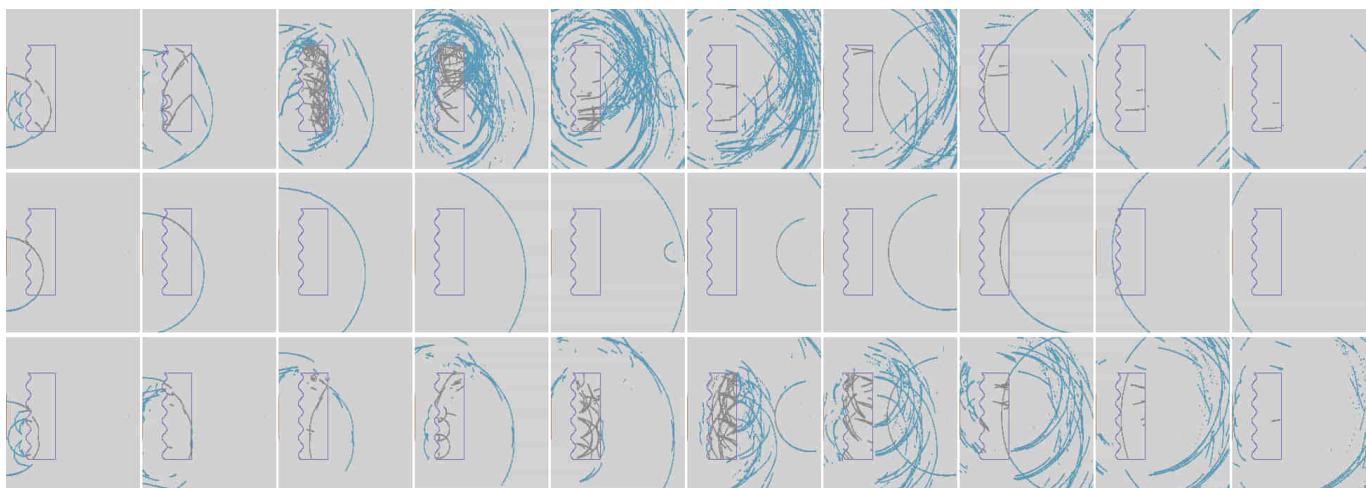


Рис. 6.8: Распространение сферического фронта через пятиволновый аберратор, последующее отражение от точечного отражателя. Волнистая сторона аберратора обращена к датчику. Слева направо: волновые картины в последовательные моменты времени. Сверху вниз: относительная скорость звука в аберраторе 70%, 100%, 143%.

Алгоритм фокусировки при построении В-скана переводит зарегистрированный сферический волновой фронт от точечного отражателя в точку в центре данной сферы. Если точка расположена не в направлении фокусировки или находится слишком далеко от точки фокусировки, она будет размытой. При наличии аберратора каждая кривая его изогнутой поверхности даёт «тень» отражателя. Чем ближе отражатель к аберратору и датчику, тем меньше расстояние между этими тенями.

Численно полученные В-сканы (рис. 6.9 и 6.10) демонстрируют, что сигнал от отражателя легко может быть потерян в сигнале от границ аберратора. Действительно, если изогнутая сторона аберратора обращена к датчику, можно видеть яркие пятна, которые соответствуют отражениям от изгибов аберратора.

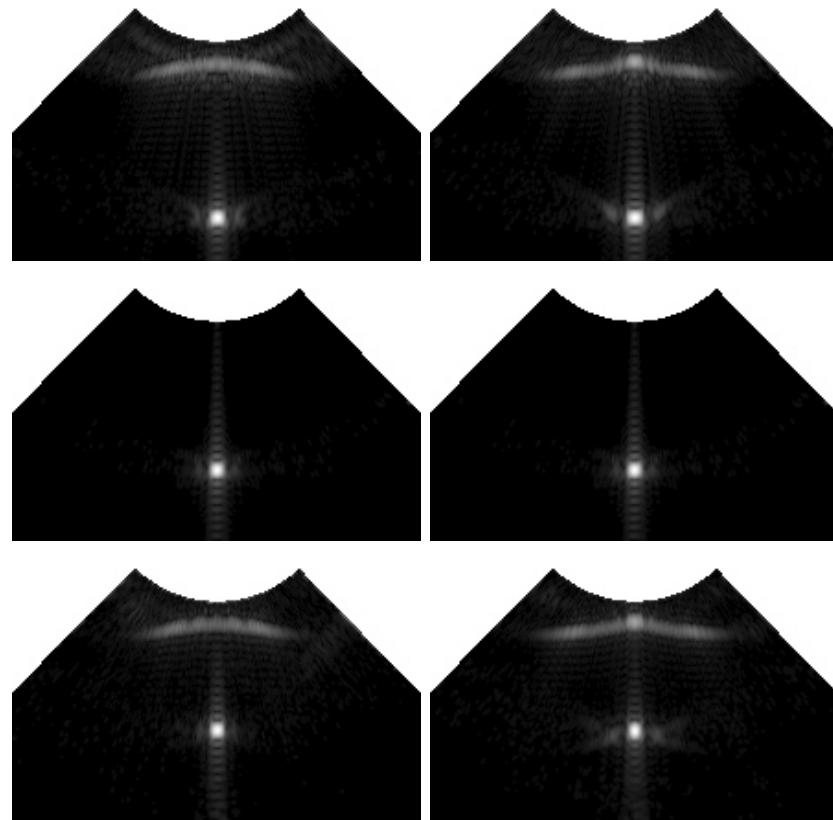


Рис. 6.9: В-сканы для трехволнового аберратора и точечного отражателя. Волнистая сторона аберратора обращена от датчика (слева) и к датчику (справа). Сверху вниз: относительная скорость звука в аберраторе 70%, 100%, 143%.

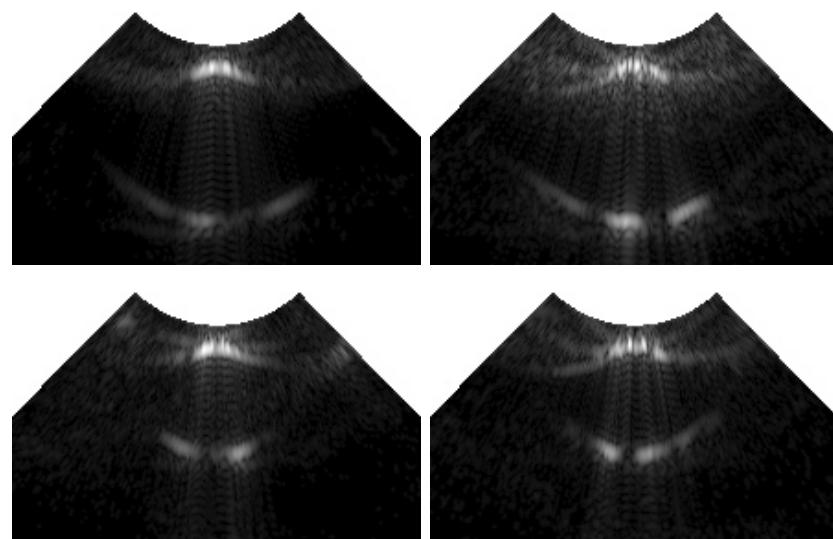


Рис. 6.10: В-сканы для пятиволнового аберратора и точечного отражателя. Волнистая сторона аберратора обращена от датчика (слева) и к датчику (справа). Сверху вниз: относительная скорость звука в аберраторе 70%, 143%.

6.3.3 Сопоставление расчётных и экспериментальных данных

Сравнение экспериментальных и расчётных В-сканов приведено на рис. 6.11. Без аберратора расчётный В-скан соответствует экспериментальному изображению. Размер точечных отражателей на расчётном В-скане больше, чем на экспериментальном изображении, из-за отличий в параметрах алгоритмов обработки сигнала.

На экспериментальном В-скане трехволновый аберратор порождает на изображении дополнительные точки для отражателей из вертикальной группы и из плотной группы точек вблизи центра В-скана. На расчётном В-скане вертикальная группа точек удваивается аналогично экспериментальному изображению. При этом амплитуда артефактов ниже, чем наблюдаемая экспериментально.

Также следует отметить, что на экспериментальном изображении группа контроля мертвой зоны невидима без аберратора, и хорошо видна в его присутствии. На расчётном изображении группа контроля мертвой зоны отсутствует, так как не была включена в модель. Работа концентрировалась на рассмотрении отражателей в центре изображения, так как данный эффект наиболее актуален для практики.

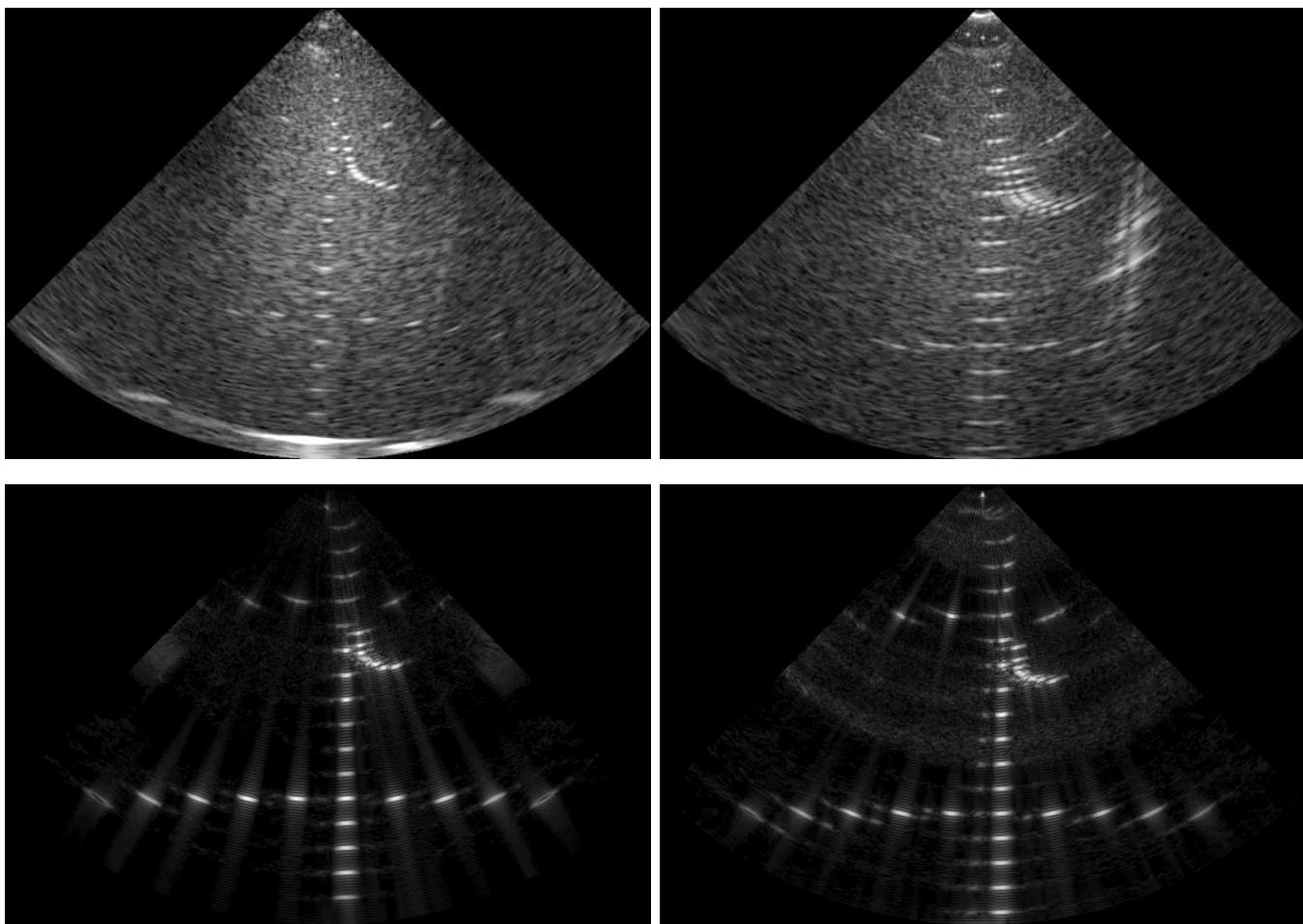


Рис. 6.11: Сравнение экспериментальных и расчётных данных: сканирование без аберратора (слева), сканирование через трехволновый аберратор (справа). Сверху экспериментальные изображения, снизу расчётные.

Таким образом, разработанный метод моделирования позволяет анализировать формирование ультразвуковых В-сканов при наличии аберратора сложной геометрии и объяснить происхождение артефактов, наблюдавшихся на В-сканах на практике.

6.4 Моделирование ультразвуковой доплерографии

6.4.1 Обзор моделей

Спектральный анализ допплерограмм — анализ смещения частоты отраженного сигнала при отражении от движущегося объекта — успешно применяется для диагностики средних и тяжелых артериальных стенозов [30]. В перспективе, данный метод может служить для определения агрегации [31], [32] и седиментации [33] эритроцитов (RBC aggregation and RBC sedimentation). Для улучшения точности и чувствительности этой технологии необходимо хорошее понимание физических процессов, лежащих в ее основе — как механики взаимодействия волновых фронтов с мягкими тканями при обратном рассеянии (backscattering), так и процессов движения крови по сосудам сложной формы, разветвляющихся, искривленных или суженных из-за патологических процессов.

На сложность разработки теоретической модели ультразвуковой доплерографии кровеносных сосудов влияют два основных фактора.

Первый фактор это статистический характер процесса. Общий сигнал, формирующий допплерограмму, складывается из отражений от большого количества рассеянных точечных источников. Они имеют большие произвольные флуктуации скорости и сигнала, обычно называемые Доплеровскими спеклами (Doppler speckle), [34], [35].

Второй фактор — возмущения потока крови, в том числе из-за турбулентности [36]. Они могут быть вызваны артериальным стенозом или другими патологиями сосудов.

Существует большое количество моделей, которые распадаются на три большие категории:

- модели рассеяния, отражающие физические механизмы, которые ответственны за формирование доплеровского смещения при ультразвуковом исследовании кровотока;
- модели сигнала, концентрирующиеся на синтезе и анализе стохастической природы допплерограммы;
- параметрические спектральные модели, целью которых является поиск оптимальных характеристик доплерографии для диагностики определенных болезней.

Для данной работы основной интерес представляют первые две категории.

Модели рассеяния делятся на два больших класса - дискретные модели и непрерывные. Обзор [37] показывает, что основным преимуществом дискретного подхода является «честное» моделирование всех точечных отражателей, как отдельных объектов, и использование правил геометрической оптики для генерации результирующего сигнала. В непрерывном приближении среда с точечными отражателями моделируется как однородная с некоторым коэффициентом отражения в каждом расчетном узле.

Вторая категория моделей основана на предположении, что доплерограмма может быть представлена в форме гауссовского шума с ограниченной полосой частот [38]. Для генерации таких сигналов применяются два основных подхода: 1) суммирование большого количества синусоидальных компонент с произвольными амплитудами и фазами [35]; 2) пропускание белого шума сквозь фильтр, коэффициенты которого определяются желаемой функцией плотности спектра. Такие модели оказались полезными для понимания природы Доплеровских спектров и для синтеза искусственных доплерограмм, необходимых для тестирования различных методов обработки сигнала [39], [40]. Однако, из-за недостаточного понимания процессов в возмущенном потоке крови, такие модели подходят только для моделирования простейших случаев.

Третья категория моделей предполагает анализ слаженных спектrogramм без Доплеровских спектров [41], [39] и предлагает аналоги традиционно применяемому быстрому преобразованию Фурье.

Некоторые работы предлагают объединение этих трех категорий [42], но также не дают ответа на вопрос о существенно возмущенном потоке или поведении доплерограммы при изучении таких сложных областей как черепно-мозговой отдел человеческого организма.

6.4.2 Результаты расчётов

Основной целью нашей работы является моделирование ультразвукового исследования транскраниального отдела. Для исследования поведения доплерограммы при таком исследовании необходимо полное моделирование происходящих процессов — и физических процессов, и обработки самого сигнала.

Несмотря на то, что наиболее перспективным численным методом для моделирования В-сканов при транскраниальном ультразвуковом исследовании является рассмотренный выше метод трассировки лучей, для данных расчётов доплерограммы используется сеточно-характеристический метод [9]. Данный метод дает возможность моделировать «из первых принципов» все физические процессы при распространении ультразвука в сложной среде с позиции механики деформируемого твердого тела. В дальнейшем на основании расчётов с помощью сеточно-характеристического метода возможно построить более вычислительно эффективный метод трассировки лучей.

Для того, чтобы получить доплеровский сдвиг сигнала, используется постановка, проиллюстрированная рис. 6.12. Жидкость и окружающая ткань моделируются как отдельные однородные вязкоупругие тела, соединенные контактом чистого скольжения без трения. В жидкости расположен акустически контрастный объект, моделируемый при помощи сквозного счета без явного выделения контакта.

Датчик моделируется как фазированная решетка из 24 элементов, ориентированная вдоль движения жидкости, с частотой 3.5 МГц.

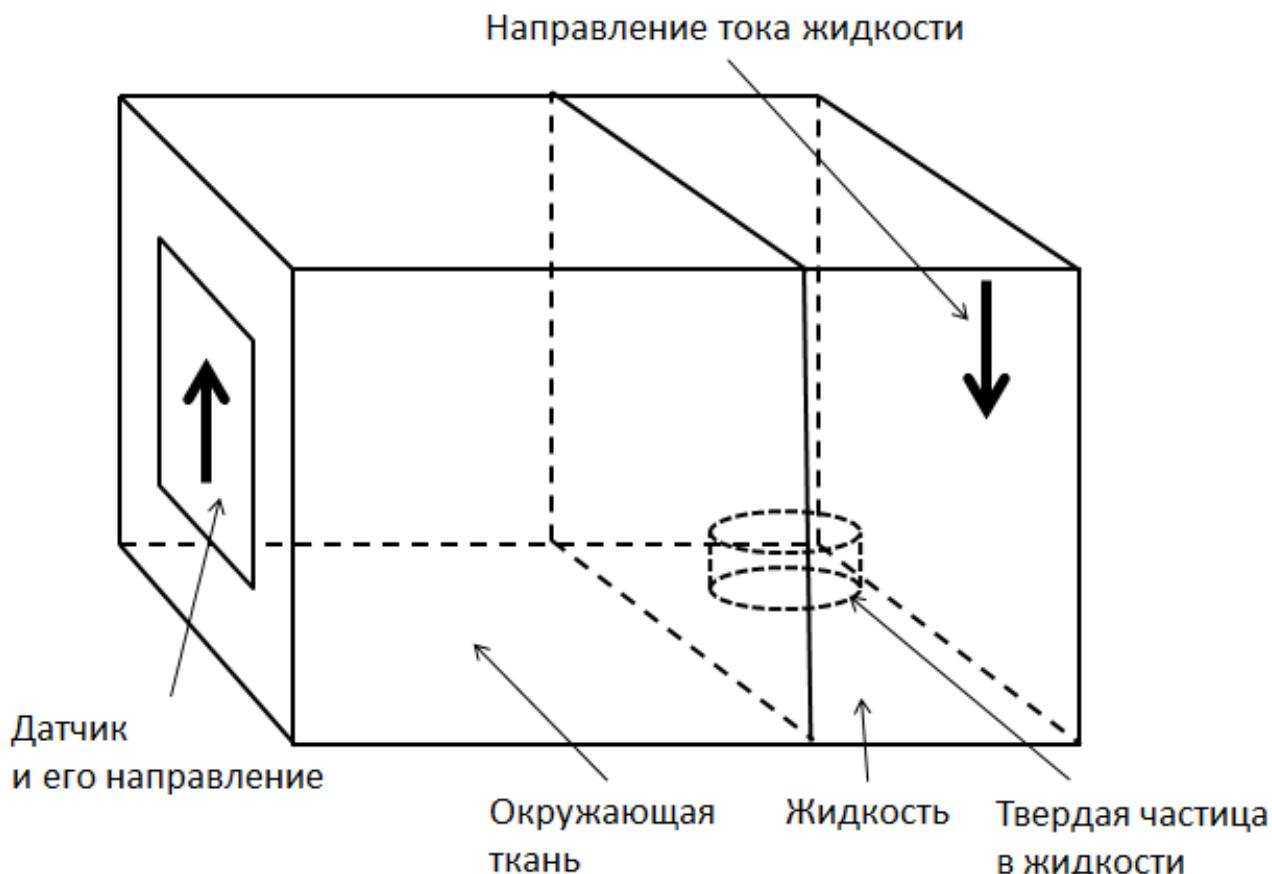


Рис. 6.12: Постановка задачи моделирования доплерограммы.

При моделировании рассматривались скорости до 1 м/с, включая нулевую – отражение от объекта в неподвижной жидкости рассматривается как опорное.

На рис. 6.13 представлены сигналы на датчике при различных скоростях жидкости. Такой формат представления данных плохо подходит для анализа эффекта Доплера.

На рис. 6.14 можно видеть спектры сигналов. На каждом из графиков можно видеть часть спектра, отвечающую за отраженный сигнал. Его максимум при неподвижной жидкости приходится на несущую частоту. При движении жидкости вдоль оси z максимум смещается в зависимости от скорости. Зависимость величины смещения от скорости требует большого количества серийных расчетов и исследования влияния ширины и частоты импульса на эффект. Таким образом, в вязкоупругом приближении механики деформируемого твердого тела при помощи сеточно-характеристического метода можно моделировать эффект Доплера.

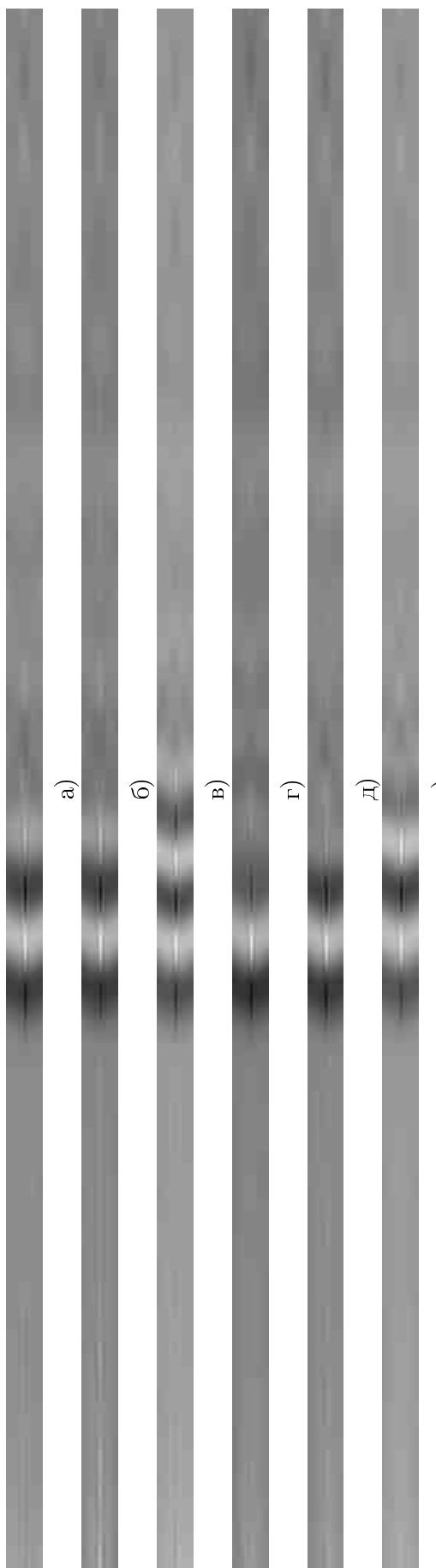


Рис. 6.13: Сигнал, отраженный от акустически контрастного объекта при различных скоростях движения жидкости: а — 1 м/с по оси z, б — 50 см/с по оси z, в — 20 см/с по оси z, г — неподвижная жидкость, д — 50 см/с против оси z, е — 1 м/с по оси z. Каждый горизонтальный ряд пикселей — развертка сигнала по времени на соответствие фазированной решетки. В качестве источника работал 12-й элемент.

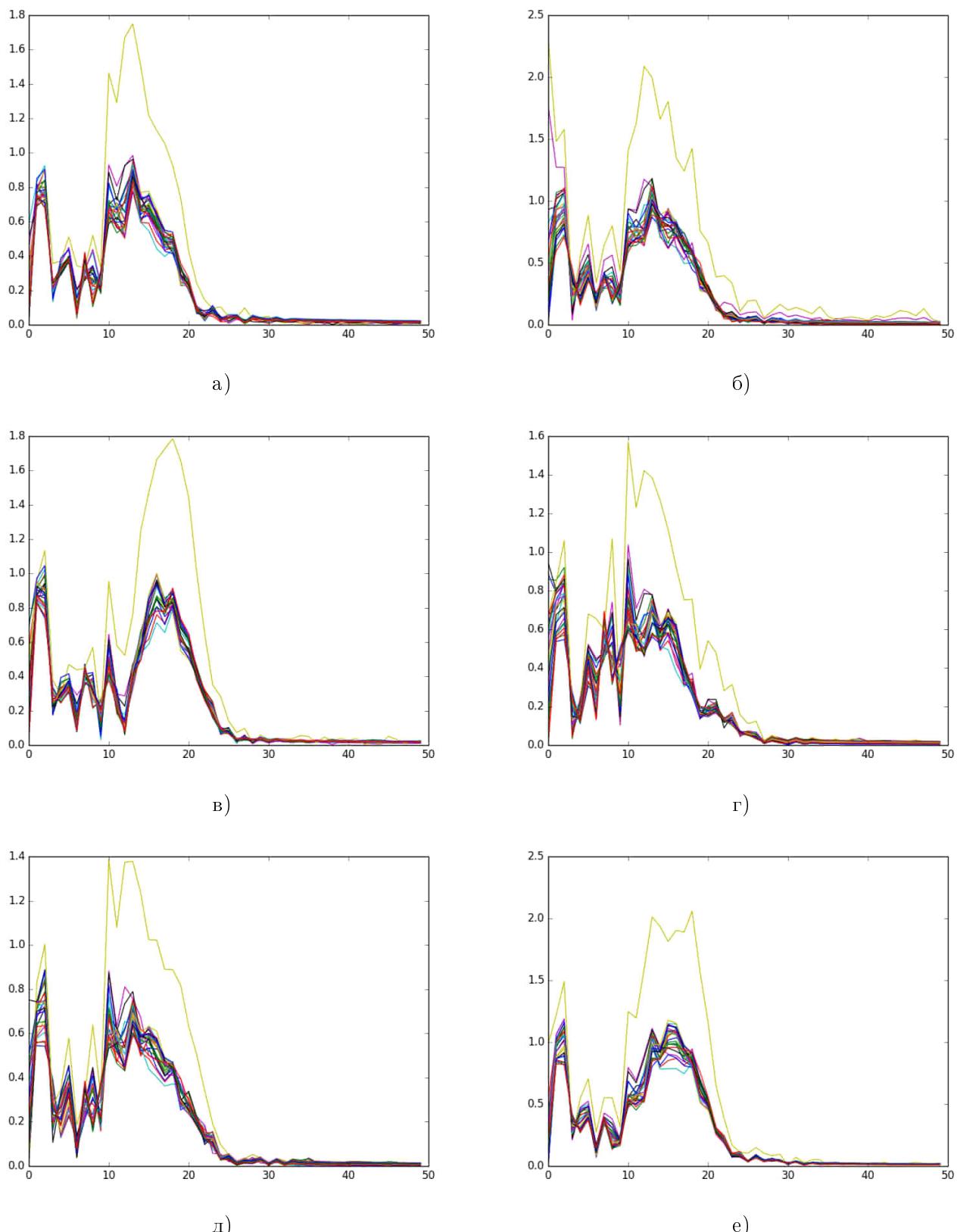


Рис. 6.14: Спектр сигнала, отраженного от акустически контрастного объекта при различных скоростях движения жидкости: а — 1 м/с по оси z, б — 50 см/с по оси z, в — 20 см/с по оси z, г — неподвижная жидкость, д — 50 см/с против оси z, е — 1 м/с против оси z. Разными цветами показаны спектры на различных элементах фазированной решетки. В качестве источника работал 12-й элемент.

Литература

- [1] *Rayleigh Lord.* On Waves Propagated along the Plane Surface of an Elastic Solid // *Proceedings of the London Mathematical Society.* — 1885. — Vol. s1-17, no. 1. — Pp. 4–11.
- [2] *Aki K., Richards P.* Quantitative seismology. Theory and methods. — W.H. Freeman and Company, San Francisco, 1980.
- [3] *Crampin S.* The Dispersion of Surface Waves in Multilayered Anisotropic Media // *Geophysical Journal of the Royal Astronomical Society.* — 1970. — Vol. 21, no. 3. — Pp. 387–402.
- [4] *Tole N.M., Ostensen H.* Basic Physics of Ultrasonographic Imaging. — World Health Organization, 2005.
- [5] *Madsen E.L., Sathoff H.J., Zagzebski J.A.* Ultrasonic shear wave properties of soft tissues and tissuelike materials // *J. Acoust. Soc. Am.* — 1983. — Vol. 74, no. 5. — Pp. 1346–1355.
- [6] *Magomedov K.M., Kholodov A.S.* The construction of difference schemes for hyperbolic equations based on characteristic relations // *USSR Computational Mathematics and Mathematical Physics.* — 1969. — Vol. 9, no. 2. — Pp. 158–176.
- [7] *Vassilevski Yu.V., Beklemysheva K.A. et al.* Virtual blunt injury of human thorax: age-dependent response of vascular system // *Russian Journal of Numerical Analysis and Mathematical Modelling.* — 2015. — Vol. 30, no. 5. — Pp. 259–268.
- [8] *Beklemysheva K.A., Ermakov A.S. et al.* Numerical simulation of the failure of composite materials by using the grid-characteristic method // *Mathematical Models and Computer Simulations.* — 2016. — Vol. 8, no. 5. — Pp. 557–567.
- [9] *Vassilevski Yu.V., Beklemysheva K.A. et al.* Transcranial ultrasound of cerebral vessels in silico: proof of concept // *Russian Journal of Numerical Analysis and Mathematical Modelling.* — 2016. — Vol. 31, no. 5. — Pp. 317–328.
- [10] *Spencer G.H., Murty M.V.R.K.* General ray tracing Procedure // *J. Opt. Soc. Am.* — 1962. — Vol. 52, no. 6. — Pp. 672–678.
- [11] *Wald I., Mark W.R. et al.* State of the art in ray tracing animated scenes // *Computer Graphics Forum.* — 2009. — Vol. 28, no. 6. — Pp. 1691–1722.

- [12] Červený V. Seismic Ray Theory. — Cambridge University Press, 2001.
- [13] Lee K.J. Efficient ray tracing algorithms based on wavefront construction and model-based interpolation method, PhD dissertation. — M.S., Texas A&M University, 2005.
- [14] Vassilevski Yu. V., Beklemysheva K.A. et al. Numerical modelling of medical ultrasound: phantom-based verification // *Russian Journal of Numerical Analysis and Mathematical Modelling*. — 2017. — Vol. 32, no. 5. — Pp. 339–346.
- [15] Červený V. Seismic Rays and Ray Intensities in Inhomogeneous Anisotropic Media // *Geophysical Journal of the Royal Astronomical Society*. — 1972. — Vol. 29, no. 1. — Pp. 1–13.
- [16] J. Qian, W. Symes. An adaptive finite-difference method for traveltimes and amplitudes // *Geophysics*. — 2002. — Vol. 67, no. 1. — Pp. 167–176.
- [17] Buske S., Kastner U. Efficient and accurate computation of seismic traveltimes and amplitudes // *Geophysical Prospecting*. — 2004. — Vol. 52. — Pp. 313–322.
- [18] Moser T. J. Shortest path calculation of seismic rays // *Geophysics*. — 1991. — Vol. 56. — Pp. 59–67.
- [19] A. Van Avendonk H. J., J. Harding A. et al. Hybrid shortest path and ray bending method for traveltime and raypath calculation // *Geophysics*. — 2001. — Vol. 66. — Pp. 648–653.
- [20] V. Vinje, E. Iversen, H. Gjøystdal. Traveltime and amplitude estimation using wavefront construction // *Geophysics*. — 1993. — Vol. 58. — Pp. 1157–1166.
- [21] Lambaré G., Lucio P. S., Hanyga A. Two-dimensional multivalued traveltimes and amplitude maps by uniform sampling of a ray field // *Geophysical Journal International*. — 1996. — Vol. 125, no. 2. — Pp. 584–598.
- [22] S. Lucio P., G. Lambaré, A. Hanyga. 3D multidimensional travel time and amplitude maps // *Pure Appl. Geophys.* — 1996. — Vol. 148. — Pp. 449–479.
- [23] R. Coman, D. Gajewski. 3-D wavefront-oriented ray tracing: Estimation of traveltimes within cells // *SEG Technical Program Expanded Abstract*. — 2002. — Pp. 1923–1926.
- [24] A. Leidenfrost, N. Ettrich et al. Comparison of six different methods for calculating traveltimes // *Geophysical Prospecting*. — Vol. 47, no. 3. — Pp. 269–297.
- [25] Mast T. D., Hinkelman L. M. et al. Simulation of ultrasonic pulse propagation, distortion, and attenuation in the human chest wall // *The Journal of the Acoustical Society of America*. — 1999. — Vol. 106, no. 6. — Pp. 3665–3677.
- [26] Mast T.D., Hinkelman L.M. et al. Simulation of ultrasonic pulse propagation, distortion, and attenuation in the human chest wall // *J. Acoust. Soc. Am.* — 1999. — Vol. 106, no. 6. — Pp. 3665–3677.

- [27] http://www.atslaboratories-phantoms.com/resources/2012_539.pdf. ATL Labs Model 539 Multipurpose Phantom.
- [28] *C.И. Баскаков*. Радиотехнические цепи и сигналы: Учебник для вузов. — М.: Высшая школа, 1988.
- [29] *Б. Сергиенко А.* Цифровая обработка сигналов. — Спб: Питер, 2006.
- [30] *Johnston K., Baker W. et al.* Quantitative analysis of continuous-wave Doppler spectral broadening for the diagnosis of carotid disease: Results of a multicenter study // *J. Vasc. Surg.* — 1986. — Vol. 4. — Pp. 493–504.
- [31] *Shung K.K., Reid J.M.* Ultrasonic instrumentation for hematology // *Ultrason. Imag.* — 1979. — Vol. 1. — Pp. 280–294.
- [32] *Boynard M., Lelievre J.C.* Size determination of red blood cell aggregates induced by Dextran using ultrasound backscattering phenomenon // *Biorheol.* — 1990. — Vol. 27. — Pp. 39–46.
- [33] *Boynard M., Razavian S.M. et al.* Ultrasonic interferometry application to study of blood // *Proc. 12th Ann. Int. Cont IEEE EMBS.* — 1990. — Vol. 12. — Pp. 318–319.
- [34] *Mo L., Cobbold R.* Speckle' in continuous wave Doppler ultrasound spectra: A simulation study // *IEEE Trans. Ultrason. Ferroelec. Freq. Contr.* — 1986. — Vol. UFFC-33. — Pp. 747–753.
- [35] *Mo L., Cobbold R.* A non-stationary signal simulation model for continuous wave and pulsed Doppler ultrasound // *IEEE Trans. Ultrason. Ferroelec. Freq. Contr.* — 1989. — Vol. UFFC-36. — Pp. 522–530.
- [36] *Bascom P., Routh H., Cobbold R.* Interpretation of power changes in Doppler signals from human blood-In vitro studies // *IEEE Ultrasound Symp. Proc., Chicago, IL.* — 1988. — Pp. 985–988.
- [37] *MO L. Y. L.* A unifying approach to modeling the backscattered Doppler ultrasound from blood. Ph.D. dissertation. — Dep. Elec. Eng., Univ. Toronto, Toronto, Ont., Canada, 1990.
- [38] *Haykin S.* Communication Systems. — New York: Wiley, 1978.
- [39] *Vaitkus P.J., Cobbold R.S.C., Johnston K.W.* A comparative study and assessment of Doppler ultrasound spectral estimation techniques-Part II: Methods and results // *Ultrasound Med. Biol.* — 1988. — Vol. 14. — Pp. 673–688.
- [40] *MO L., Yun L. et al.* Comparison of four digital maximum frequency estimators for Doppler ultrasound // *Ultrasound Med. Biol.* — 1988. — Vol. 14. — Pp. 355–363.
- [41] *Vaitkus P.J., Cobbold R.S.C.* A comparative study and assessment of Doppler ultrasound spectral estimation techniques-Part I: Estimation methods // *Ultrasound Med. Biol.* — 1988. — Vol. 14. — Pp. 661–672.
- [42] *MO L., Cobbold C.* A unified approach to modeling the backscattered Doppler ultrasound from blood. // *IEEE Trans Biomed Eng.* — 1992. — Vol. 39, no. 5. — Pp. 450–461.

**Вычислительный анализ нарушений
ритма сердца путем математического
моделирования электрокардиографии и
электрокардиостимуляции**

1. Сегментация данных пациентов и построение сеточных моделей грудной клетки

1.1 Сбор клинических данных

Сбор клинических данных для исследования был проведен в соответствии с разработанным протоколом клинических исследований. Протокол был одобрен локальным этическим комитетом Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

В исследование были включены 5 пациентов удовлетворяющих следующим критериям:

1. Возраст старше 18 лет.
2. Частая желудочковая экстрасистолия.
3. Наличие показаний для проведения инвазивного электрофизиологического исследования (ЭФИ) для диагностики и хирургического лечения (радиочастотной абляции) аритмогенного очага.
4. Отсутствие значимой структурной патологии сердца: гипертрофии миокарда, клапанных пороков, постинфарктного кардиосклероза, постмиокардитического кардиосклероза, острого и подострого миокардита, дилатации камер сердца.
5. Отсутствие противопоказаний для проведения магниторезонансной томографии (МРТ) сердца и грудной клетки с контрастированием и мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) сердца и грудной клетки с контрастированием.

Для каждого пациента были получены следующие клинические данные:

1. 12-канальная электрокардиограмма.
2. МСКТ и МРТ снимки сердца и грудной клетки с контрастированием.
3. Заключение ЭФИ о локализации очага желудочковой экстрасистолии (в том числе, активационные карты, локализация точек нанесения радиочастотной абляции).

Для локализации на МСКТ снимках электродов, используемых при записи 12-канальной электрокардиограммы, были использованы металлические рентгенконтрастные метки. Аналогично для МРТ снимков были использованы МРТ-совместимые метки.

На Рис. 1.1 представлен пример МСКТ снимков сердца и грудной клетки с контрастированием для одного из пациентов.

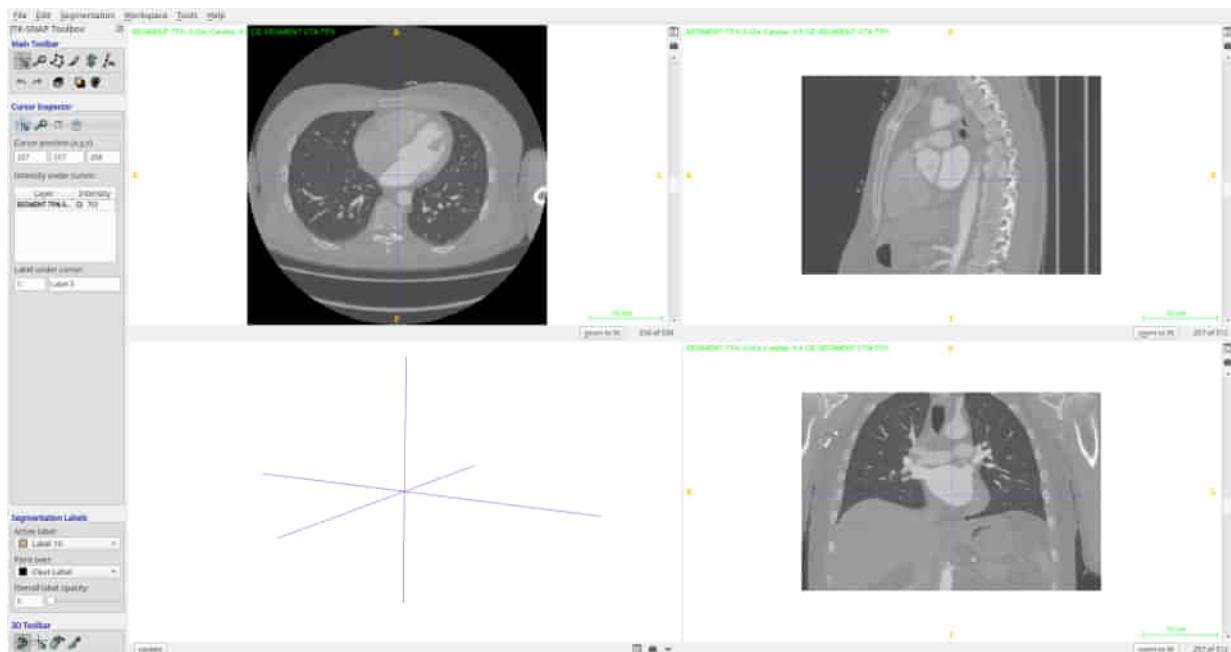


Рис. 1.1: МСКТ снимки сердца и грудной клетки с контрастированием для пациента *ptgstu005*.

Все клинические данные пациентов были обезличены и защищены номером пациента перед передачей на электронном носителе в ИВМ РАН в соответствии с договором о сотрудничестве между ИВМ РАН и Сеченовским Университетом.

1.2 Сегментация снимков и построение расчетных сеток

С учетом полученных на предыдущем этапе Проекта результатов анализа чувствительности модели электрокардиографии к наличию в сегментации отдельных органов была проведена сегментация миокарда и полостей сердца, крупных кровеносных сосудов, легких и печени. Для сегментации перечисленных органов и тканей использовались разработанные на предыдущих этапах Проекта методы и алгоритмы автоматической и полуавтоматической сегментации.

На Рис. 1.2 представлен результат сегментации МСКТ снимков сердца и грудной клетки для одного из пациентов.

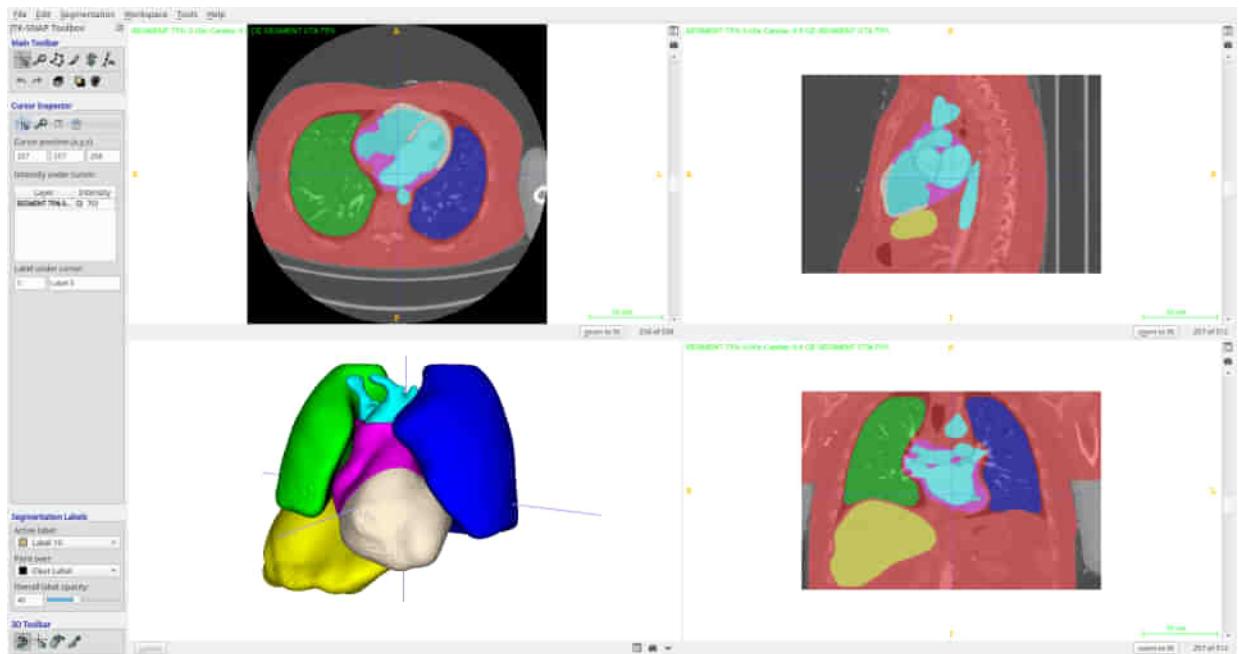


Рис. 1.2: Сегментация МСКТ снимков сердца и грудной клетки для пациента *rtmgti005*.

Для построения адаптивных неструктурированных расчетных тетраэдральных сеток был модернизирован сеточный генератор на основе открытой библиотеки CGAL [1]. В сеточный генератор был добавлен новый блок для сглаживания границы между разными органами и тканями и учета одномерных особенностей. Новый подход к построению сеток позволяет задавать область с помощью неявных функций (функций уровня), основанных на иерархическом делении пространства на отдельные органы и ткани.

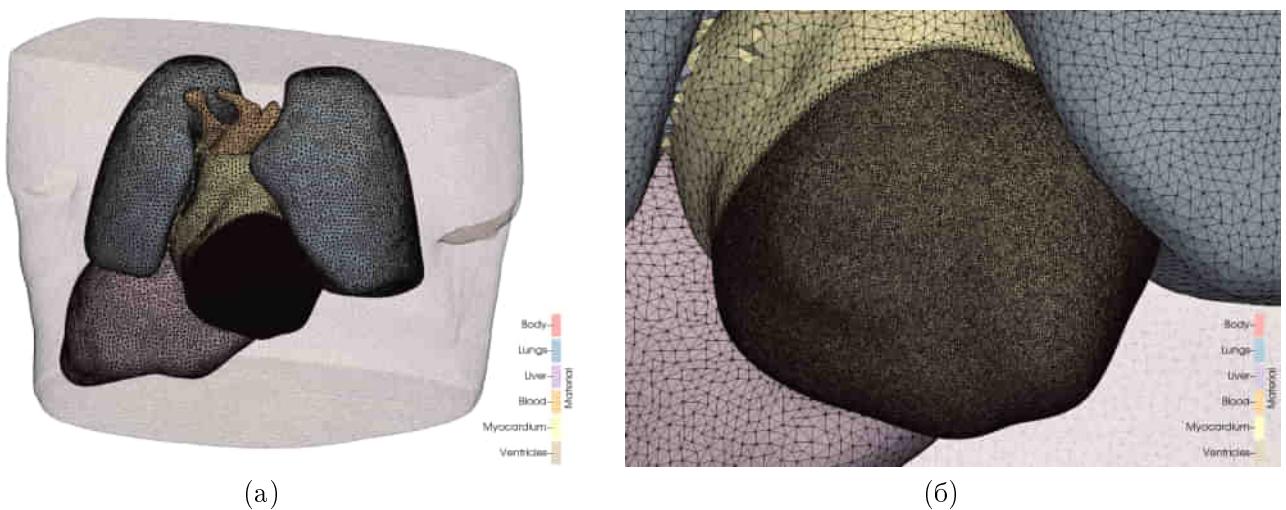


Рис. 1.3: Неструктурированная тетраэдральная сетка для пациента *rtmgti005*: общий вид расчетной сетки с внутренними границами (а), увеличенное изображение области желудочков сердца (б). Количество вершин – 981 312, количество тетраэдров – 5 971 616, шаг сетки в желудочках в пять раз меньше шага сетки в остальных органах.

Например, для построения сетки, представленной на Рис. 1.3 была использована следующая структура функций уровня. Первая функция была использована для отделения сердца от остальных органов. Далее внутри сердца используется вторая функция для отделения миокарда от полостей, далее миокард дополнительно разделяется на желудочки и предсердия третьей функцией. В свою очередь среди остальных органов последовательно отделяются сначала легкие с помощью пятой функции, потом печень с помощью шестой, и, наконец, граница тела определяется с помощью седьмой функции. Каждая из рассмотренных функций может быть задана с помощью слаженной бинарной маски на воксельной решетке. Отметим, что у рассмотренных функций нет мелких и тонких геометрических структур и особенностей, поэтому даже при сильном слаживании они не пропадают.

Для улучшения гладкости поверхности желудочков сердца при построении сетки также дополнительно явно задаются одномерные особенности – кривые линии, вдоль которых сходится больше двух материалов одновременно. Эти линии строятся как изолинии подчиненных функций уровня на изоповерхности родительской функции уровня.

Литература

- [1] Rineau L., Yvinec M. A generic software design for Delaunay refinement meshing // *Comp. Geom. Theory Appl.* — 2007. — Vol. 38, no. 1-2. — P. 100–110.

2. Разработка модели электроакардиостимуляции

2.1 Модель электроакардиостимуляции

Рассмотрим задачу электрофизиологии в постановке бидоменных уравнений для области Ω с границей $\partial\Omega$.

$$\begin{aligned} \chi \left(C_m \frac{\partial V_m}{\partial t} + I_{\text{ion}}(\mathbf{u}, V_m) \right) - \nabla \cdot (\sigma_i \nabla (V_m + \phi_e)) &= I_i && \text{в } \Omega, \\ \nabla \cdot ((\sigma_i + \sigma_e) \nabla \phi_e + \sigma_i \nabla V_m) &= -I_i - I_e && \text{в } \Omega, \end{aligned} \quad (2.1)$$

$$\frac{\partial \mathbf{u}}{\partial t} = \mathbf{f}(\mathbf{u}, V_m), \quad (2.2)$$

В этих уравнениях через ϕ_i и ϕ_e обозначены внутриклеточный и внеклеточный электрический потенциалы, определенные во всех точках Ω . Трансмембранные напряжение определяется как $V_m = \phi_i - \phi_e$. Параметр C_m – удельная емкость клеточной мембраны, χ – отношение площади к объему клетки, σ_i и σ_e – внутриклеточный и внеклеточный тензоры проводимости, I_i – внутриклеточный объемный источник тока, I_e – внеклеточный объемный источник тока, $\mathbf{u} \equiv \mathbf{u}(t, \mathbf{x})$ – вектор фазовых переменных, определяющих текущее состояние клетки, I_{ion} и \mathbf{f} – заданные функции, описывающие клеточную модель.

Типичные граничные условия для (2.1) имеют вид:

$$\begin{aligned} \mathbf{n} \cdot (\sigma_i \nabla (V_m + \phi_e)) &= 0 && \text{на } \partial\Omega, \\ \mathbf{n} \cdot (\sigma_e \nabla \phi_e) &= 0 && \text{на } \partial\Omega, \end{aligned} \quad (2.3)$$

где \mathbf{n} – внешний вектор нормали. Система уравнений (2.1)–(2.3) дополняется соответствующими начальными условиями для V_m и \mathbf{u} . Для ϕ_e начальных условий не требуется, т.к. он определяется с точностью до постоянной функции от времени.

Ткань миокарда можно стимулировать либо путем изменения электрического потенциала, либо путем введения электрического тока. В обоих случаях стимуляция может быть применена во внутриклеточном пространстве, или во внеклеточном пространстве. С практической точки зрения электроакардиостимуляция является стимуляцией во внеклеточном пространстве.

С точки зрения математической постановки, стимуляция с помощью изменения напряжения соответствуют граничным условиям типа Дирихле ($\phi_e = g(\mathbf{x}, t)$ на $\partial\Omega$). Стимуляция, вызванная с помощью электрического тока, может быть задана с помощью граничных условий типа Неймана ($\mathbf{n} \cdot (\sigma_e \nabla \phi_e) = g(\mathbf{x}, t)$ на $\partial\Omega$), а также с помощью объемных источников, входящих в правую часть уравнения (I_e).

Выбор математической модели стимуляции основывается на практических условиях проведения электрокардиостимуляции. Например, если электрокардиостимуляция осуществляется с помощью заданного фиксированного напряжения, то следует использовать первый тип условий, если же электрокардиостимуляция осуществляется с помощью контролируемой силы тока, то следует использовать второй тип условий. В нашей работе мы будем использовать второй тип условий на основе объемных источников I_S , входящих в правую часть уравнения, $I_e = \sum I_S$.

Рассмотрим самый простой вид функции, соответствующий одному импульсу:

$$I_S(\mathbf{x}, t) = \begin{cases} I_S^0, & \text{если } \mathbf{x} \in \Omega_S \text{ и } t_S^0 \leq t \leq t_S^1, \\ 0, & \text{иначе,} \end{cases} \quad (2.4)$$

здесь I_S^0 – плотность силы тока, Ω_S – область применения импульса, t_S^0 и t_S^1 – начальный и конечный моменты импульса.

В расчетный код для моделирования электрофизиологии была добавлена возможность задания двух типов областей Ω_S : сферическая область, заданная центром сферы и ее радиусом, и прямоугольная область, заданная координатами левого нижнего ближнего угла и правого верхнего дальнего угла.

Также был добавлен отдельный тип функции, представляющий точечный источник:

$$I_S(\mathbf{x}, t) = \begin{cases} I_S^0 \delta_S, & \text{если } t_S^0 \leq t \leq t_S^1, \\ 0, & \text{иначе,} \end{cases} \quad (2.5)$$

где δ_S – дельта-функция с центром в \mathbf{x}_S . С точки зрения численной схемы, этот тип условий фактически заменяется на источник в одном сеточном элементе T с абсолютной величиной тока $I_S^0 / \|T\|$, где $\|T\|$ – объем сеточного элемента T .

Отметим, что в более общем случае в формулах (2.4)–(2.5) может быть использована непрямоугольная форма сигнала:

$$I_S(\mathbf{x}, t) = \begin{cases} I_S^0 \left(\frac{t - t_S^0}{t_S^1 - t_S^0} \right), & \text{если } \mathbf{x} \in \Omega_S \text{ и } t_S^0 \leq t \leq t_S^1, \\ 0, & \text{иначе,} \end{cases} \quad (2.6)$$

где $I_S^0(t)$ – некоторая неотрицательная функция, заданная на отрезке $t \in [0, 1]$.

Предварительные исследования показали, что при малых значениях продолжительности импульса ($t_S^1 - t_S^0$), форма функции $I_S^0(t)$ оказывает незначительное влияние на результат при сохранении общей

величины тока, то есть при сохранении $\int_0^1 I_S^0(t) dt$. По этой причине в основном расчетном коде для моделирования электрофизиологии была оставлена только прямоугольная форма импульса.

3. Разработка методов решения обратной задачи в моделировании нарушений ритма сердца и верификация обратной модели на клинических данных

3.1 Обратные задачи в электрофизиологии

Рассмотрим два разных подхода к постановке обратных задач в электрофизиологии. Начнем с обратной задачи электрокардиографии (ЭКГ). Предположим, что нам известно значение электрического потенциала на всей поверхности тела. Тогда определение электрического потенциала внутри сердца мы будем называть обратной задачей ЭКГ. Эта задача, в частности, позволяет проводить виртуальное неинвазивное картирование эпикарда и/или эндокарда по значениям электрических потенциалов на поверхности тела, зарегистрированных, например, с помощью пояса из большого количества электродов.

Рассмотрим прямую задачу ЭКГ:

$$\begin{cases} -\nabla((\sigma_i + \sigma_e)\nabla\phi_0) = \nabla(\sigma_i\nabla V_m), & \text{в } H \\ -\nabla(\sigma_0\nabla\phi_0) = 0, & \text{в } \Omega \setminus H, \end{cases} \quad (3.1)$$

где σ_i и σ_e – внутриклеточный и внеклеточные тензоры проводимости, ϕ_0 – электрический потенциал во всем теле Ω , V_m – известное трансмембранное напряжение в миокарде H , σ_0 – тензор проводимости органов и тканей тела. Система (3.1) дополняется условиями непрерывности ϕ_0 на ∂H , а также нулевыми граничными условиями типа Неймана на $\partial\Omega$.

Заметим, что задача (3.1) является линейной относительно V_m , поэтому можно записать следующее линейное соотношение:

$$Ax = y, \quad (3.2)$$

где A – матрица отображения, x – электрические источники в сердце, y – электрический потенциал на поверхности тела. Обратная задача определения x по наблюдаемым y с практической точки зрения является некорректно поставленной задачей. Для решения этой задачи, как правило, применяется классический метод Тихонова, основанный на минимизации невязки при одновременном накладывании

дополнительных условий на решение:

$$x = \operatorname{argmin}\{\|Ax - y\|_2^2 + \lambda\|Lx\|_2^2\}, \quad (3.3)$$

где L – оператор регуляризации, например единичный оператор, оператор градиентов или вторых производных.

Подходы, основанные на регуляризации Тихонова, активно применяются для решения обратной задачи ЭКГ [1–3]. На рынке представлены готовые комплексы для неинвазивного виртуального картирования миокарда с помощью поясов, состоящих из большого количества электродов.

Теперь рассмотрим более общую обратную задачу электрофизиологии, основанную на монодоменных и бидоменных уравнениях (2.1)–(2.3) (см. раздел 2.1, стр. 77). В самом общем случае обратная задача требует определения анизотропных и неоднородных тензоров проводимости миокарда (σ_i и σ_e), коэффициентов и значений фазовых переменных в ионных моделях ($\mathbf{f}(\mathbf{u}, V_m)$), внешних и внутренних токов (I_i и I_e). Решение этой задачи позволит не только получить виртуальные карты активации миокарда, но и может быть использовано для настройки персонифицированной модели электрофизиологии. В свою очередь эта модель может быть использована, например, для оценки склонности к возникновению аритмии после радиочастотной абляции (РЧА) и/или для определения наиболее эффективной области для проведения РЧА.

Полное решение обратной задачи на текущий момент не представляется возможным в силу нелинейности уравнений (2.1)–(2.3) и некорректности обратной задачи. Большая чувствительность прямой модели к параметрам и их неопределенность не позволяет эффективно решить полную обратную задачу.

В нашем исследовании мы поставили частную задачу – локализация очага желудочковой экстрасистолии при нарушениях ритма сердца.

3.2 Задача локализации очага экстрасистолии

Будем предполагать, что значения тензоров проводимости миокарда (σ_i и σ_e) и тензоров проводимости остальных органов (σ_0 из (3.1)) нам известны. Также мы зафиксируем однородные параметры и начальные состояния ионной модели. Задачу локализации очага экстрасистолии поставим как поиск положения стимулирующего импульса I_S .

Также для упрощения задачи, будем считать известными величину импульса, его продолжительность, объем и форму стимулируемой области. Фактически ставится задача определения лишь центра области стимуляции \mathbf{x}_S . Несмотря на большое количество допущений, прямая задача по-прежнему остается нелинейной, что накладывает определенные трудности при использовании классических подходов решения обратных задач. По этой причине, для решения задачи локализации очага экстрасистолии в

нашем проекте была решена серия прямых задач (2.1)–(2.3) и (3.1) с разным положением источника стимуляции \mathbf{x}_S .

Далее приведем результаты решения прямых задач для одного из пациентов, участвовавших в исследовании (см. раздел 1.1, стр. 72). Для расчета были использованы сетки, полученные из сегментации КТ снимков пациентов (см. раздел 1.2, стр. 73). Анизотропия волокон миокарда задавалась искусственно по известной аналитической формуле [4, 5]. На Рис. 3.1 представлена расчетная сетка для желудочков и ориентация волокон миокарда.

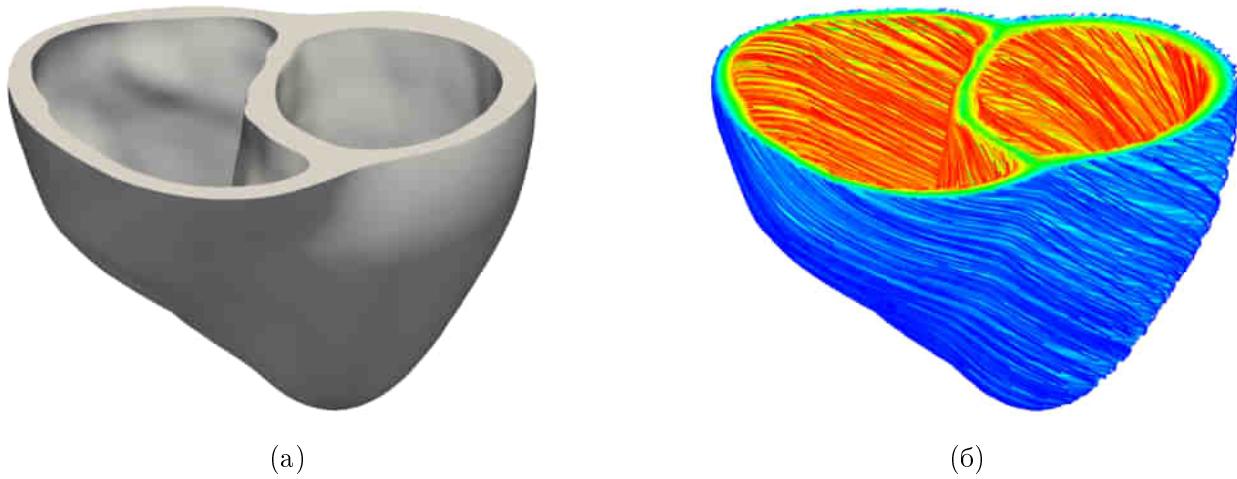


Рис. 3.1: Расчетная область для задачи электрофизиологии (а), ориентация волокон миокарда (б), пациент *ptgtni005*.

Значения проводимостей для внутриклеточной проводимости миокарда: $\sigma_i = 0.3 \text{ См}/\text{м}$ вдоль волокон и $\sigma_i = 0.031525 \text{ См}/\text{м}$ в поперечном направлении. Значения проводимостей для внеклеточной проводимости миокарда: $\sigma_e = 0.15 \text{ См}/\text{м}$ вдоль волокон и $\sigma_e = 0.05 \text{ См}/\text{м}$ в поперечном направлении. В качестве ионной модели использовалась модель ten Tusscher et al [6]. Величина стимулирующего импульса – $50 \text{ мкА}/\text{мм}^3$, продолжительность – 2 мс, форма стимулируемой области – шар с радиусом 2 мм. Положение очага экстрасистолии было определено с помощью сравнения полученных кривых ЭКГ с клиническими данными ЭКГ пациента (см. Рис. 3.2).

Результаты расчетов ЭКГ для 18 возможных положений очага (пронумерованных от 0 до 17) для пациента *ptgtni005* представлены на Рис. 3.3 и 3.4. Положение электродов для 12-канальной ЭКГ было восстановлено из положения рентгенконтрастных маркеров на МСКТ снимках пациента.

При качественном сравнении полученных кривых на виртуальной 12-канальной ЭКГ с клиническими данными 12-канальной ЭКГ, можно сделать вывод, что среди 18 возможных положений очага 4 положения имеет схожее строение кривых ЭКГ – это положения №№ 0, 13, 16 и 17, причем положение №13 демонстрирует наибольшую степень совпадения. Все перечисленные положения очагов находятся в небольшой зоне на передних стенках левого и правого желудочков. Положение №13 находится вблизи межжелудочковой перегородки.

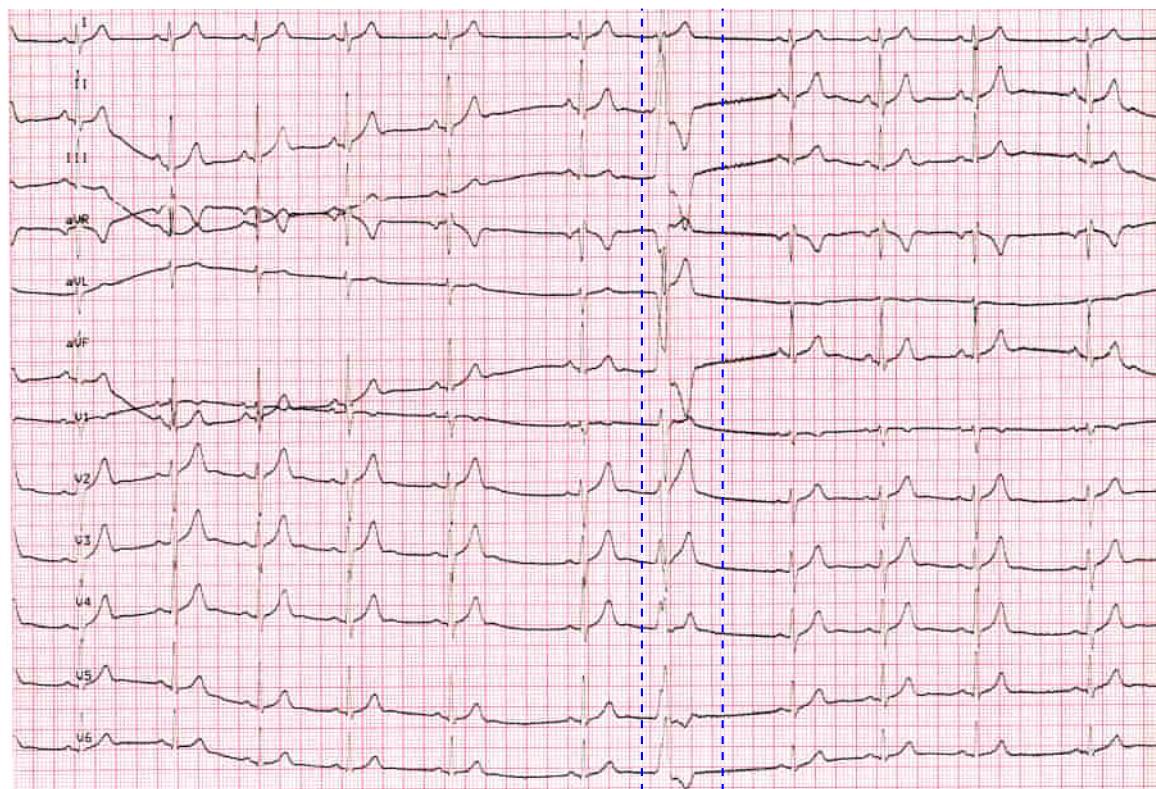


Рис. 3.2: 12-канальная запись ЭКГ у пациента *ptmgmti005*, пунктиром отмечена область экстрасистолы.

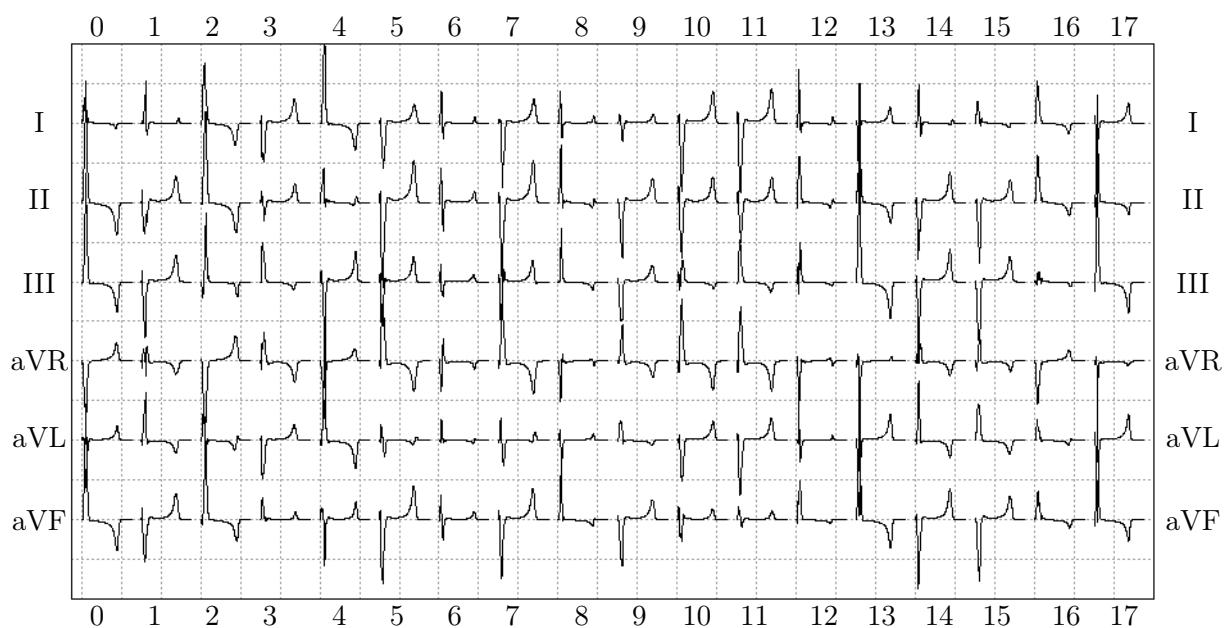


Рис. 3.3: Отведения I, II, III, aVR, aVL, aVF для 18 положений очага экстрасистолы, пациент *ptmgmti005*.

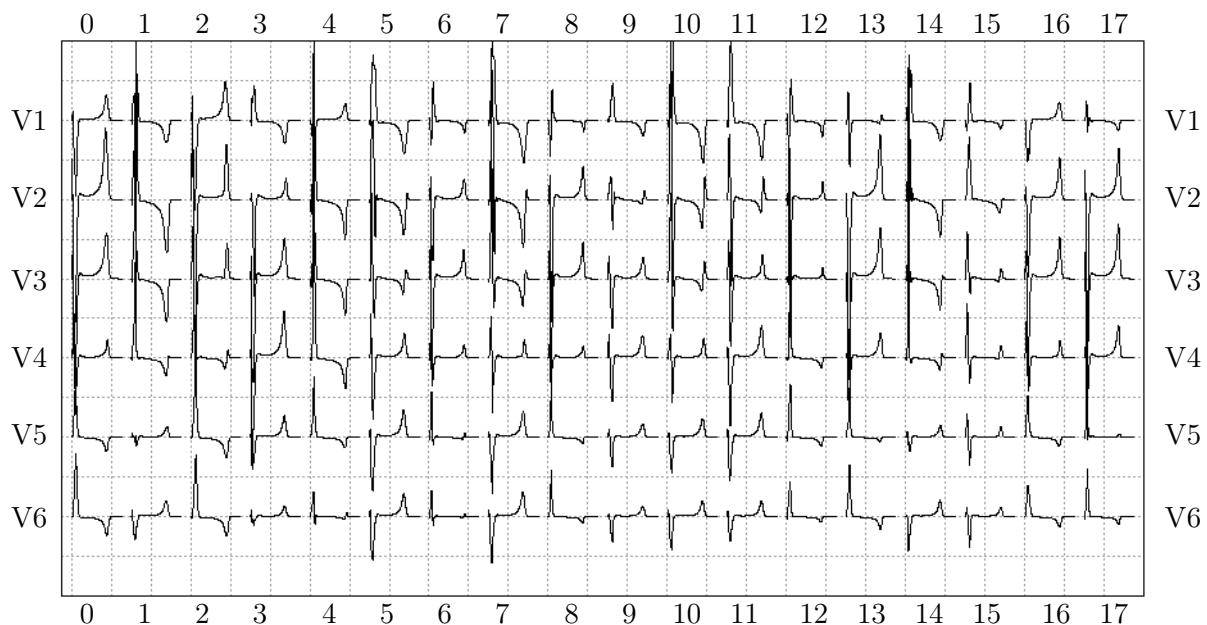


Рис. 3.4: Отведения V1, V2, V3, V4, V5, V6 для 18 положений очага экстрасистолы, пациент *pmgmi005*.

Таким образом, показано, что локализация очага экстрасистолии возможна без определения всех персонализированных параметров электрофизиологической модели. Отметим, что для оптимизации процедуры РЧА персонализация параметров модели необходима.

Литература

- [1] Vitaly Kalinin, Alexander Kalinin, Walther Schulze, Danila Potyagaylo, and Alexander Shlapunov. On the correctness of the transmembrane potential based inverse problem of ECG. In *2017 Computing in Cardiology Conference (CinC)*. Computing in Cardiology, 2017. doi: 10.22489/cinc.2017.077-438. URL <https://doi.org/10.22489%2Fcinc.2017.077-438>.
- [2] Yong Wang and Yoram Rudy. Application of the method of fundamental solutions to potential-based inverse electrocardiography. *Annals of Biomedical Engineering*, 34(8):1272–1288, 2006. doi: 10.1007/s10439-006-9131-7. URL <https://doi.org/10.1007%2Fs10439-006-9131-7>.
- [3] D. Potyagaylo, W. H. W. Schulze, and O. Dössel. Local regularization in the inverse problem of electrocardiography. *Biomedical Engineering / Biomedizinische Technik*, 2013. doi: 10.1515/bmt-2013-4159. URL <https://doi.org/10.1515%2Fbmt-2013-4159>.
- [4] D.D. Streeter, H.M. Spotnitz, D.P. Patel, J. Ross, and E.H. Sonnenblick. Fiber orientation in the canine left ventricle during diastole and systole. *Circulation research*, 24(3):339–347, 1969. doi: 10.1161/01.res.24.3.339.
- [5] M. Potse, B. Dubé, J. Richer, A. Vinet, and R.M. Gulrajani. A comparison of monodomain and bidomain reaction-diffusion models for action potential propagation in the human heart. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 53(12):2425–2435, 2006. doi: 10.1109/tbme.2006.880875.
- [6] K. H. W. J. ten Tusscher, D. Noble, P. J. Noble, and A. V. Panfilov. A model for human ventricular tissue. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, 286(4):H1573–H1589, apr 2004. doi: 10.1152/ajpheart.00794.2003. URL <https://doi.org/10.1152%2Fajpheart.00794.2003>.

4. Моделирование коронарного кровотока при нарушениях ритма сердца

4.1 Особенности математического моделирования коронарного кровотока при нарушениях ритма сердца

В отчетном периоде продолжались работы по математическому и численному моделированию коронарного кровотока при нарушениях ритма сердца. На данном этапе рассматривалась такая патология, как тахикардия, под которой понимается патологической устойчивое повышение частоты сердечных сокращений в покое равное 90 ударам в минуту и более. Тахикардия может быть вызвана как результатом действия кардиостимулятора, так и другими патологическими явлениями. У пожилых людей основными факторами являются частые эмоциональные и физические нагрузки, несоответствующие возрасту. В молодом возрасте тахикардия развивается реже, однако достоверные причины ее появления до сих пор исследуются. Одно из состояний, предшествующее тахикардии, является ишемическая болезнь сердца (ИБС). Причины тахикардии, появившейся на фоне ИБС, связаны с органическими заболеваниями сердца: миокардиты, атеросклероз коронарных артерий, спазм мелких артерий. С другой стороны, как будет показано с помощью численного моделирования в данном разделе, условия для развития ИБС могут появиться при тахикардии. При частом сердцебиении снижается эффективность работы сердца, понижается артериальное давление и уменьшается приток крови к органам и, в том числе, к тканям миокарда, что увеличивает риск ишемической болезни и инфаркта. Таким образом, оценка коронарного кровотока при тахикардии является важным диагностическим критерием, способствующим более глубокому и полному анализу состояния пациента. В силу анатомических особенностей, измерение коронарного кровотока может осуществляться либо инвазивно (с введением в организм измерительных средств), либо с применением сложного и не всегда доступного оборудования. В обоих случаях стоимость обследования достаточно высока.

Предлагаемый в данном разделе подход позволяет найти численную индивидуализированную оценку коронарного кровотока при тахикардии на основе неинвазивно собранных данных. В настоящее время, насколько нам известно, модели коронарного кровотока при нарушениях ритма сердца практически отсутствуют. В ряде математических моделей проводилось исследование влияния тахикардии/ брадикардии на кровоток в организме человека [1] и электрофизиологических факторов [2], что, несомненно,

также имеет большую практическую ценность. Однако, коронарный кровоток имеет своё физиологическое значение и, как будет показано ниже, имеет свои особенности.

При моделировании коронарного кровотока в условиях тахикардии учитывалось увеличение частоты сердечных сокращений, изменение соотношения между длительностью систолы и диастолы, а также снижение сердечного выброса. Между этими тремя параметрами существует корреляция, однако конкретная взаимосвязь определяется индивидуальными особенностями. Поэтому моделирование условий тахикардии не может быть сведено только к масштабированию функции сердечного выброса.

В силу изложенных причин численное моделирование проводилось в диапазоне параметров из физиологически корректного диапазона. Также разработанная модель позволила провести моделирование коронарного кровотока при наджелудочковой тахикардии у детей. При этом, дополнительно к вариации вышеописанных параметров, задавалось уменьшение скорости пульсовой волны в сосудах на 20%, что соответствует сосудам с повышенной эластичностью. Проведенные численные эксперименты показывают, что кровоток в коронарном русле при тахикардии повышается в ветвях левой и правой коронарных артерий при сохранении отношения длительностей систолы и диастолы и сердечного выброса. Повышение отношения длительности систолы к длительности диастолы и уменьшение сердечного выброса приводят к снижению кровотока до уровня в норме в покое и даже ниже, а также к уменьшению доли кровотока в коронарных сосудах относительно кровотока в аорте (в случае наджелудочковой тахикардии у детей).

В качестве базовой модели кровотока в коронарном русле была выбрана одномерная модель гемодинамики, описанная в разделе 2 главы «Математическое моделирование кровотока в церебральных артериях при патологической извитости брахиоцефальных артерий (БЦА)». Однако, при моделировании коронарного кровотока следует учитывать ряд особенностей. Часть коронарных артерий находится в тканях миокарда и испытывают на себе периодическое сжимающее воздействие, обусловленное функционированием мышц миокарда. В результате, в отличии от большинства других сосудистых регионов, во время систолы коронарный кровоток незначителен. Основная часть крови поступает в миокард во время диастолы, когда ткань миокарда расслаблена. Таким образом, на коронарный кровоток существенное воздействие оказывают: сила сжатия, частота сердечных сокращений, соотношение между длительностями систолы и диастолы. Сжимающее действие миокарда предлагается описывать дополнительным членом в уравнении состояния: $P = P(S) + p_*$, где $p_* = P_{ext}^{cor}(t)$. Мы предполагаем, что зависимость $P_{ext}^{cor}(t)$ аналогична временному профилю сердечного выброса. В итоге вид функции $P_{ext}^{cor}(t)$ подбирался в соответствии с данными клинических исследований [3] (рис. 4.1).

Эта функция отмасштабирована таким образом, что максимальное значение p_*^{max} соответствует давлению в соответствующем желудочке. Для терминальных ветвей левой и правой коронарных артерий было задано $p_*^{max} = 120$ мм рт.ст. и $p_*^{max} = 30$ мм рт.ст. соответственно. Эти значения соответствуют значениям в желудочках. Максимальные значения терминальных сопротивлений R_k во время систолы полагались равными утроенным минимальным диастолическим значениям $R_k^{syst} = 3R_k^{diast}$, где R_k^{diast}

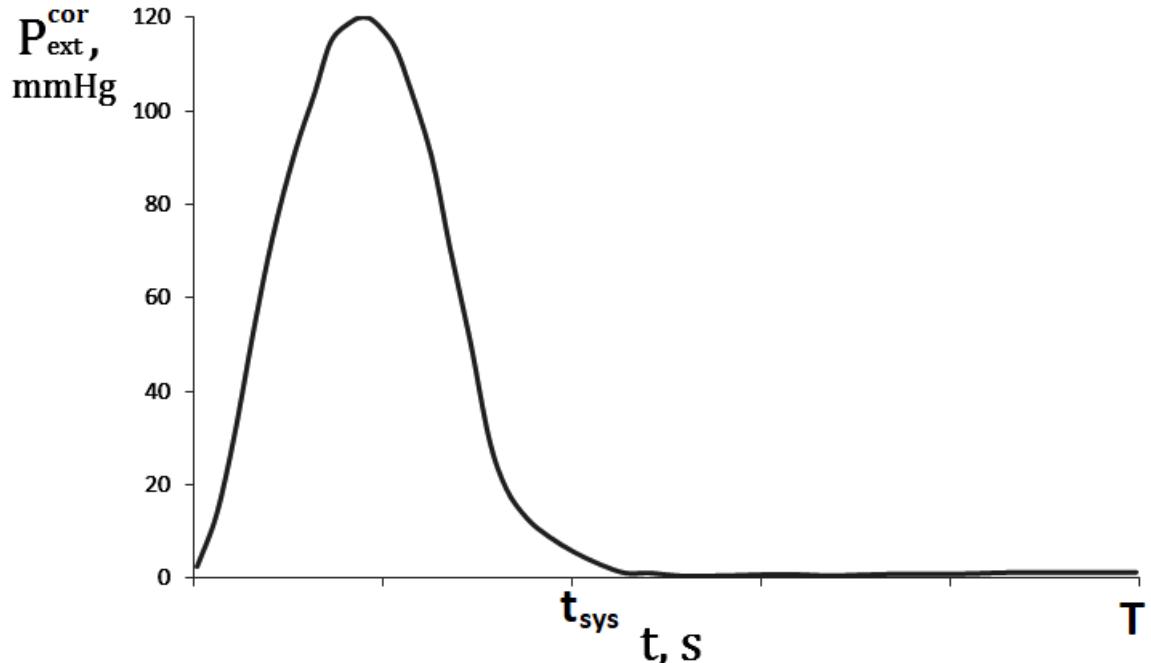


Рис. 4.1: Внешнее давление $P_{ext}^{cor}(t)$ на коронарные артерии со стороны миокарда. T — длительность сердечного цикла, t_{sys} длительность систолы.

— терминальное (периферическое) сопротивление во время диастолы [4]. Временной профиль периферического сопротивления $R_k(t)$ считался таким же, как и у P_{ext}^{cor} .

4.2 Результаты расчетов

Обозначения, используемые в данном разделе, приведены в таблице 4.1.

Обозначение	Описание
RV	правый желудочек
LV	левый желудочек
LCA	правая коронарная артерия
RCA	левая коронарная артерия
HR	частота сердечных сокращений
SV	ударный объем

ТАБЛИЦА 4.1: Список сокращений.

Тахикардия может быть обусловлена как действием искусственного пейсмейкера электрокардиостимулятора [5], так и другими причинами: врожденными пороками сердца, сердечно-сосудистыми заболеваниями (атеросклероз, ишемическая болезнь сердца, сердечная недостаточность, кардиомиопатия), гипертонией, психическими расстройствами, эндокринными нарушениями, анемией [6]. При тахикардии

отношение длительности систолы к длительности диастолы изменяется [7]. Таким образом, тахикардия не может моделироваться только вертикальным масштабированием функций сердечного выброса $Q_H(t)$, давления мышц миокарда $P_{ext}^{cor}(t)$ и периферического сопротивления $R_k(t)$. Требуется также горизонтальное масштабирование в соответствии с изменением соотношения между длительностью систолы t_{sys} и длительностью сердечного цикла T (см. рис. 4.1). Мы изменяли отношение $\frac{t_{sys}}{T}$ от 40% (нормальный сердечный ритм) до 56% (тахикардия) [8], т.е. длительность систолы сравнивается и даже становится больше длительности диастолы. Мы также уменьшали ударный объём сердца с 60 мл до 35 мл. Снижение ударного объема обусловлено уменьшением длительности диастолы. Поскольку во время диастолы происходит наполнение желудочка кровью из предсердий для выброса в следующую систолу. Целью данных вычислительных экспериментов является изучение влияния тахикардии и сокращения длительности диастолы на кровоток в LCA и RCA.

Сосудистая сеть, на которой проводились расчеты, представлена на рис. 4.2. Данная структура была получена на основе данных КТ здорового индивидуума с помощью алгоритмов сегментации и скелетонизации, описанных в одной из публикаций нашей группы [9]. Кровеносные сосуды с 8 по 12 соответствуют ветвям RCA. Кровеносные сосуды с 3 по 7 соответствуют ветвям LCA. Сосуд 5 расположен на передней стенке LV, сосуды 6 и 7 расположены на задней стенке LV.

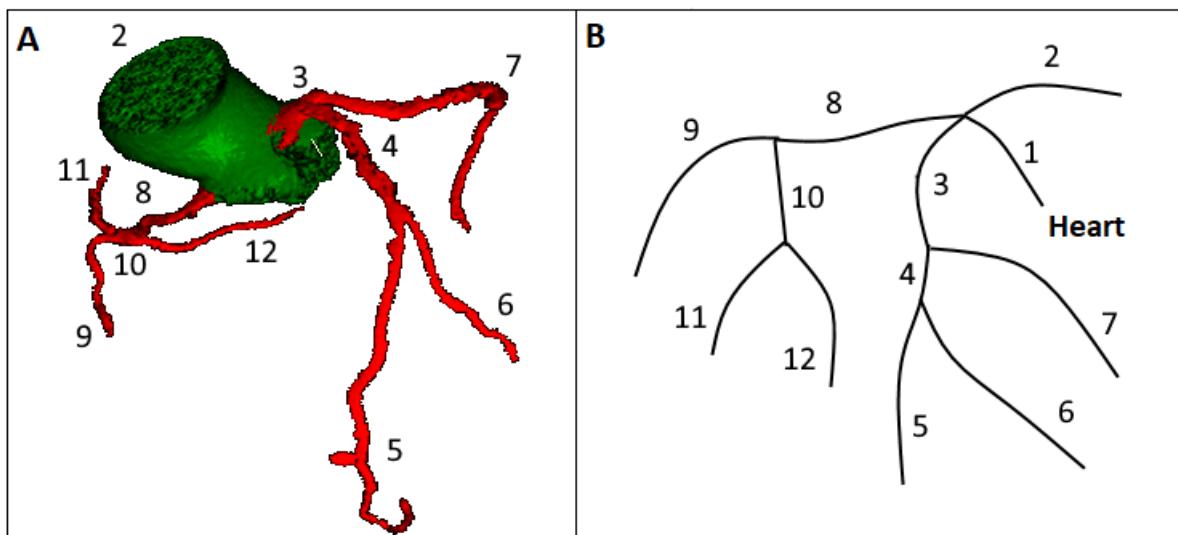


Рис. 4.2: А — Результат трехмерной сегментации данных КТ; В — одномерная структура коронарных сосудов после скелетонизации трехмерной области.

Моделирование кровотока в ветвях RCA и LCA проводилось для трех различных моделей тахикардии, которые далее обозначены латинскими буквами А, В и С. В модели А учитывается увеличение частоты сердечных сокращений (HR), но не рассматривается изменение ударного объема (SV) и изменения отношения длительности систолы к диастоле. В модели В учитывается увеличение HR и уменьшение сердечного выброса SV, но не учитываются изменения относительной длительности систолической фазы. В модели С учитывается увеличение HR, уменьшение SV и увеличение доли длительности систолы

в общей длительности сердечного цикла. Данный подход обусловлен тем, что корреляция между величинами HR, SV и $\frac{t_{sys}}{T}$ существует, однако является неоднозначной и зависит от других индивидуальных особенностей пациентов. Результаты представлены в таблице 4.2.

	Норма	Тахикардия А	Тахикардия В	Тахикардия С
HR, удары/мин	60	120	120	120
SV, мл	60	60	35	35
$t_{sys}/T, \%$	40	40	40	56
RCA, мл/с	0.9	2.1	1.2	1.0
LCA, мл/с	2.8	6.5	3.8	3.05
RCA, %	1.5	1.7	1.7	1.4
LCA, %	4.7	5.4	5.4	4.3

ТАБЛИЦА 4.2: Кровоток в ветвях RCA и LCA для различных моделей тахикардии. Последние две строки показывают соотношение между кровотоком в соответствующей коронарной артерии и минутным сердечным выбросом $HR \cdot SV$.

Результаты численного моделирования показывают, что при тахикардии коронарный кровоток увеличивается (см. табл. 4.2), однако отношение между кровотоком в коронарных артериях и минутным сердечным выбросом различны. Увеличение длительности систолы относительно диастолы (случай С) приводит к уменьшению относительного кровотока как в RCA, так и в LCA. Отсюда следует, что изменение абсолютных значений длительности систолы и диастолы может приводить к существенному перераспределению кровотока.

В следующей серии вычислительных экспериментов мы изменили параметры модели для исследования кровотока в ветвях RCA и LCA у педиатрических пациентов (детей) при наджелудочковой тахикардии. Значения параметров HR и SV были установлены в соответствии с клиническими данными, представленными в [6]. Мы также уменьшили параметр c_k на 20% во всех коронарных сосудах для того, чтобы описать большую эластичность сосудов у молодых пациентов. Результаты представлены в таблице 4.3.

	Базовые значения	Тахикардия В	Тахикардия С
HR, beats/min	98	207	207
SV, ml	55	35	35
$t_{sys}/T, \%$	40	40	56
RCA, ml/s	1.5	1.8	1.4
LCA, ml/s	4.7	5.6	4.4
RCA, %	1.7	1.9	1.5
LCA, %	5.2	5.8	4.5

ТАБЛИЦА 4.3: Кровоток в ветвях RCA и LCA у педиатрических пациентов: базовые значения и значения при тахикардии. Значения HR и SV взяты из [6]. Последние две строки показывают соотношение между кровотоком в соответствующей коронарной артерии и сердечным выбросом $HR \cdot SV$.

В рассматриваемой серии экспериментов в случае, когда учитывается увеличение относительной длительности систолической фазы сердечного цикла (тахикардия С), кровоток через ветви RCA и LCA при наджелудочковой тахикардии (см. табл. 4.3) становится меньшим базового (нормального) уровня.

Следует отметить, что величина отношения длительности систолы к длительности сердечного цикла $\frac{t_{sys}}{T}$, равная 56%, была оценена для более низких частот сердечных сокращений. При частоте сердечных сокращений равной 207 ударов в минуту кровоток через коронарные артерии будет еще меньше, чем рассчитанный в данной серии вычислительных экспериментов.

Результаты моделирования показывают, что коронарный кровоток при тахикардии увеличивается в ветвях LCA и RCA при сохранении отношения длительностей систолы и диастолы и сердечного выброса на уровне значений в норме. При таком сценарии развития рассматриваемой патологии вероятность возникновения ишемических явлений в миокарде невелика. Однако, при повышении относительной длительности систолы внутри периода сердечного цикла относительно диастолы и уменьшении сердечного выброса, обусловленного снижением наполнимости желудочков в более короткую диастолу, происходит снижение коронарного кровотока до значений в норме в покое и даже ниже, а также уменьшение доли кровотока в коронарных сосудах относительно кровотока в аорте (в случае наджелудочковой тахикардии у детей). При таком протекании тахикардии наряду с другими патологическими факторами следует учитывать возможность ишемических явлений в миокарде.

Следует также отметить, что при повышении частоты сердечных сокращений кардиомиоциты работают более интенсивно и их потребность в кислороде возрастает по сравнению с их потребностью при нормальной работе сердца в покое. Поэтому коронарный кровоток на уровне нормы в покое (при отсутствии тахикардии) не в состоянии обеспечить доставку необходимого количества количества кислорода в миокард. Таким образом, эту ситуацию (сохранение при тахикардии коронарного кровотока на уровне нормы) также следует трактовать как негативную и, возможно, приводящую к ишемической болезни сердца.

В дальнейшем, модель может быть развита за счет разработки математических соотношений, определяющих взаимосвязь частоты сердечных сокращений, сердечного выброса, соотношения длительности систолы и диастолы. Также, практическую ценность моделей данного класса может повысить расчёт соотношения между транспортом кислорода в миокард и его потреблением и влияния этого соотношения на функцию сердца. Данная модель при соответствующей доработке может быть использована также для анализа коронарного кровотока при более сложных нарушениях ритма сердца аритмического характера, а также при фибрилляциях и других патологиях, связанных с нарушением функции сердца.

4.3 Выводы

Разработана модель коронарного кровотока в условиях тахикардии (стабильно учащенного сердцебиения). С помощью данной модели проанализированы особенности коронарного кровотока при нарушениях ритма сердца. При этом учитывались дополнительные условия, характерные при тахикардии: увеличение относительной длительности систолы и диастолы, уменьшение сердечного выброса при

повышении частоты сердечных сокращений (тахикардии) и связанного с этим уменьшение сердечного выброса. Полученные результаты позволяют начать разработку прикладного вычислительного инструмента для анализа коронарного кровотока при тахикардии с целью предотвращения или снижения рисков развития ишемии миокарда и развития сердечной недостаточности.

Литература

- [1] *Abdi M., Karimi A. et al.* A lumped parameter mathematical model to analyze the effects of tachycardia and bradycardia on the cardiovascular system // *International Journal of Numerical Modelling Electronic Networks Devices and Fields*. — 2015. — Vol. 3, no. 28. — Pp. 346–357.
- [2] *Jackowska-Zduniak B., Fory's U.* Mathematical model of the atrioventricular nodal double response tachycardia and double-fire pathology // *Mathematical Biosciences and Engineering*. — 2016. — Vol. 13, no. 6. — Pp. 1143–1158.
- [3] *Ganong W.F.* Review of Medical Physiology. — Stamford, CT, Appleton and Lange, 1999.
- [4] *Vis M.A., Bovendeerd P.H.M. et al.* Effect of ventricular contraction, pressure, and wall stretch on vessels at different locations in the wall // *American Journal of Physiology - Heart and Circulatory Physiology*. — 1997. — Vol. 272, no. 6 41-6. — Pp. H2963–H2975.
- [5] *Tarumi Toshiaki, Takebayashi Shigeto et al.* Pacing tachycardia exaggerates left ventricular diastolic dysfunction but not systolic function and regional asynergy or asynchrony in patients with hypertrophic cardiomyopathy // *EP Europace*. — 2010. — Vol. 12, no. 9. — Pp. 1308–1315. — URL: <http://dx.doi.org/10.1093/europace/euq254>.
- [6] *Numan M.T. et al.* Supraventricular Tachycardia Significantly Reduces Stroke Volume and Causes Minimal Reduction of Cardiac Output: Study Of Pediatric Patients // *Heart Rhythm*. — 2011. — Vol. 8, no. 11. — P. 1826.
- [7] *K. Singh.* Systolic and diastolic ratio and rate pressure product in anemia // *Indian J. Clin. Pract.* — 2013. — Vol. 24, no. 11. — Pp. 521–523.
- [8] *Bombardini T., Gemignani V. et al.* Diastolic time - Frequency relation in the stress echo lab: Filling timing and flow at different heart rates // *Cardiovascular Ultrasound*. — 2008. — Vol. 6.
- [9] *Vassilevski Y.V., Danilov A.A. et al.* Patient-specific anatomical models in human physiology // *Russian Journal of Numerical Analysis and Mathematical Modelling*. — 2015. — Vol. 30, no. 3. — Pp. 185–201.

Оценка эффективности различных видов комбинированной противоопухолевой терапии

1. Исследование эффективности радиотерапии в сочетании с антиангиогенной терапией бевацизумабом

1.1 Временное облегчение внутриопухолевой гипоксии при антиангиогенной терапии

1.1.1 Введение

Одна из особенностей антиангиогенной терапии (ААТ), направленной на остановку процесса образования новых сосудов, питающих опухоль, заключается в том, что она может приводить к временному повышению уровня кислорода внутри опухоли. Это было обнаружено в экспериментах на некоторых мышиных моделях [1, 2]. Это явление представляет собой значительный практический интерес, поскольку временное облегчение гипоксии создает основу для оптимизации комбинированной ААТ и радиотерапии, так как эффективность последней напрямую зависит от концентрации кислорода в опухоли. В указанных работах это явление объясняется тем, что нормализация структуры существующих микрососудов, вызванная действием антиангиогенного препарата, приводит к улучшению кровотока в опухолях в первые дни ААТ, вследствие чего приток кислорода к опухоли временно повышается, пока эти микрососуды не разрушаются в результате дальнейшего роста опухоли.

Действие большинства антиангиогенных препаратов заключается в нейтрализации действия основного проангиогенного фактора, производимого опухолевыми клетками, — фактора роста эндотелия сосудов, или VEGF. При постоянном градиенте давления, на который ААТ не влияет напрямую, кровоток обратно пропорционален сопротивлению капиллярной системы, и, следовательно, улучшение кровотока должно быть прямым следствием падения общего сопротивления микросудистой сети. Однако нейтрализация VEGF приводит в действие множество физиологических процессов, каждый из которых сам по себе оказывает на него различное влияние. Поэтому разумно предположить, что результат этого взаимодействия будет различаться в каждом конкретном случае и будет зависеть от факторов, специфичных для конкретной опухоли, конкретного пациента и конкретного органа. Эта идея подтверждается результатами экспериментов на мышиных моделях, которые демонстрируют снижение перфузии опухолей в начале ААТ [3, 4]. Более того, недавние клинические испытания показывают, что изменения в перфузии и оксигенации опухолей могут значительно варьироваться даже в пределах одной выборки пациентов, указывая на то, что эти эффекты пациент-специфичны [5, 6]. Подробнее это

вопрос рассматривается в разделе 3, где с помощью микроциркуляторной модели гемодинамики исследуется влияние процессов, сопровождающих ААТ, на изменение кровотока в опухоли и окружающих ее тканях.

С другой стороны, концентрация кислорода в опухолевой ткани также зависит от скорости его потребления опухолевыми клетками, и его снижение также приведет к уменьшению гипоксии. Этот факт не принимается во внимание в большинстве исследований по этой теме, хотя хорошо известно, что ААТ приводит к изменениям опухолевого метаболизма [7]. Также особый интерес представляет тот факт, что приток двух основных питательных веществ, кислорода и глюкозы, изменяется по-разному в процессе нормализации микрососудов. Кислород способен диффундировать непосредственно через стенку капилляра, поэтому его приток остается практически неизменным при нормализации структуры капилляров, а диффузия глюкозы (как и абсолютного большинства других веществ) сильно зависит от количества и размеров пор [8], поэтому ее приток значительно уменьшается при этом процессе, что, в свою очередь, ограничивает пролиферацию опухолевых клеток, поскольку этот процесс зависит от глюкозы, как от основного субстрата для биосинтеза. Это хорошо иллюстрируется тем фактом, что чрезмерная экспрессия ангиопоэтина-1, приводящего к увеличению статуса созревания сосудов без значительных изменений в плотности сосудов и экспрессии VEGF, ведет к значительному замедлению роста опухоли [9].

Такие рассуждения приводят к вопросу о том, является ли увеличение кровотока единственной причиной облегчения гипоксии в начале ААТ. В данном разделе мы исследуем этот вопрос методом математического моделирования с учетом ключевых особенностей притока веществ в ткань и опухолевого метаболизма, пренебрегая при этом изменением кровотока в капиллярах при нормализации их структуры.

1.1.2 Модель

На рисунке 1.1 продемонстрирована блок-схема основных связей между переменными модели роста опухоли в ткани и антиангиогенной терапии. Каждая переменная является функцией координат пространства r и времени t , которые далее опущены для простоты представления. Модельные взаимодействия выражены в математической форме в следующих разделах.

Опухоль растет в ткани, которая первоначально состоит из нормальных клеток, локальная фракция которых – h , и нормальной капиллярной сети с плотностью поверхности капилляров NC (причины использования именно такой характеристики для описания этой переменной объяснены далее в 1.1.2.3). Капилляры обеспечивают ткань двумя питательными веществами, потребляемыми клетками – глюкозой и кислородом – концентрации которых обозначаются как G и O_2 соответственно. Пролиферирующие опухолевые клетки, доля которых в ткани составляет n_1 , потребляют эти питательные вещества активнее остальных. При значительном падении уровня глюкозы они переходят в покоящееся состояние n_2 , в котором они, как и нормальные клетки, гибнут при длительной нехватке кислорода, переходя

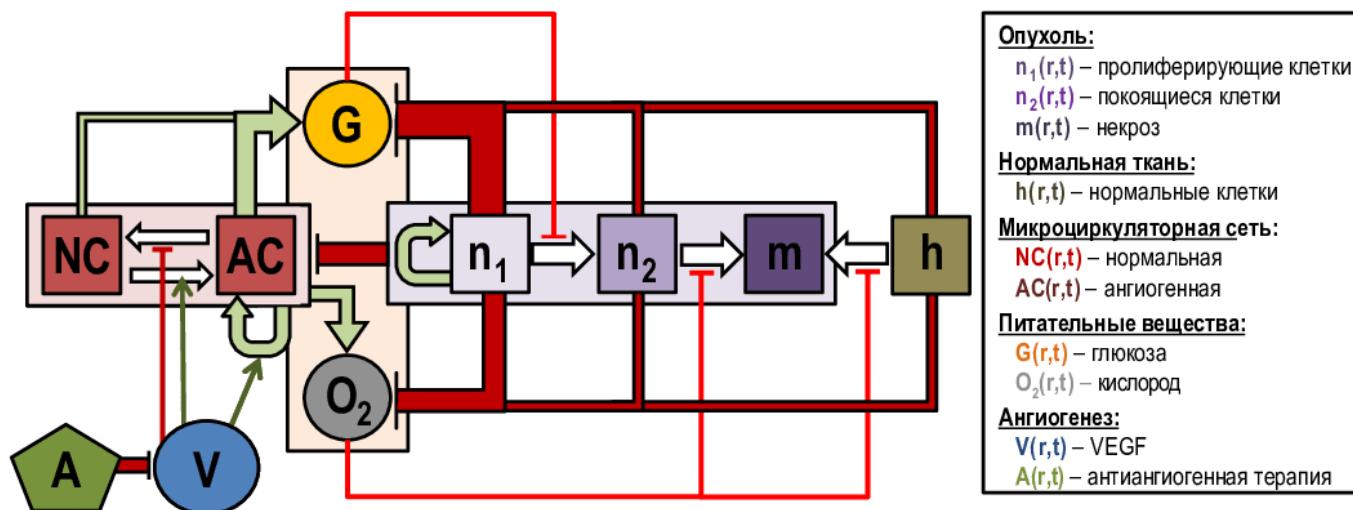


Рис. 1.1: Блок-схема модели роста опухоли в ткани и антиангиогенной терапии. Белые стрелки обозначают переходы между переменными, зеленые стрелки отмечают стимулирующие влияния, которые увеличивают плотность соответствующей переменной либо интенсивность соответствующего перехода, красные линии указывают на ингибирующие взаимодействия.

в некроз m – причины такого подхода подробно объясняются в разделе 1.1.2.4. Капиллярная сеть деградирует внутри опухоли по механическим причинам, среди которых повышенное механическое давление, и из-за различных химических факторов, среди которых повышенная кислотность. Опухолевые клетки выделяют фактор роста эндотелия сосудов, или VEGF, обозначаемый как V , который стимулирует ангиогенез, то есть образование ангиогенных капилляров AC . Эта переменная вводится отдельно для учета свойств опухолевых ангиогенных капилляров, что подробно объясняется в разделе 1.1.2.3. Более того, в присутствии VEGF нормальные капилляры приобретают аналогичные ангиогенным сосудам свойства [10], что отражается в их переходе из NC в AC .

1.1.2.1 Уравнения моделей опухоли и нормальной ткани

Уравнения, описывающие динамику опухолевых и нормальных клеток, выглядят следующим образом:

$$\begin{aligned}
 \frac{\partial n_1}{\partial t} &= \underbrace{Bn_1}_{\text{пролиферация}} - \underbrace{P_1[G]n_1 + P_2[G]n_2}_{\text{переходы}} - \underbrace{\nabla[\mathbf{In}_1]}_{\text{конвекция}}, \\
 \frac{\partial n_2}{\partial t} &= \underbrace{P_1[G]n_1 - P_2[G]n_2}_{\text{переходы}} - \underbrace{d_n[O_2]n_2}_{\text{гибель}} + \underbrace{D_n\Delta n_2}_{\text{миграция}} - \underbrace{\nabla[\mathbf{In}_2]}_{\text{конвекция}}, \\
 \frac{\partial h}{\partial t} &= \underbrace{-d_h[O_2]h}_{\text{гибель}} - \underbrace{\nabla[\mathbf{Ih}]}_{\text{конвекция}}, \\
 \frac{\partial m}{\partial t} &= \underbrace{d_n[O_2]n_2}_{\text{гибель}} + \underbrace{d_h[O_2]h}_{\text{конвекция}} - \underbrace{\nabla[\mathbf{Im}]}_{\text{конвекция}},
 \end{aligned} \tag{1.1}$$

$$\begin{aligned}
 \text{где } P_1[G] &= k_1 \exp[-k_2 G], \\
 P_2[G] &= \frac{1}{2} k_3 (1 - \tanh[\epsilon_{tr}(G_{tr} - G)]), \\
 d_i[O_2] &= d_i^{max} \exp[-k_i^d O_2]; \quad i = n, h \\
 n_1 + n_2 + m + h &= 1, \\
 \nabla \mathbf{I} &= Bn_1 + D_n\Delta n_2.
 \end{aligned}$$

Зависимость скорости перехода клеток из пролиферирующего в покоящееся состояние $P_1(S)$ была оценена в экспериментальном исследовании [11]. Ввиду отсутствия экспериментальных данных о скорости обратного перехода, для него используется функция, близкая к ступенчатой, благодаря которой злокачественные клетки начинают делиться при достаточном уровне глюкозы. Мы рассматриваем несжимаемую плотную ткань, что означает, что сумма всех компонентов ткани постоянна и для удобства нормализована на единицу. Локальная кинетика отдельных компонентов ткани влияет на распределение других переменных во всей ткани, например, злокачественные клетки, пролиферируя, расталкивают окружающие ткани, обеспечивают увеличение размера опухоли. Вывод градиента конвективной скорости аналогичен представленному в [12]. Кроме того, опухолевые клетки обладают собственной подвижностью и способны мигрировать по ткани. Мы пренебрегаем подвижностью пролиферирующих клеток, поскольку известно, что активно они мигрируют значительно медленнее, чем покоящиеся [13].

1.1.2.2 Динамика VEGF и описание антиангиогенной терапии

В модели учитывается производство VEGF покоящимися опухолевыми клетками, находящимися в условиях метаболического стресса, интернализация VEGF эндотелиальными клетками, его диффузия в ткани, деградация и отток из ткани, что является причиной его повышенной концентрации в крови у онкологических больных. Отток VEGF включен в модель в явном виде в предположении, что его концентрация в крови незначительна по сравнению с уровнем в ткани.

Для рассмотрения ААТ мы моделируем действие и динамику бевацизумаба. Он вводится внутривенно, что описывается обыкновенным дифференциальным уравнением для его концентрации в крови, состоящим из члена введения, из-за которого концентрация бевацизумаба в крови резко увеличивается в момент его инъекции, а также члена его выведения из крови. Бевацизумаб поступает из крови в

ткань, где он диффундирует и необратимо связывается с VEGF, переводя его в неактивное состояние. Поскольку бевацизумаб является макромолекулой, он практически не взаимодействует с тканевыми элементами:

$$\begin{aligned} \frac{\partial V}{\partial t} &= \underbrace{pn_2}_{-d_V V} \underbrace{-\omega V(NC + AC)}_{-(k_A A_n)AV + D_V \Delta V} \underbrace{[P_{V,NC}NC + P_{V,AC}AC]V}_{+D_A \Delta A}, \\ \frac{\partial A}{\partial t} &= \underbrace{[P_{A,NC}NC + P_{A,AC}AC](A_{bl} - A)}_{F_{iv}} \underbrace{-(k_A V_n)AV}_{-d_A A_{bl}} \underbrace{+D_A \Delta A,}_{\text{введение выведение}} \\ \frac{\partial A_{bl}}{\partial t} &= \underbrace{F_{iv}}_{-d_A A_{bl}}. \end{aligned} \quad (1.2)$$

1.1.2.3 Динамика микроциркуляторной сети

Как было отмечено выше, в модели используются две переменные для описания нормальной и ангиогенной части микроциркуляторной сети, NC и AC , которые вводятся для учета физиологических различий капилляров. Внутри опухоли, включая некроз, происходит деградация капилляров, при этом мы используем простейшую возможную форму для скорости деградации, предполагая, что она пропорциональна общей плотности опухоли. Капилляры движутся вместе с конвективными потоками, но скорость их движения предполагается более низкой, чем у клеток (т.е. $\gamma < 1$), благодаря их связности друг с другом. При этом сама динамика капилляров не влияет на значение конвективной скорости, так как их объем считается пренебрежимо малым. Действие VEGF на капилляры приводит к ангиогенезу, описываемому образованием ангиогенных капилляров AC из обоих типов существующих капилляров, а также к «денормализации» капилляров, выраженной при переходе из NC в AC . Оба действия моделируются с помощью широко используемой в биохимии формулы Михаэлиса-Ментен, благодаря которой скорости соответствующих процессов равны нулю при отсутствии VEGF и приближаются к максимальным значениям при достаточной его концентрации. Общая плотность капиллярной сети ограничена сверху. При низкой концентрации VEGF структура капилляров нормализуется, что выражается обратным переходом из AC в NC . Член поддержания плотности микроциркуляторной сети введен для отражения ее тенденции к возврату к постоянной физиологически обоснованной плотности при ее превышении, в связи с чем в соответствующем члене используется ступенчатая функция Хевисайда. Этот член играет роль, когда опухолевый ангиогенез прекращается вследствие терапевтического вмешательства и необходим для имитации нормализации плотности микросудов в процессе лечения. Вышесказанное отражено в следующих уравнениях:

$$\begin{aligned}
 \frac{\partial NC}{\partial t} &= \underbrace{-l_N(n_1 + n_2 + m)NC}_{\substack{\text{деградация} \\ \text{поддержание плотности}}} + \underbrace{\frac{v_{nor}V^*}{V + V^*}AC}_{\substack{\text{нормализация} \\ \text{конвекция}}} - \underbrace{\frac{v_{den}V}{V + V^*}NC}_{\substack{\text{денормализация}}} \\
 &\quad - \underbrace{\mu(NC - 1) \cdot \Theta[NC - 1]}_{-\mu(NC - 1) \cdot \Theta[NC - 1]} - \nabla[\gamma \mathbf{I} \cdot NC], \\
 \frac{\partial AC}{\partial t} &= \underbrace{\frac{RV}{V + V^*}(NC + AC)(1 - \frac{NC + AC}{C_{max}})}_{\substack{\text{ангиогенез} \\ \text{нормализация} \\ \text{денормализация}}} - \underbrace{l_A(n_1 + n_2 + m)AC}_{\text{деградация}} \\
 &\quad - \underbrace{\frac{v_{nor}V^*}{V + V^*}AC}_{\substack{\text{конвекция}}} + \underbrace{\frac{v_{den}V}{V + V^*}NC}_{\substack{\text{конвекция}}} - \nabla[\gamma \mathbf{I} \cdot AC].
 \end{aligned} \tag{1.3}$$

1.1.2.4 Динамика питательных веществ

Модельная динамика глюкозы G и кислорода O_2 включает в себя приток в ткань из капиллярной сети, потребление опухолью и нормальными клетками и диффузию в ткани, при этом их описание отличается ввиду особенностей их транспорта в крови, транскапиллярного транспорта и особенностей опухолевого метаболизма.

Перенос глюкозы через стенку капилляров зависит от количества и размеров пор в них, в связи с этим приток глюкозы из ангиогенных опухолевых капилляров больше, чем из наиболее распространенных в организме сплошных капилляров. При этом скорость притока глюкозы достаточно мала, чтобы ее концентрация незначительно падала за время протекания крови по капилляру – прямые измерения демонстрируют небольшую разницу глюкозы в артериальной и венозной крови не только в нормальных тканях, но и в опухолях (см., например, [14]), поэтому концентрация глюкозы в крови в данной модели считается постоянной. Кислород, как жирорастворимое вещество, с малыми молекулами проникает непосредственно через стенки капилляров, и проницаемость для него (которая на четыре порядка больше, чем для глюкозы) может считаться равной для обоих типов модельных капилляров. Уровни кислорода в артериальной и венозной крови даже при нормальных условиях отличаются более чем в два раза, из чего следует, что его концентрацию в крови нельзя рассматривать как постоянную, а его приток в ткань в первом приближении пропорционален потоку крови через опухолевую микроциркуляторную сеть. В связи с этим в модели используется функция $k_{ic}[NC, AC]$, полученная в результате исследования отдельной модели капиллярной сети [15], которая обозначает зависимость локального потока крови от плотности поверхности микроциркуляторной сети. Эта функция модифицирована здесь для учета уменьшения сопротивления капилляров при их нормализации, в связи с чем $k_{AC} \leq 1$, при этом, так как в данном разделе мы пренебрегаем изменением кровотока в отдельных капиллярах при ААТ, то здесь $k_{AC} = 1$. Приток кислорода в ткань также не является линейно пропорциональным разнице его концентраций в капиллярной крови и ткани, как в случае глюкозы, ввиду более сложного

механизма переноса кислорода в крови, молекулы которого переносятся в двух формах – как часть оксигемоглобина, т.е. будучи обратимо связанными с молекулами гемоглобина в эритроцитах, и в свободной форме. При этом большая часть кислорода в крови (примерно 98% в физиологическом диапазоне состояний) связана с гемоглобином. Доля оксигемоглобина является функцией давления кислорода, форма этой функции и ее зависимость от внешних параметров были хорошо известны уже столетие назад [16]. На основании вышесказанного, член притока крови в настоящей работе выведен на основании двух ключевых предположений: 1) транскапиллярный перенос кислорода достаточно быстрый, чтобы значения давления кислорода в капилляре и в ткани становились равными за время протекания кислорода по капилляру; 2) количество свободного кислорода в крови незначительно по сравнению с кислородом в связанном с гемоглобином состоянии. Вместе с более общим предположением о том, что объем капиллярной сети пренебрежимо мал по сравнению с объемом ткани, это приводит к тому, что приток кислорода в модели пропорционален разнице между значениями насыщения гемоглобина при двух значениях концентрации свободного кислорода – в артериальной крови и в ткани.

Потребление кислорода и глюкозы, описывается традиционным способом, с помощью уравнений типа Михаэлиса-Ментен. Пролиферирующие опухолевые клетки полагаются главным образом на аэробный гликолиз, и обладают высокой скоростью утилизации глюкозы по сравнению со скоростью для покоящихся опухолевых и нормальных клеток. Это явление называется эффектом Варбурга и его причиной является функциональная перестройка метаболизма злокачественных клеток с целью максимизации скорости пролиферации опухоли, поскольку использование аэробного гликолиза облегчает производство биомассы и позволяет усилить участие митохондрий в биосинтезе [17]. Важно отметить, что, несмотря на повышенную роль гликолиза в выработке энергии пролиферирующими опухолевыми клетками, их скорость потребления кислорода тем не менее, зачастую значительно выше, чем в покоящемся состоянии в связи с повышенными энергетическими потребностями, что подтверждается прямыми экспериментальными измерениями [18].

Известно, что при нехватке питательных веществ злокачественные клетки могут разрушать свои собственные органеллы через процесс аутофагии и с помощью ОКФОС использовать их в качестве источника энергии [19]. Ввиду этого именно наличие кислорода считается решающим фактором выживаемости покоящихся клеток, что отражено в уравнениях (1.1). В формуле скорости потребления кислорода покоящимися клетками первое слагаемое описывает окисление глюкозы и проявляется при ее достаточных концентрациях; второе соответствует аутофагии и играет роль при ее низких уровнях. Мы предполагаем, что скорость потребления кислорода покоящимися клетками падает при нехватке питательных веществ, что обеспечит им преимущество в выживании и выражается через второй член уравнения для нее, где $\lambda < 1$.

Уравнения динамики кислорода и глюкозы выглядят следующим образом:

$$\begin{aligned} \frac{\partial G}{\partial t} &= \underbrace{(P_{G,NC}NC + P_{G,AC}AC)(G_{bl} - G)}_{\text{потребление}} \underbrace{+ D_G \Delta G}_{\text{диффузия в ткани}}, \\ &\quad -(q_{G,n1}n_1 + q_{G,n2}n_2 + q_{G,h}h) \frac{G}{G + G^*}, \\ \frac{\partial O_2}{\partial t} &= \underbrace{Q_{O_2}^0 \cdot k_{ic}[NC, AC] \cdot (S[O_2^{art}] - S[O_2])}_{\text{потребление}} \underbrace{+ D_{O_2} \Delta O_2}_{\text{диффузия в ткани}}, \\ &\quad -(q_{O2,n1}n_1 + q_{O2,n2}[G]n_2 + q_{O2,h}h) \frac{O_2}{O_2 + O_2^*}, \end{aligned} \quad (1.4)$$

$$\begin{aligned} \text{где } k_{ic}[NC, AC] &= 1.6(NC + k_{AC}AC)/(0.6 + NC + k_{AC}AC), \\ S[O_2] &= (O_2/\hat{O}_2)^n/(1 + (O_2/\hat{O}_2)^n), \\ \tilde{q}_{O2,n2}[G] &= q_{O2,n2}\left(\frac{G}{G + G^*} + \lambda \frac{G^*}{G + G^*}\right). \end{aligned}$$

1.1.2.5 Численное решение

Значения параметров модели, их обоснование и нормировка для получения модельных значений приведены в статье, опубликованной по результатам данной работы [20]. Система уравнений (1.1)-(1.4) решалась в одномерной области с размером $L = 1$ см. Плоская геометрия использовалась для простоты вычислений, так как она качественно неискажает результаты в сравнении со сферически-симметричным случаем. Начальные условия соответствуют нормальной ткани с $h(x, 0) = NC(x, 0) = 1$, $n_1(x, 0) = n_2(x, 0) = 0$ с небольшой колонией пролиферирующих опухолевых клеток шириной 0,1 мм у левой границы, где $n_1(x, 0) = 1$, $h(x, 0) = NC(x, 0) = 0$. Первоначальное распределение глюкозы $G(x, 0)$ равномерно и рассчитывается как стационарная концентрация в нормальной ткани. Мы принимаем начальное давление кислорода равным 34 мм рт. ст., что находится в пределах нормального диапазона давления кислорода в покоящейся мышечной ткани. Другие переменные в начальный момент времени равны нулю. Для всех переменных на левой границе задаются граничные условия нулевого потока; значения переменных для клеток, некроза и капилляров на правой границе постоянны и соответствуют нормальной ткани, для переменных веществ на правой границе также используется условие нулевого потока. Скорость конвективного потока установлена равной нулю на левой границе, для нее используется свободное граничное условие на правой границе, что приводит к следующему уравнению для скорости конвективного потока:

$$I(x, t) = \int_0^x [Bn_1(r, t)] dr + D_n \nabla n_2(x, t).$$

Для ускорения расчетов уравнения для VEGF и глюкозы рассматриваются в квазистационарном приближении, ввиду высоких скоростей их реакций по сравнению со скоростями реакций для других переменных, и решаются методом прогонки. Для других переменных используется метод расщепления на

физические процессы, т.е. кинетические уравнения, уравнения диффузии и конвективные уравнения решаются последовательно на каждом временном шаге. Для кинетических уравнений используется метод Рунге-Кутты четвертого порядка, для уравнений диффузии используется схема Кранка-Николсон, конвективные уравнения решаются методом коррекции потоков Бориса-Бука с использованием явной антидиффузационной схемы. Последний метод описан в [21], остальные классические методы описаны во многих книгах, например, в [22]. Вычислительный код реализован на языке C++. Шаги по пространству и времени подобраны таким образом, чтобы минимизировать расчетное время при отсутствии искажений в решении.

1.1.3 Результаты

Рисунок 1.2 демонстрирует распределение переменных модели при базовом наборе параметров в четыре момента времени. В начале моделирования активность пролиферирующих опухолевых клеток n_1 приводит к локальной деградации нормальной микроциркуляторной сети NC и значительному локальному снижению уровней питательных веществ. Падение концентрации глюкозы G приводит к переходу части клеток в покоящееся состояние n_2 , в котором они производят VEGF V , что стимулирует расширение микроциркуляторной сети путем образования ангиогенных капилляров AC , а также способствует денормализации NC , т.е., их переходу в AC . Падение концентрации кислорода O_2 приводит к гибели небольшого количества нормальных и покоящихся опухолевых клеток с образованием некроза m .

Рисунок 1.2(а) показывает результаты моделирования на 4 день. Рост опухоли в этот момент ускоряется, так как значительное увеличения притока глюкозы приводит к увеличению общего числа пролиферирующих опухолевых клеток, от которого напрямую зависит скорость распространения опухолевого фронта. Рисунок 1.2(б) относится к 10-му дню симуляции и показывает структуру опухоли и ее микроокружения непосредственно перед началом ААТ. Опухолевая масса состоит в основном из живых клеток, причем доля пролиферирующих клеток плавно уменьшается по направлению к ее центру, что отражает длительный дефицит глюкозы в ядре опухоли. Провал в концентрации кислорода, расположенный внутри опухоли вблизи ее границы, иллюстрирует повышенную скорость потребления кислорода пролиферирующими опухолевыми клетками, однако уровень кислорода внутри опухоли еще достаточен для того, чтобы некротический объем не увеличивался. Об усиленном притоке питательных веществ в перитуморальной области свидетельствует пик концентрации кислорода снаружи опухоли. Профиль концентрации глюкозы более плавный, этот контраст обусловлен различием в скоростях поступления питательных веществ в ткани, который намного выше для кислорода из-за гораздо большей проницаемости капиллярных стенок для него.

Введение бевацизумаба A , моделируемое резким увеличением его концентрации в крови, происходит, когда опухоль достигает радиуса 3 мм, на 249-й час симуляции, и сильно влияет на распределение модельных переменных, как видно на Рисунке 1.2(в), соответствующему концу 11-го дня, когда после

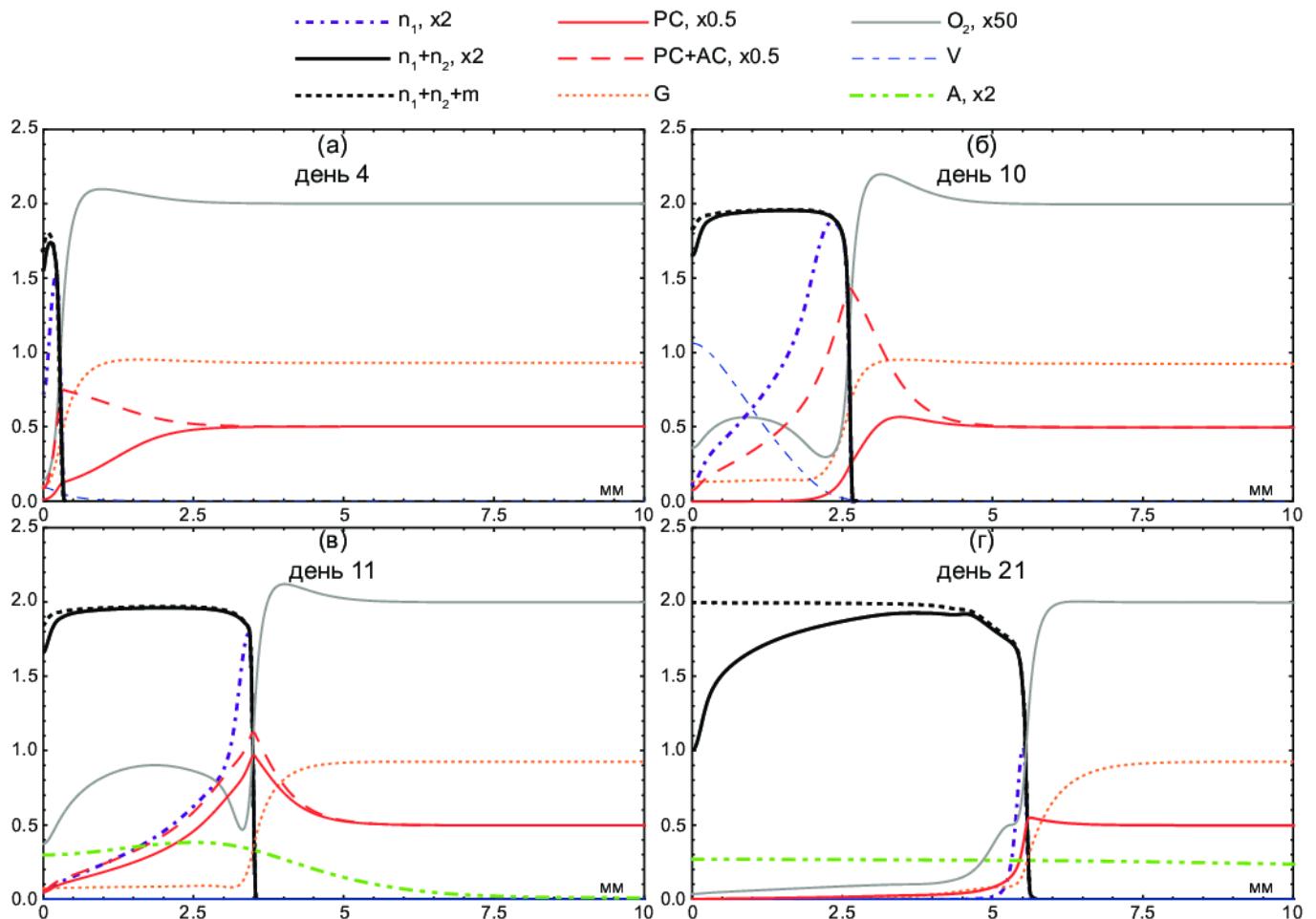


Рис. 1.2: Распределения плотности пролиферирующих опухолевых клеток n_1 , покоящихся опухолевых клеток n_2 , доли некроза m , плотности поверхности нормальной капиллярной сети NC , ангиогенной капиллярной сети AC , концентрации глюкозы G , кислорода O_2 , VEGF V и бевацизумаба A при базовом наборе параметров в дни: а) 4, б) 10, в) 11 (день введения бевацизумаба), г) 21.

инъекции препарата прошло 15 часов. Нейтрализация VEGF приводит к прекращению образования новых капилляров и быстрой нормализации структуры уже существующих, при этом капиллярная система медленно возвращается к своей нормальной плотности, в основном за счет продолжающегося разрушения капилляров внутри опухоли, рост которой замедляется, но не прекращается.

Средняя концентрация кислорода внутри опухоли, которая до введения бевацизумаба испытывала значительное падение в начале роста опухоли с последующей стабилизацией при активном распространении опухолевого фронта, теперь увеличивается, в то время как концентрация глюкозы уменьшается. Сложная динамика модели приводит к этому результату следующим образом. С начала ААТ снижение притока глюкозы, вызванное нормализацией и деградацией капилляров без их дальнейшего образования, быстро приводит к снижению концентрации глюкозы (приток глюкозы через разные типы капилляров различается в 2,5 раза). Пролиферирующие опухолевые клетки начинают активно переходить в

покоящееся состояние, в котором они потребляют меньше питательных веществ, поскольку концентрация глюкозы непосредственно определяет скорость этого перехода. Наряду с тем, что уровень потребления глюкозы также падает при ее низких концентрациях согласно кинетике Михаэлиса-Ментен, это приводит к общему снижению потребления глюкозы, что замедляет дальнейшее падение ее уровня, который, тем не менее, в конечном итоге становится ниже, чем до инъекции бевацизумаба. Скорость потребления кислорода опухолевыми клетками также уменьшается при их переходе в состояние покоя. При этом на приток кислорода не влияет нормализация капилляров, так как гидродинамические сопротивления и проницаемость различных типов капилляров для кислорода равны – первое является модельным допущением, приводящим к отсутствию изменений кровотока в капиллярах при их нормализации, второе является следствием быстрой диффузии кислорода через стенки капилляров. Таким образом, уменьшенная скорость потребления кислорода при его неизменном притоке приводит к повышению его уровня внутри опухоли. Следует отметить, что, в отличие от рассмотренной выше динамики глюкозы, в случае с кислородом нет отрицательной обратной связи, которая бы сдерживала увеличение его концентрации, поскольку сам по себе этот процесс не приводит к ускорению скорости пролиферации опухоли и последующему увеличению его потребления, как это происходит при повышении уровня глюкозы.

Рисунок 1.2(г) демонстрирует распределение модельных переменных на 21-й день роста опухоли. Видно, что продолжающаяся деградация микроциркуляторной сети внутри опухоли в конечном итоге приводит к уменьшению концентрации кислорода, которая становится даже ниже, чем до терапевтического вмешательства, что приводит к активному образованию некроза в ядре новообразования. Следует отметить, что хотя в это время происходит отток бевацизумаба из ткани в кровь, его уровень как в ткани, так и в крови, остается значительным из-за медленного выведения препарата из крови – таким образом, антиангиогенный эффект длится десятки дней после одиночного введения препарата.

На рисунке 1.3 продемонстрировано изменение среднего давления кислорода в опухоли для рассмотренной модельной симуляции (так как в ткани присутствует только свободный кислород, его давление линейно пропорционально его концентрации). Серая область обозначает период облегчения гипоксии, который определяется здесь как период, в течение которого среднее давление кислорода в опухоли выше его значения непосредственно перед началом ААТ (это значение с хорошей точностью сохраняется при свободном росте опухоли). Период облегчения гипоксии длится около 5 дней, в течение него давление кислорода увеличивается в $\approx 1,8$ раз, с 7,8 мм рт.ст. до 13,8 мм рт.ст., падая после его окончания ниже дотерапийного уровня. Эти результаты находятся в хорошем количественном согласии с динамикой кислорода в опухолях, продемонстрированной в различных экспериментах на мышиных моделях, таких как те, которые проводились в работе [2], где также измерялась перфузия опухолей и было обнаружено, что она увеличивается после инъекции антиангиогенного агента, и [1], где перфузия опухоли не измерялась, но наблюдалась активная нормализация микрососудов при ААТ.

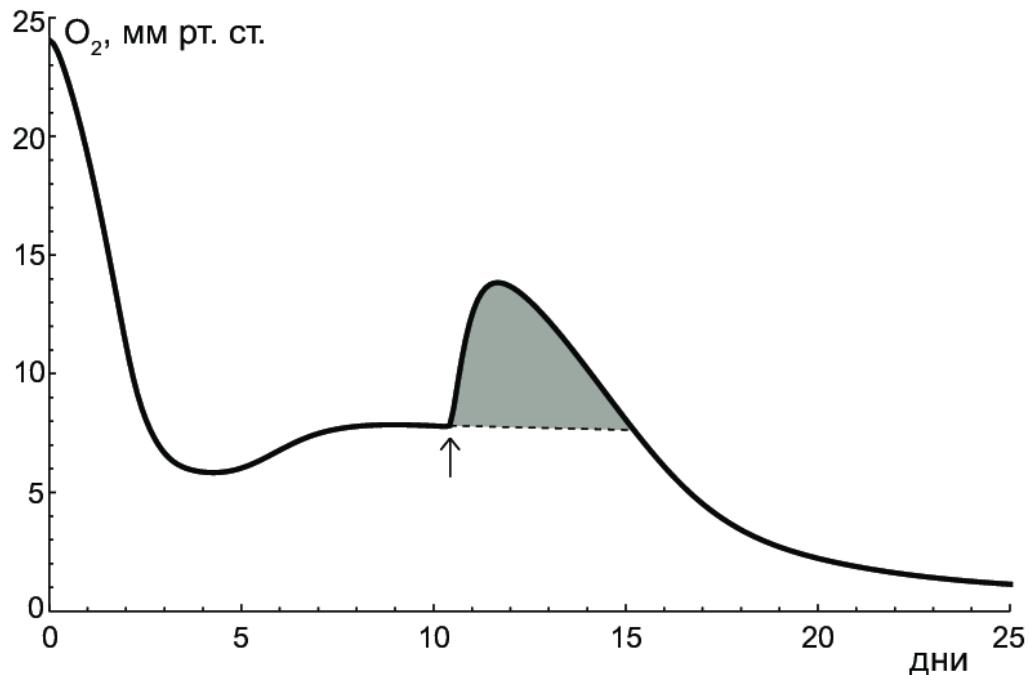


Рис. 1.3: Среднее давление кислорода внутри опухоли, на которое влияет введение бевацизумаба в момент, когда опухоль достигает радиуса 3 мм, при базовом наборе параметров. Стрелка указывает на момент начала терапии. Серая область обозначает дополнительную площадь под графиком в сравнении со случаем свободного роста опухоли, отмеченного пунктирной линией.

1.1.4 Обсуждение

Полученные результаты свидетельствуют о том, что увеличение опухолевого кровотока может быть не единственной причиной временного облегчения опухолевой гипоксии во время антиангиогенной терапии, так как данный эффект может также быть вызван уменьшением общей скорости потребления кислорода опухолью из-за снижения ее уровня пролиферации, вызванного нехваткой питательных веществ. Этот результат при его экспериментальном подтверждении должен позволить значительно расширить выборку онкологических пациентов, которым будет выгодно последующее проведение радиотерапии, так как ранее считалось, что для проявления указанного эффекта необходимо увеличение опухолевого кровотока после инъекции антиангиогенного препарата, которое наблюдается далеко не во всех случаях.

Разработанная модель опухолевого роста в ткани является одной из немногих, которые одновременно учитывают динамику двух основных питательных веществ. Кроме того она учитывает различия в проницаемости нормальных капилляров и опухолевых ангиогенных капилляров для разных веществ, что также редко встречается в опубликованных моделях. При этом оба этих свойства необходимы для демонстрации рассматриваемого эффекта. Исследование влияния изменения параметров модели на динамику кислорода во время антиангиогенной терапии приведено в статье, опубликованной по результатам данной работы [20], где показано, что временное облегчение внутриопухолевой гипоксии происходит в довольно широком диапазоне физиологически обоснованных значений параметров

модели, а также выявлены основные параметры, определяющие динамику кислорода во время антиангиогенной терапии – отношение скоростей потребления кислорода опухолевыми клетками в состояниях пролиферации и покоя, а также некоторые параметры микроциркуляторной сети (скорости ангиогенеза, нормализации и деградации капилляров).

1.2 Моделирование комбинированной радиотерапии и антиангиогенной терапии

1.2.1 Введение

Действие радиотерапии (РТ) заключается в повреждении клеточной ДНК, которое может быть прямым или косвенным (т.е. нанесенным свободными радикалами, образованными радиолизом воды). В случае наиболее распространенного типа РТ, фотонной терапии, преобладает косвенный ущерб. Он может быть химически восстановлен, и кислород является важным ингибитором этого процесса [23]. Эксперименты *in vitro* показывают, что радиочувствительность клеток в воздухе и при гипоксии может различаться в три раза. Тот факт, что проведение антиангиогенной терапии (ААТ) зачастую вызывает кратковременное облегчение внутриопухолевой гипоксии, вызвал интерес к изучению комбинированных схем РТ вместе с ААТ в доклинических и клинических исследованиях (см. обзоры [24, 25]).

Однако из-за временного характера этого явления его проявление не гарантирует, что добавление ААТ повысит общую эффективность курса фракционированной РТ. Более того, конечный результат (и первичная цель) успешной ААТ – это лишение опухоли питательных веществ, что означает эскалацию гипоксии в долгосрочной перспективе. Неудивительно, что доклинические и клинические исследования демонстрируют неоднозначные результаты касательно эффективности такого комбинированного лечения. Однако не проводилось систематического исследования с целью выявления общих критериев, которые помогли бы предсказать результат добавления ААТ к РТ. Более того, нахождение таких критериев на основе имеющихся исследований вряд ли возможно из-за отсутствия подробных данных *in vivo*. В данной главе мы исследуем этот вопрос методом математического моделирования.

1.2.2 Модель

Мы используем модель, представленную в предыдущей главе и расширенную рассмотрением РТ. Кроме того, в данной версии ААТ моделируется мгновенным удалением VEGF из ткани с прекращением его производства, чтобы не усложнять модель дополнительными уравнениями и параметрами ангиогенного лекарственного средства, которые не изменяют результаты качественно, при условии, что ААТ достаточно эффективна. Значения параметров модели и их обоснование приведены в статье, опубликованной по результатам данной работы [26].

Для описания РТ мы полагаемся на классическую линейно-квадратичную модель, которая имеет широкое клиническое применение. Было предложено множество расширений такого подхода, которые учитывают зависящие от времени эффекты, происходящие между фракциями терапии, а именно: восстановление сублетального повреждения, репопуляцию, перераспределение клеточного цикла и реоксигенацию. В рассматриваемой модели учет репопуляции и реоксигенации между фракциями следует непосредственно из структуры модели. Восстановление сублетального повреждения игнорируется, поскольку оно осуществляется за несколько часов. Мы рассматриваем классическую фракционированную РТ, состоящую из 30-ти ежедневных фракций по 2 Гр (мы пренебрегаем для простоты тем, что РТ обычно не проводится в выходные дни). Учет клеточного цикла не может быть адекватно включен в модель на данном этапе из-за отсутствия экспериментальных данных о зависимости движения клетки по циклу от уровня питательных веществ. Однако мы учитываем тот факт, что клетки намного более уязвимы к излучению во время митоза. Единственное улучшение классической модели, которое необходимо для нашей цели, это эффект усиления кислорода, которое было предложено на основе экспериментальных данных в работе [27] и используется здесь в представленной в ней форме. Мы пренебрегаем продолжительностью каждой фракции и считаем, что количество клеток и количество некроза изменяются мгновенно. Также, поскольку мы рассматриваем стандартный медицинский протокол, мы пренебрегаем гибелю нормальных клеток из-за РТ. Уравнения, выражающие значения переменных после фракции от их значений до нее, имеют следующий вид:

$$\begin{aligned} n_1|_{postRT} &= n_1|_{preRT} \cdot e^{-(\alpha[OER_\alpha \cdot D] + 2\beta[OER_\beta \cdot D]^2)}, \\ n_2|_{postRT} &= n_2|_{preRT} \left[1 - k_{n2,RT} \cdot (1 - e^{-(\alpha[OER_\alpha \cdot D] + 2\beta[OER_\beta \cdot D]^2)}) \right], \\ m|_{postRT} &= m|_{preRT} + (n_1|_{preRT} - n_1|_{postRT}) + (n_2|_{preRT} - n_2|_{afRT}), \end{aligned} \quad (1.5)$$

$$\text{зде } OER_i = \frac{p(O_2) \cdot OER_{i,m} + K_m}{p(O_2) + K_m}; \quad i = \alpha, \beta.$$

При этом параметр $k_{n2,RT}$ меньше единицы, поскольку покоящиеся клетки должны быть менее чувствительны к РТ, чем пролиферирующие; $p(O_2)$ – это давление кислорода, выраженное в мм рт. ст. Ангиогенез также должен замедляться при РТ, однако мы пренебрегаем этим эффектом, поскольку было проверено, что он практически не вносит ощутимых изменений в результаты.

1.2.3 Результаты

На рисунке 1.4 показано распределение переменных модели во время моно-РТ, которая состоит из 30-ти ежедневных фракций по 2 Гр и начинается на 25-й день симуляции, а также во время комбинированной РТ и ААТ, которая начинается одновременно с РТ. О повышенной эффективности комбинированной терапии в начале лечения свидетельствует меньшее количество пролиферирующих клеток на рисунке 1.4(a2) по сравнению с рисунком 1.4(a1) (здесь номер 1 относится к моно-РТ (слева), а номер 2 – к комбинированной терапии РТ+ААТ (справа)). Для этого имеются две причины: во-первых, повышение

концентрации кислорода вокруг живых опухолевых клеток приводит к повышению эффективности РТ; во-вторых, действие ААТ само по себе приводит к уменьшению количества пролиферирующих клеток опухоли. С другой стороны, в отсутствие ААТ во время моно-РТ при большей концентрации глюкозы покоящиеся опухолевые клетки быстрее переходят в состояние пролиферации, в которой они становятся намного более уязвимыми к радиации, поэтому влияние ААТ на общую эффективность лечения несколько неоднозначно. В конце РТ, показанном на рисунке 1.4(61) и (62), опухоль, подвергающаяся комбинированной обработке, имеет меньше живых клеток, что указывает на сохранение повышенной эффективности комбинированной терапии к этому моменту.

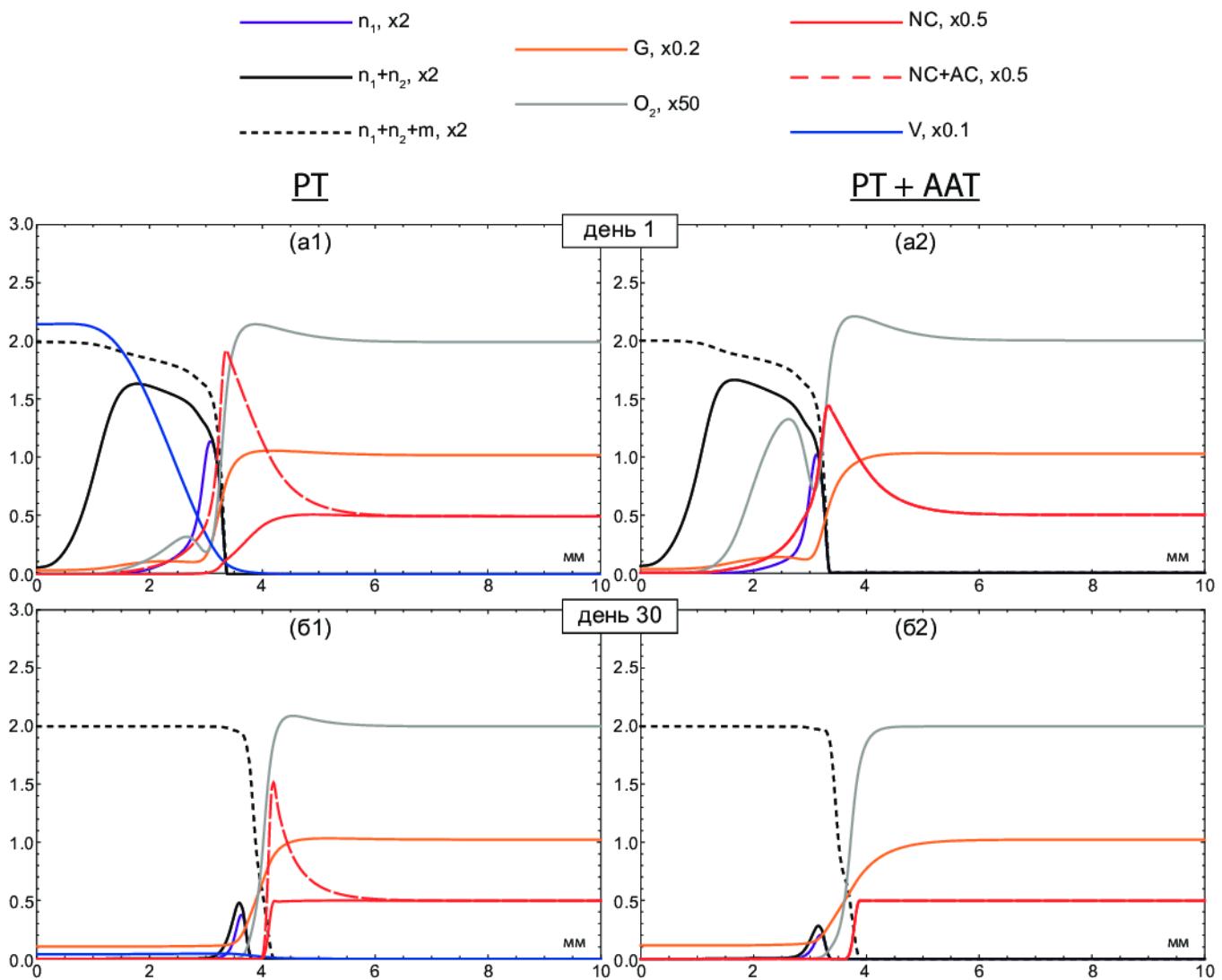


Рис. 1.4: Распределения пролиферирующих и покоящихся клеток опухоли n_1 и n_2 , доли некроза m , концентраций глюкозы G , кислорода O_2 , плотностей поверхности нормальной и ангиогенной микротиркуляторной сетей NC и AC и концентрации VEGF V при монорадиотерапии и комбинированной ангиогенной и радиотерапии.

На рисунке 1.5(а1) показаны зависимости количества опухолевых клеток от времени для двух рассмотренных терапий. Первое воздействие излучения приводит к равному ущербу для опухоли при обоих

типах терапии, поскольку убийство опухолевых клеток считается мгновенным, ААТ, которая начинается в тот же момент, еще не успевает повлиять на уровень кислорода внутри опухоли (вставка на рисунке акцентирует детали первых дней лечения). Последующая динамика числа опухолевых клеток до конца РТ представляет собой последовательность мгновенных снижений с последующими частичными компенсациями. К концу РТ комбинированный режим оказывается более эффективным, чем моно-РТ. Как было указано выше, для этого имеются две возможные причины: прямое ограничение поступления глюкозы за счет антиангиогенного действия и повышение эффективности РТ за счет кислородного эффекта. Однако, как видно из поведения кривой, соответствующей количеству опухолевых клеток во время комбинированной терапии, ААТ влияет на рост опухоли только после первой фракции излучения, ограничивая количество пролиферирующих опухолевых клеток сверху. Последующие возобновления роста опухоли не сдерживаются ААТ, поскольку такое количество пролиферирующих опухолевых клеток может поддерживаться существующей микроциркуляторной сетью. Таким образом, последующее снижение числа опухолевых клеток связано только с кислородным эффектом, что особенно проявляется при первых фракциях РТ, например, после третьей фракции 53% пролиферирующих клеток погибают при моно-РТ и 64% – при комбинированной терапии. При этом абсолютное значение числа погибающих клеток больше в случае моно-РТ. Однако уже в течение первой половины времени лечения эффективность одиночных фракций в двух терапиях становится почти одинаковой, так как уровень кислорода в жизнеспособной области опухоли падает до низких значений, приводящих только к незначительному усилению действия РТ. При снижении эффективности РТ рост числа опухолевых клеток между фракциями излучения начинает компенсировать их гибель, и графики зависимости количества опухолевых клеток от времени практически выходят на предельные циклы к концу РТ. После окончания РТ происходит возобновление роста опухоли, которое, очевидно, стимулируется образованием ангиогенной микроциркуляторной сети и, следовательно, происходит быстрее в случае моно-РТ.

Несмотря на то, что среднее давление кислорода внутри опухоли является параметром, который может быть непосредственно измерен в экспериментах, характеристика, которая более важна для рассмотрения при проведении РТ, это среднее давление кислорода в живой области опухоли, то есть за исключением некротической зоны. Динамика этой величины во время моно-ААТ, моно-РТ и комбинированной терапии показана на рисунке 1.5(61). Стоит отметить, что продолжительность снижения гипоксии в данном случае целенаправленно повышена по сравнению со случаем, рассмотренным выше в параграфе 1.1 путем выбора подходящей величины скорости разрушения нормальных капилляров, поскольку было показано, что у людей этот эффект длится дольше, чем у мышей [5]. В случае моно-ААТ после окончания окна облегчения гипоксии активная гибель покоящихся клеток приводит к тому, что меньшее количество живых опухолевых клеток остается в районах со слабой оксигенацией, что эффективно повышает среднее давление кислорода в живой области опухоли, при этом среднее давление кислорода внутри всей опухоли продолжает падать.

Падение среднего давления кислорода в живой области опухоли коррелирует с изменением эффективности отдельных фракций излучения и таким образом влияет на динамику числа опухолевых клеток.

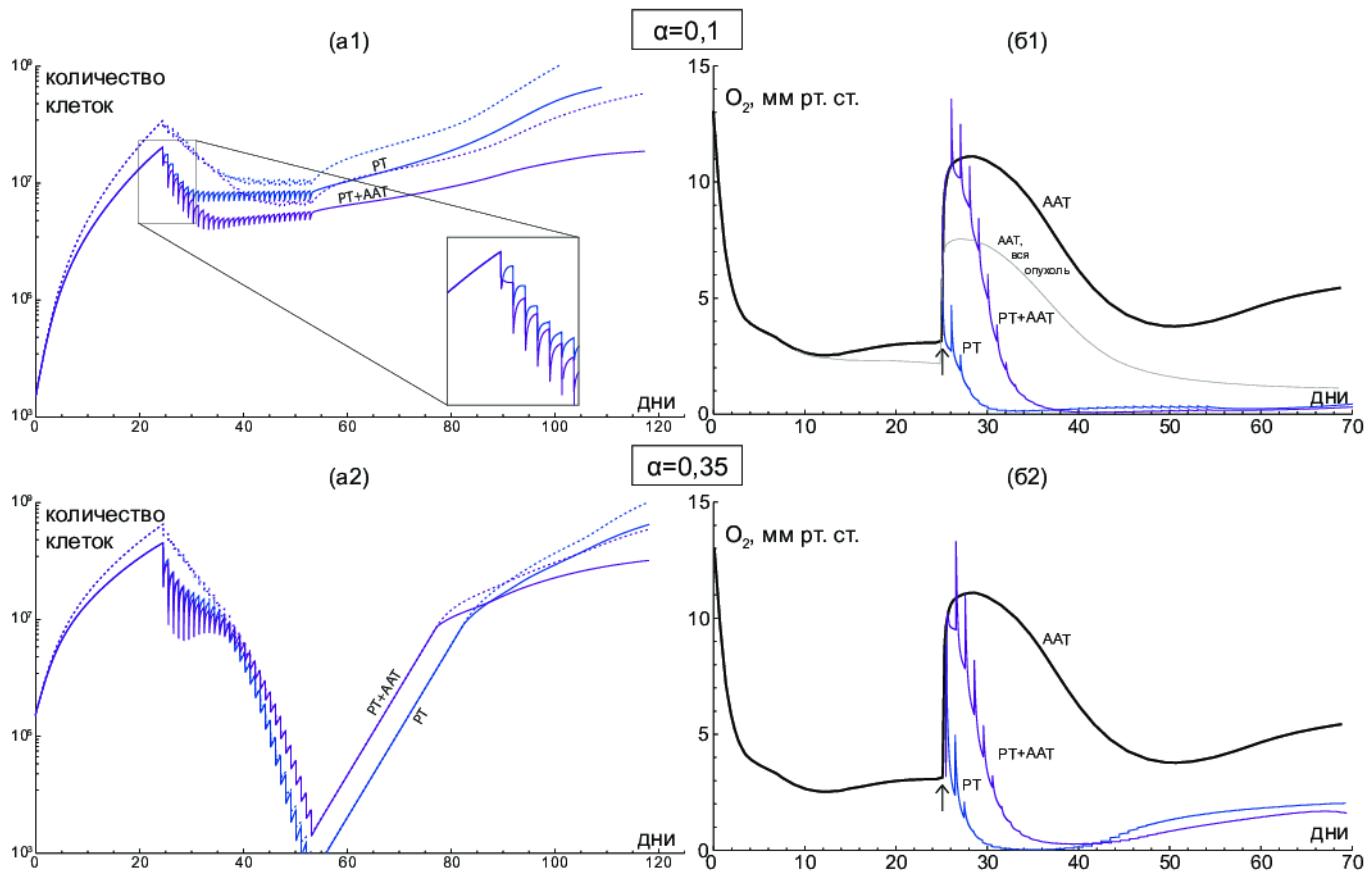


Рис. 1.5: (а1), (а2) Количество опухолевых клеток при монорадиотерапии и комбинированной антиангиогенной и радиотерапии при указанных радиочувствительностях опухолевых клеток. Сплошные линии относятся только к пролиферирующим клеткам, пунктирные линии – ко всем опухолевым клеткам. (б1), (б2) Среднее давление кислорода внутри живой области опухоли от времени при моноантиангиогенной терапии, монорадиотерапии и комбинированной антиангиогенной и радиотерапии при указанных радиочувствительностях опухолевых клеток. Стрелка указывает момент начала терапии.

Серая линия на (б1) показывает среднее давление кислорода внутри всей опухоли.

Резкие выбросы в моменты облучения указывают на уменьшение общей скорости потребления кислорода опухолью из-за гибели части пролиферирующих клеток. Более быстрое падение концентрации кислорода по сравнению с моно-ААТ и ее стремление к пренебрежимо малым значениям в обоих случаях являются следствием более быстрого уменьшения количества капилляров внутри опухоли, происходящего вследствие уменьшения темпов ее роста. К концу РТ (на 55-й день) давления кислорода в обоих случаях практически стабилизируются при низких значениях, что приводит к тому, что эффективность фракций в этот период остается на почти постоянном низком значении. Следует отметить, что концентрация кислорода в конце РТ несколько выше в опухоли, подвергающейся монорадиотерапии. Это связано с тем, что в отсутствие ААТ дополнительная перитуморальная микроциркуляторная сеть, остающаяся к этому времени, обеспечивает увеличенный приток кислорода в опухоль путем диффузии через ткань, что хорошо видно на рисунках 1.4(б1) и (б2).

Рассмотренное выше поведение касается ситуации, когда радиочувствительность опухоли достаточно низкая – $\alpha = 0,1$, $\beta = 0,01$ – так что опухолевые клетки не уничтожаются полностью, но рост

опухоли значительно замедляется. Несмотря на то, что добавление ААТ делает это лечение более эффективным, это оказывается не универсальным принципом. Этот факт иллюстрирует рисунок 1.5(а2), демонстрирующий динамику количества опухолевых клеток во время моно-РТ и комбинированной терапии при $\alpha = 0,35$, $\beta = 0,035$. В этом случае в первые дни комбинированная терапия все еще более эффективна из-за эффекта временного снижения гипоксии. Однако, в отличие от случая с низкой радиочувствительностью опухолевых клеток, где после окончания окна уменьшения гипоксии средний уровень кислорода в живой области опухоли остается на практически постоянном очень низком значении, в данном случае уровень кислорода в живой области опухоли начинает заметно повышаться из-за активной гибели его потребителей, что показано на рисунке 1.5(б2). Повышение уровня кислорода приводит к небольшому повышению эффективности каждой последующей фракции. При этом, как было отмечено выше, в отсутствие ААТ приток кислорода в опухоль из перитуморальной области увеличен, что делает моно-РТ более эффективной как в этот период, так и в конечном итоге. Например, к самому концу РТ давление кислорода составляет 0,91 и 1,61 мм рт. ст. для комбинированной терапии и моно-РТ, соответственно, что приводит к гибели 68% и 72% пролиферирующих клеток после одной фракции. Следует отметить, что вплоть до числа клеток $\approx 2 \cdot 10^5$ рост опухоли в обоих случаях состоит из экспоненциальной фазы, в течение которой клетки размножаются с максимальной скоростью. По достижении этого количества клеток скорость роста опухоли замедляется из-за дефицита глюкозы, оставаясь более высокой в случае моно-РТ, в которой рост опухоли стимулируется началом неоваскуляризации.

1.2.4 Обсуждение

В этом исследовании была разработана и изучена пространственно распределенная математическая модель роста опухоли и комбинированной радиотерапии (РТ) с антиангиогенной терапией (ААТ). Были рассмотрены модельные симуляции классической фракционированной РТ с ААТ при вариации радиочувствительности опухоли, которая является характеристикой, специфичной как для типа опухоли, так и для пациента, и изменяющейся на практике в широком диапазоне. Эти симуляции позволяют предположить, что тип влияния ААТ на общую эффективность лечения зависит от радиочувствительности опухоли. При его низких значениях, когда РТ сама по себе не может уничтожить все опухолевые клетки и служит паллиативной терапией, включение ААТ может продлить выживаемость пациента. Однако при высокой радиочувствительности опухоли ААТ может скомпрометировать действие фракционированной РТ. Этот факт выглядит особенно важным в случаях, когда добавление ААТ может привести к «спасению» нескольких опухолевых клеток и дальнейшему возобновлению роста опухоли, в то время как практически все опухолевые клетки могут быть устранины к концу моно-РТ, как показано на рисунке 1.5(а2).

Будучи идеализацией реального роста опухоли и терапии, рассматриваемая модель тем не менее позволяет получить полезную информацию о взаимодействии элементов, участвующих в этом процессе, и

выявить его важные характеристики. В частности, было продемонстрировано, что среднее внутриопухолевое давление кислорода, которое измеряется экспериментально, не является параметром, который непосредственно влияет на эффективность РТ, поэтому его использование должно приводить к ее недооценке. Также было показано, что РТ с самого начала приводит к быстрому снижению давления кислорода внутри области живой опухоли, что снижает эффективность последующих фракций. Кроме того, было продемонстрировано, что индуцированное ААТ снижение поступления питательных веществ в опухоль должно влиять на число опухолевых клеток только в самом начале лечения с достаточно эффективной РТ, тогда как основной синергетический эффект этой комбинированной терапии связан с увеличением уровня кислорода, вызванного ААТ. Более детальное рассмотрение результатов работы приведено в статье [26].

Интересной, практически важной и неисследованной проблемой, связанной с комбинированными РТ и ААТ, является оптимизация планирования лечения, то есть изменение дозировок и/или времени облучения с целью максимизации лечебного эффекта. На основании модели, разработанной в рамках исполнения проекта, и полученных при этом результатов, нами начата работа в этом направлении. В частности, разработан специальный алгоритм оптимизации фракционирования РТ, целью которого является подбор схемы фракционирования для увеличения времени роста опухоли путем вариации дозировок облучения при сохранении суммарного облучения, которое на практике ограничено ввиду наличия побочных эффектов. Блок-схема алгоритма представлена на Рисунке 1.6. Пример результата его работы для рассмотренного выше случая низкой радиочувствительности опухолевых клеток показан на Рисунке 1.7.

Аналогичные расчеты будут проведены при широкой вариации опухоль-специфичных и пациент-специфичных параметров с учетом ограничения на разовую дозу в 3-4 Гр с целью нахождения универсальных качественных рекомендаций, а также опухоль-специфичных и пациент-специфичных рекомендаций по оптимизации фракционирования радиотерапии. Экспериментальная проверка предложенных рекомендаций позволит ввести в клиническую практику более эффективные схемы, увеличивающие шанс на ремиссию опухоли и полное выздоровление пациентов, а при невозможности полной ремиссии опухоли – продлеваящие их жизнь.

Ограничения: не более, чем 1 воздействие F_i каждые 24 часа & $\sum F_i = 60$ Гр & макс. $i = 30$ фракций

Цель: увеличить время T , за которое опухоль дорастает до радиуса 5 мм

Начальные данные: предрасчитанные распределения на начало терапии & $\{F\}_{actual} = 2$ Гр ежедневно

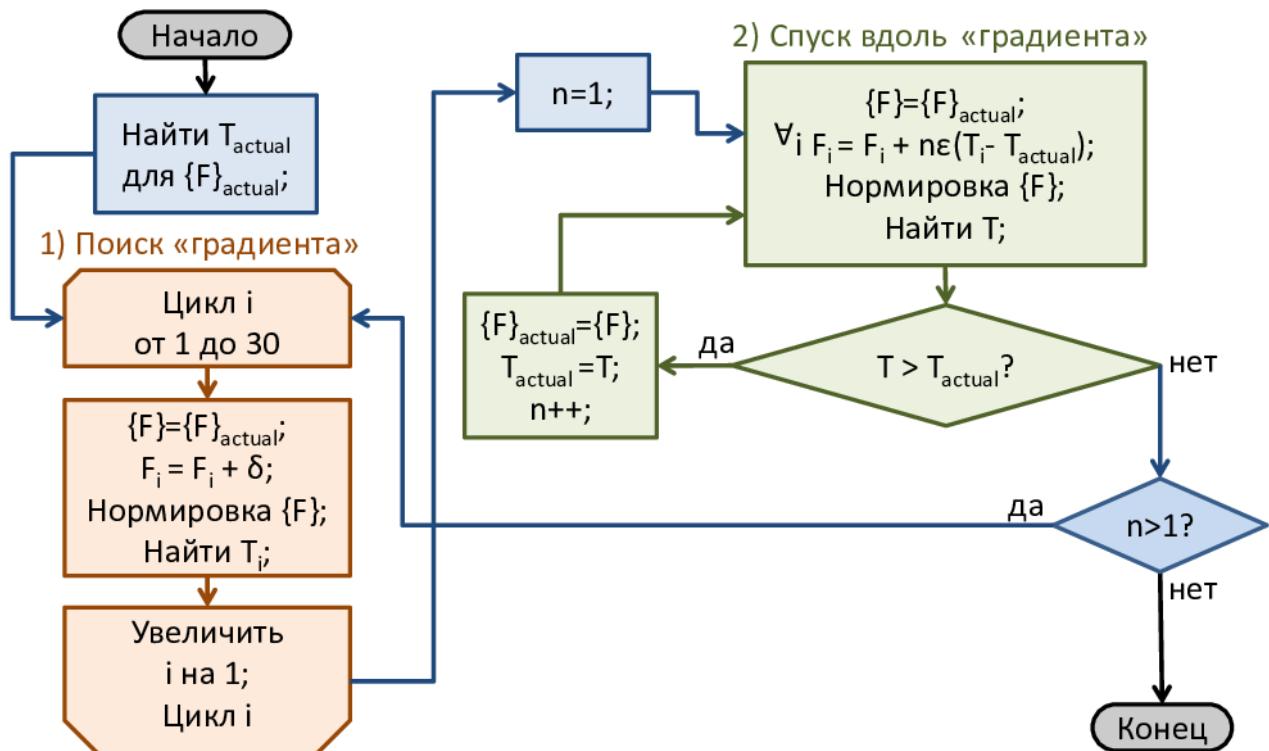


Рис. 1.6: Блок-схема алгоритма оптимизации фракционирования радиотерапии.

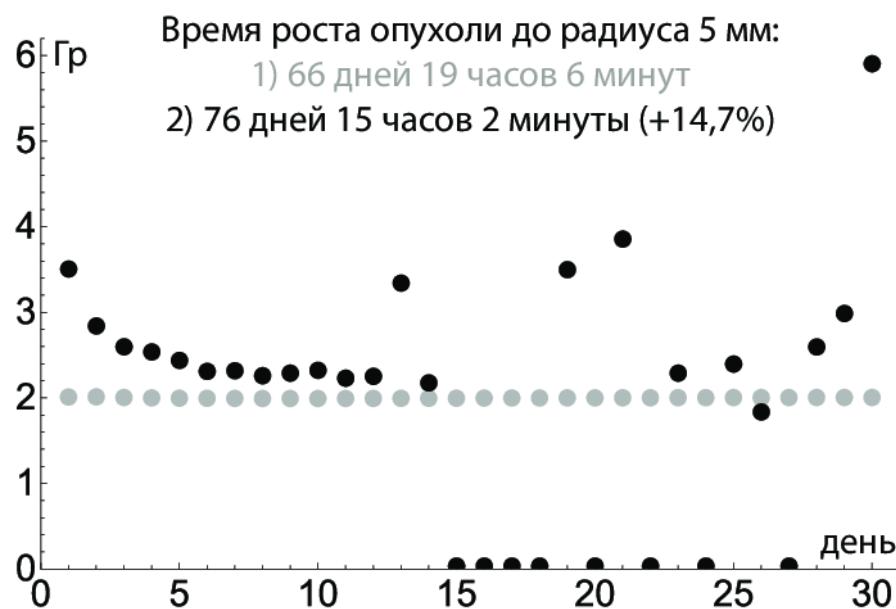


Рис. 1.7: Классическая схема ежедневного фракционирования радиотерапии (серый цвет) и схема, предложенная алгоритмом оптимизации фракционирования радиотерапии (черный цвет), увеличивающая время роста опухоли при комбинированной радиотерапии и антиангиогенной терапии при радиочувствительности опухолевых клеток $\alpha = 0,1$

Литература

- [1] Dings R., Loren M. et al. Scheduling of radiation with angiogenesis inhibitors anginex and Avastin improves therapeutic outcome via vessel normalization // *Clinical Cancer Research.* — 2007. — Vol. 13, no. 11. — Pp. 3395–3402.
- [2] Ansiaux R., Baudelet Ch. et al. Thalidomide radiosensitizes tumors through early changes in the tumor microenvironment // *Clinical Cancer Research.* — 2005. — Vol. 11, no. 2. — Pp. 743–750.
- [3] Franco M., Man S. et al. Targeted anti-vascular endothelial growth factor receptor-2 therapy leads to short-term and long-term impairment of vascular function and increase in tumor hypoxia // *Cancer research.* — 2006. — Vol. 66, no. 7. — Pp. 3639–3648.
- [4] Williams K., Telfer B. et al. ZD6474, a potent inhibitor of vascular endothelial growth factor signaling, combined with radiotherapy // *Clinical Cancer Research.* — 2004. — Vol. 10, no. 24. — Pp. 8587–8593.
- [5] Batchelor T., Gerstner E. et al. Improved tumor oxygenation and survival in glioblastoma patients who show increased blood perfusion after cediranib and chemoradiation // *Proceedings of the National Academy of Sciences.* — 2013. — Vol. 110, no. 47. — Pp. 19059–19064.
- [6] Sorensen A., Emblem K. et al. Increased survival of glioblastoma patients who respond to antiangiogenic therapy with elevated blood perfusion // *Cancer research.* — 2012. — Vol. 72, no. 2. — Pp. 402–407.
- [7] Curtarello M., Zulato E. et al. VEGF-targeted therapy stably modulates the glycolytic phenotype of tumor cells // *Cancer research.* — 2015. — Vol. 75, no. 1. — Pp. 120–133.
- [8] Levick J.R. An introduction to cardiovascular physiology. — Butterworth-Heinemann, 2013.
- [9] Hawighorst Th., Skobe M. et al. Activation of the tie2 receptor by angiopoietin-1 enhances tumor vessel maturation and impairs squamous cell carcinoma growth // *The American journal of pathology.* — 2002. — Vol. 160, no. 4. — Pp. 1381–1392.
- [10] Fu B., Shen S. Structural mechanisms of acute VEGF effect on microvessel permeability // *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology.* — 2003. — Vol. 284, no. 6. — Pp. H2124–H2135.
- [11] Pyaskovskaya O.N., Kolesnik D.L. et al. Analysis of growth kinetics and proliferative heterogeneity of lewis lung carcinoma cells growing as unfed culture // *Exp. Oncol.* — 2008. — Vol. 30, no. 4. — Pp. 269–275.

- [12] Kuznetsov M., Kolobov A. Mathematical modelling of chemotherapy combined with bevacizumab // *Russian Journal of Numerical Analysis and Mathematical Modelling*. — 2017. — Vol. 32, no. 5. — Pp. 293–304.
- [13] Giese A., Bjerkvig R. et al. Cost of migration: invasion of malignant gliomas and implications for treatment // *Journal of clinical oncology*. — 2003. — Vol. 21, no. 8. — Pp. 1624–1636.
- [14] Eymontt M., Gwinup G. et al. Cushing's Syndrome with Hypoglycemia Caused by Adrenocortical Carcinoma // *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. — 1965. — Vol. 25, no. 1. — Pp. 46–52.
- [15] Kuznetsov M.B., Gorodnova N.O. et al. Multiscale modeling of angiogenic tumor growth, progression, and therapy // *Biophysics*. — 2016. — Vol. 61, no. 6. — Pp. 1042–1051.
- [16] Brown W., Hill A. The oxygen-dissociation curve of blood, and its thermodynamical basis // *Proceedings of the Royal Society of London. Series B, Containing Papers of a Biological Character*. — 1923. — Vol. 94, no. 661. — Pp. 297–334.
- [17] Vander Heiden M., Cantley L., Thompson C. Understanding the Warburg effect: the metabolic requirements of cell proliferation // *science*. — 2009. — Vol. 324, no. 5930. — Pp. 1029–1033.
- [18] Schmidt H., Siems W. et al. ATP-producing and consuming processes of Ehrlich mouse ascites tumor cells in proliferating and resting phases // *Experimental cell research*. — 1991. — Vol. 194, no. 1. — Pp. 122–127.
- [19] Mathew R., Karantza-Wadsworth V., White E. Role of autophagy in cancer // *Nature Reviews Cancer*. — 2007. — Vol. 7, no. 12. — P. 961.
- [20] Kuznetsov M., Kolobov A. Transient alleviation of tumor hypoxia during first days of antiangiogenic therapy as a result of therapy-induced alterations in nutrient supply and tumor metabolism—Analysis by mathematical modeling // *Journal of theoretical biology*. — 2018. — Vol. 451. — Pp. 86–100.
- [21] Boris J., Book D. Flux-corrected transport. I. SHASTA, a fluid transport algorithm that works // *Journal of computational physics*. — 1973. — Vol. 11, no. 1. — Pp. 38–69.
- [22] Press W. Numerical recipes 3rd edition: The art of scientific computing. — Cambridge university press, 2007.
- [23] Liu C., Lin Q., Yun Z. Cellular and molecular mechanisms underlying oxygen-dependent radiosensitivity // *Radiation research*. — 2015. — Vol. 183, no. 5. — Pp. 487–496.
- [24] Meng F.L., Zhou Q.H. et al. Antineoplastic therapy combined with whole brain radiation compared with whole brain radiation alone for brain metastases: a systematic review and meta-analysis // *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. — 2013. — Vol. 17, no. 6. — Pp. 777–787.
- [25] Schanne D., Grosu A.-L., Duda D. Anti-angiogenics and Radiation Therapy // *Tumor Angiogenesis: A Key Target for Cancer Therapy*. — 2017. — Pp. 1–10.

- [26] Kuznetsov M., Gubernov V. and Kolobov A. Analysis of anticancer efficiency of combined fractionated radiotherapy and antiangiogenic therapy via mathematical modelling // *Russian Journal of Numerical Analysis and Mathematical Modelling*. — 2018. — Vol. 33, no. 4. — Pp. 225–242.
- [27] Wouters B., Brown J. Cells at intermediate oxygen levels can be more important than the "hypoxic fraction" in determining tumor response to fractionated radiotherapy // *Radiation research*. — 1997. — Vol. 147, no. 5. — Pp. 541–550.

2. Моделирование предоперационной комбинированной химиотерапии опухоли, использующей антиангиогенные препараты

2.1 Введение

В настоящее время почти все клинические схемы, включающие антиангиогенный препарат бевацизумаб, являются комбинированными, при этом в основном бевацизумаб используется совместно с химиотерапией (ХТ) [1]. Существуют различные механизмы действия химиотерапевтических средств, но основная цель любого из них – это ингибирование клеточного деления [2]. Поскольку химиотерапевтические агенты не специфичны для опухолевых клеток и влияют на все пролиферирующие клетки, их действие связано со значительными побочными эффектами, такими как анемия, иммуносупрессия, ревматоидный артрит и другие, которые на практике ограничивают использование этих препаратов.

Два препарата различной природы, применяемые одновременно, неизбежно взаимодействуют друг с другом. Особое значение имеет тот факт, что антиангиогенная терапия (ААТ) в конечном итоге часто приводит к уменьшению притока химиотерапевтического средства в опухоль, что наблюдалось экспериментально [3, 4]. Таким образом, серьезной проблемой, связанной с использованием ХТ в сочетании с ААТ, является оптимальное планирование введения лекарственных препаратов, с целью максимизации противоопухолевого действия и минимизации побочных эффектов. В отличие от клинической практики, математическое моделирование комбинированных ХТ и ААТ началось совсем недавно [5, 6]. Существующие работы по этой теме имеют серьезные недостатки, основным из которых является чисто феноменологический характер описания эффекта антиангиогенных препаратов, что делает невозможным учет взаимодействия терапий. Более того, все работы такого типа не учитывают пространственную структуру опухоли, что указывает на то, что они могут быть пригодны только для моделирования послеоперационной (адъювантной) терапии.

В данной главе, используя специально разработанную пространственно распределенную модель роста опухоли и комбинированной ХТ и ААТ, мы сравниваем эффективность разных схем паллиативной и неоадъювантной комбинированной ХТ с бевацизумабом. Паллиативная терапия проводится, когда хирургическое вмешательство невозможно, с целью увеличения времени жизни пациента, а также облегчения симптомов и уменьшения его страданий. Неоадъювантная терапия проводится до операции с целью уменьшения объема опухоли. Для адекватного рассмотрения терапии второго типа необходимо

учитывать не только образование некроза в результате лечения, но и механизмы его устраниния из ткани. В представленной модели эта задача решается явным рассмотрением динамики интерстициальной (межклеточной) жидкости, которая является основной составляющей некроза.

2.2 Модель

На рисунке 2.1 продемонстрирована блок-схема исследуемой модели комбинированной химиотерапии и антиангиогенной терапии, которая является вариацией модели, описанной в предыдущем разделе в параграфе 1.1.2, в связи с чем далее будут описаны только новые и изменившиеся детали. В этой версии модели отсутствует кислород, но присутствуют новые переменные: две переменные для описания двух форм цисплатина в ткани, свободного и связанного с белками крови, $T^f(r,t)$ и $T^b(r,t)$, а также переменная для описания динамики интерстициальной жидкости, $IF(r,t)$.

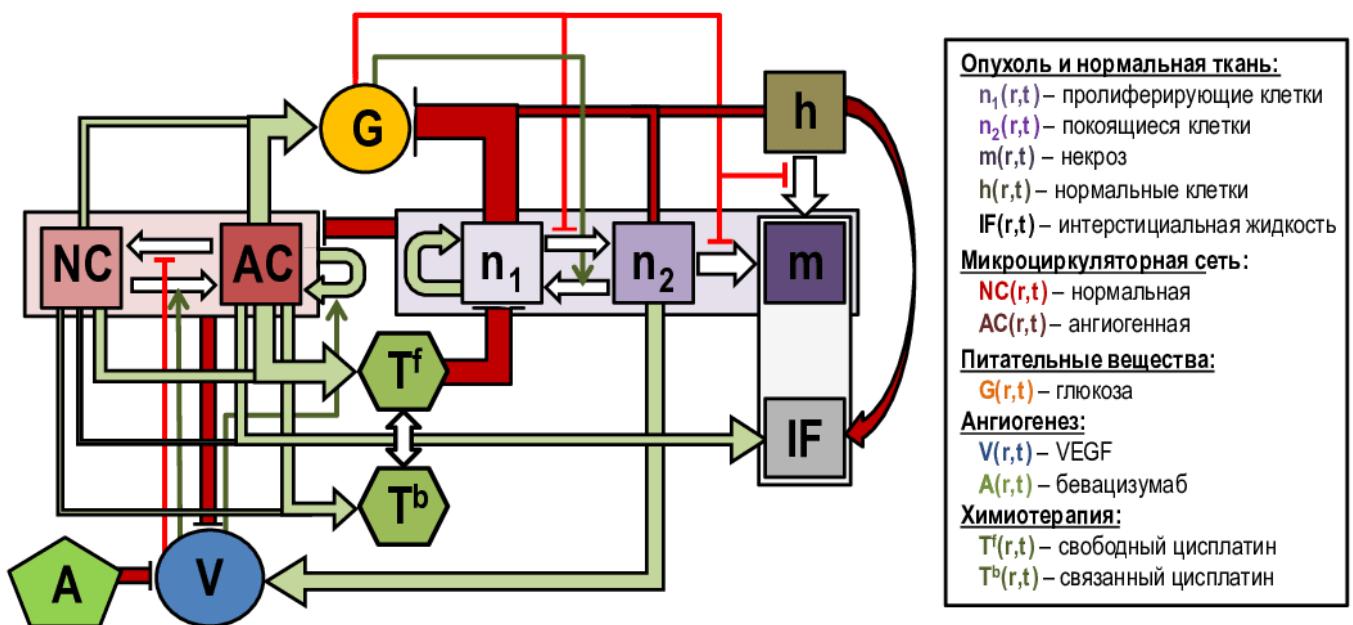


Рис. 2.1: Блок-схема модели роста опухоли и комбинированной химиотерапии и антиангиогенной терапии. Белые стрелки обозначают переходы между переменными, зеленые стрелки отмечают стимулирующие влияния, которые увеличивают плотность соответствующей переменной либо интенсивность соответствующего перехода, красные линии указывают на ингибирующие взаимодействия.

2.2.1 Описание опухоли и нормальной ткани

В данном варианте модели ткань, в которой растет опухоль, состоит из нормальных клеток с плотностью $h(r,t)$ и интерстициальной жидкости (далее ИЖ), объемная доля которой в ткани равна $IF(r,t)$. Количество ИЖ в ткани увеличивается в результате фильтрации плазмы из капилляров, что описывается членом, аналогичным членам притока веществ, при этом приток ИЖ через антиогенные

капилляры увеличен, что в реальности является одной из причин образования отека в перитуморальной области [7]. Отток ИЖ происходит в основном через лимфатическую систему, которая не вводится в модель в явном виде, чтобы не усложнять ее. Мы допускаем, что процесс лимфангиогенеза происходит гораздо медленнее, чем ангиогенез (учитывая, что разрушение опухолью лимфатической системы является второй важной причиной образования отека в перитуморальной области), поэтому полагаем плотность лимфатической системы пропорционально доле нормальной ткани. В связи с отсутствием экспериментальных данных о зависимости скорости оттока лимфы от плотности лимфатической системы мы, исходя из общих физиологических соображений, используем для описания оттока ИЖ функцию с насыщением вида Михаэлиса-Ментен. Гибнущие клетки образуют некроз, который состоит из ИЖ и неиспользуемых клеточных остатков, доля которых в ткани составляет $m(r, t)$. Для учета перераспределения ИЖ по ткани, в частности ее просачивания из опухоли в нормальную ткань, мы используем диффузационное приближение. Динамика ИЖ, а именно ее приток, отток и перераспределение по ткани, влияют на конвективную скорость в ткани.

В данной модели мы учитываем только фазоспецифичное действие химиотерапевтического препарата, вызывающее гибель клеток n_1 . При этом мы полагаем, что скорость гибели клеток прямо пропорциональна концентрации препарата. Таким образом, в модели используются следующие уравнения, описывающие динамику опухолевых клеток, некроза и нормальной ткани:

$$\begin{aligned} \frac{\partial n_1}{\partial t} &= \underbrace{Bn_1}_{\text{пролиферация}} - \underbrace{P_1(G)n_1 + P_2(G)n_2}_{\text{переходы}} - \underbrace{k_T T n_1}_{\text{гибель от ХТ}} - \underbrace{\nabla(\mathbf{In}_1)}_{\text{конвекция}}, \\ \frac{\partial n_2}{\partial t} &= \underbrace{P_1(G)n_1 - P_2(G)n_2}_{\text{переходы}} - \underbrace{d_n(G)n_2}_{\text{гибель}} + \underbrace{D_n \Delta n_2}_{\text{миграция}} - \underbrace{\nabla(\mathbf{In}_2)}_{\text{конвекция}} \\ \frac{\partial h}{\partial t} &= \underbrace{-d_h(G)h}_{\text{гибель}} - \underbrace{\nabla(\mathbf{I}h)}_{\text{конвекция}}, \\ \frac{\partial IF}{\partial t} &= \underbrace{\beta(d_n(G)n_2 + d_h(G)h + k_T T n_1)}_{\text{приток}} - \underbrace{v_{dr}(IF - IF_{min}) \frac{h}{h + h^*}}_{\text{отток}} \\ &\quad + \underbrace{[P_{IF,NC}NC + P_{IF,AC}AC](IF_{ic} - IF)}_{\text{перераспределение}} - \underbrace{D_{IF} \Delta IF}_{\text{конвекция}} - \underbrace{\nabla(\mathbf{I} \cdot IF)}_{\text{конвекция}}, \\ \frac{\partial m}{\partial t} &= \underbrace{[1 - \beta](d_n(G)n_2 + d_h(G)h + k_T T n_1)}_{\text{гибель клеток}} - \underbrace{\nabla(\mathbf{Im})}_{\text{конвекция}}, \end{aligned} \tag{2.1}$$

$$\text{где } n_1 + n_2 + IF + m + h = 1,$$

$$P_1(G) = k_1 \exp(-k_2 G), P_2(G) = \frac{1}{2} k_3 (1 - \tanh[\epsilon_{tr}(G_{tr} - G)]),$$

$$d_i(G) = \frac{1}{2} d_i^{max} (1 + \tanh[\epsilon_d(G_d - G)]), i = n, h,$$

$$\begin{aligned} \nabla \mathbf{I} &= Bn_1 + [P_{IF,NC}NC + P_{IF,AC}AC](IF_{ic} - IF) \\ &\quad - v_{dr}(IF - IF_{min}) \frac{h}{h + h^*} + D_n \Delta n_2 + D_{IF} \Delta IF. \end{aligned}$$

2.2.2 Динамика цисплатина

Цисплатин поступает в кровеносную систему путем внутривенных инъекций, которые отражаются в модели скачкообразными увеличениями его концентрации в крови. В данной работе мы моделируем классическую клиническую схему его введения – шесть инъекций с трехнедельными интервалами. Цисплатин имеет низкую молекулярную массу в 300 Да и активно связывается с белками крови, поэтому существует в крови в двух формах – в виде свободных малых молекул активного лекарственного средства и большого неактивного комплекса, связанного с белком, их концентрации обозначены как T_{bl}^f и T_{bl}^b соответственно. Обе формы препарата поступают из крови в ткань, где они диффундируют и продолжают переходить из свободной формы T^f в связанную с белками T^b и обратно. Скорость связывания цисплатина с белками должна зависеть от концентрации белков, которая обычно намного выше в крови, чем в нормальной ткани. Однако, поскольку мы рассматриваем опухолевую ткань, к моменту терапии белки крови должны накопиться внутри нее до уровня, сопоставимого с их уровнем в крови, из-за повышенной проницаемости стенок ангиогенных капилляров и нарушенного дренирования межклеточной жидкости лимфатической системой, разрушеннной в результате роста новообразования, мы полагаем коэффициент связывания цисплатина с белками крови внутри ткани равным соответствующему значению в крови. Мы также пренебрегаем выводом из крови препарата, связанного с белками, а также его связыванием с тканевыми элементами, как очень медленными процессами по сравнению с соответствующими процессами для свободного цисплатина. Уравнения для динамики цисплатина имеют следующий вид:

$$\begin{aligned} \frac{\partial T^f}{\partial t} &= \underbrace{(P_{NC,Tf}NC + P_{AC,Tf}AC)(T_{bl}^f - T^f)}_{\substack{\text{реакции с белками} \\ -k_{on}T^f + k_{off}T^b}} \underbrace{-d_T T^f}_{\substack{\text{связывание} \\ \text{диффузия}}} \\ &\quad + D_{Tf} \Delta T^f, \\ \frac{\partial T^b}{\partial t} &= \underbrace{(P_{NC,Tb}NC + P_{AC,Tb}AC)(T_{bl}^b - T^b)}_{\substack{\text{реакции с белками} \\ +k_{on}T^f - k_{off}T^b}} \underbrace{+D_{Tb} \Delta T^b}_{\substack{\text{приток}}} \\ &\quad , \tag{2.2} \\ \frac{\partial T_{bl}^f}{\partial t} &= \underbrace{F_T^{iv}}_{\substack{\text{введение} \\ \text{реакции с белками}}} \underbrace{-k_{on}T_{bl}^f + k_{off}T_{bl}^b}_{\substack{\text{реакции с белками}}} \underbrace{-d_{T,bl}T_{bl}^f}_{\substack{\text{вывод из крови}}}, \\ \frac{\partial T_{bl}^b}{\partial t} &= \underbrace{k_{on}T_{bl}^f - k_{off}T_{bl}^b}_{\substack{\text{реакции с белками}}} \end{aligned}$$

Поскольку известно, что коэффициент диффузии веществ возрастает в некрозе – в частности, на этом свойстве основана работа диффузационного МРТ [8] – мы вводим зависимость коэффициента диффузии от доли ИЖ в ткани для всех веществ в модели, используя простейшую линейную форму соответствующей функции:

$$D_i(IF) = D_i^0(1 + \alpha \cdot IF), i = G, V, A, T^f, T^b.$$

2.2.3 Численное решение

Используемые численные методы решения совпадают с описанными выше в параграфе 1.1.2.5, для решений уравнений динамики цисплатина и ИЖ также используется метод расщепления на физические процессы, для кинетических уравнений используется метод Рунге-Кутты четвертого порядка, для уравнений диффузии используется схема Кранка-Николсон. Для цисплатина также используются граничные условия нулевого потока, в начальный момент времени его концентрация в крови и в ткани равна нулю. Граничные условия для ИЖ совпадают с условиями для всех клеток, в начальный момент ее доля в ткани равна 0,15, и она однородна распределена по ней.

Значения параметров модели, их обоснование и нормировка для получения модельных значений совпадают с приведенными в работе [9], за некоторыми исключениями, делающими визуализацию результатов более физиологичной: для увеличения количества опухолевых клеток в массе новообразования уменьшено значение максимального скорости гибели опухолевых клеток до $d_n^{max} = 0,005$ (и пропорционально уменьшена скорость гибели нормальных клеток), а для небольшого замедления роста опухоли уменьшена максимальная скорость ангиогенеза до $R = 0,005$. Кроме того, в указанной работе не рассматривается динамика ИЖ, параметры которой лежат в физиологически обоснованном диапазоне и приведены в таблице 2.1.

Параметр	Описание	Значение
α	коэффициент ускорения диффузии веществ	0,3
β	объемная доля в клетках	0,8
$P_{IF,NC}$	коэффициент притока через нормальные капилляры	$1,1 \cdot 10^{-4}$
$P_{IF,AC}$	коэффициент притока через ангиогенные капилляры	$5,5 \cdot 10^{-4}$
IF_{ic}	параметр притока	0,5
IF_{min}	минимальная объемная доля в ткани	0,15
v_{dr}	скорость оттока	0,01
h^*	константа Михаэлиса для оттока	0,425
D_{IF}	rate of transport in tissue	0,036

ТАБЛИЦА 2.1: Параметры динамики интерстициальной жидкости

2.3 Результаты

На рисунке 2.2 показано распределение переменных модели при комбинированной ХТ с использованием цисплатина с ААТ с использованием бевацизумаба. Моделируются две схемы введения лекарств.

В обеих дозах цисплатин вводится каждые три недели и всего производится шесть инъекций. В первой схеме инъекции бевацизумаба происходят одновременно с инъекциями цисплатина, и его введение продолжается после окончания ХТ, с той же периодичностью. Эта схема соответствует стандартному клиническому протоколу. Во второй схеме, предложенной в данной работе, ААТ начинается одновременно с последней инъекции цисплатина и также продолжается с такой же периодичностью введения препарата. Рисунок 2.2(а) относится ко дню перед началом терапии и, таким образом, показывает структуру необработанной опухоли и ее микроокружения. Аналогично модельной симуляции, разобранной в параграфе 1.1.3, данная симуляция адекватно воспроизводит известные характеристики роста опухоли в ткани. Опухолевая масса состоит в основном из покоящихся клеток n_2 и некроза, который в данной версии модели состоит из клеточных остатков t и интерстициальной жидкости IF . Ангиогенная часть сети микроциркуляторной сети AC расположена главным образом в перитуморальной области, где в результате увеличенного притока ИЖ из ангиогенных капилляров образовался опухоль-ассоциированный отек. По тем же причинам эта область обеспечивает увеличенный приток глюкозы G к опухолевым клеткам, что объясняет локализацию пролиферирующих клеток n_1 вблизи границы опухоли. Однако эта близость пролиферирующих клеток к капиллярам делает их уязвимыми для действия цисплатина, приток которого в ткань также зависит от количества и структуры капилляров.

Дню первой инъекции цисплатина $T = T^f + T^b$ соответствуют рисунки 2.2(61), (62) (здесь и далее число 1 означает, что рисунок относится к первой схеме с одновременным введением лекарственных средств, а число 2 относится ко второй схеме, в которой ХТ предшествует ААТ). Глубина проникновения глюкозы в опухоль увеличивается в результате гибели пролиферирующих клеток, которые являются ее основными потребителями. Это приводит к активному переходу покоящихся клеток в пролиферативное состояние, в котором они также погибают под действием химиотерапевтического препарата. Инъекция бевацизумаба (см. рисунок 2.2(61)) приводит к быстрому устраниению практически всего свободного VEGF из ткани уже в первый день ААТ, что приводит к прекращению ангиогенеза и последующей нормализации капилляров, описанной переходом из AC в NC .

Только часть клеток опухоли погибает из-за первой инъекции цисплатина, в то время как остальные остаются в глубине опухолевой массы, куда не проникает достаточное количество цисплатина. Последующие инъекции цисплатина, приводят к гибели все более и более глубоко расположенных клеток. Однако в случае одновременного проведения ААТ (схема 1) приток цисплатина уменьшается из-за нормализации структуры капилляров, за которой следует нормализация плотности микроциркуляторной сети. Это снижает эффективность действия цисплатина по сравнению с текущей моно-ХТ (схема 2). С другой стороны, нормализация микроциркуляторной сети также приводит к снижению притока глюкозы в опухоль, что и является основной целью при назначении ААТ. Поэтому опухоль, которая подвергается лечению по схеме 2, получает больше глюкозы, что позволяет ей частично восстанавливаться между инъекциями – в большей степени, чем это делает опухоль в схеме 1. Однако этот факт также усиливает преимущество схемы 2 – поскольку цисплатин устраняет только пролиферирующие

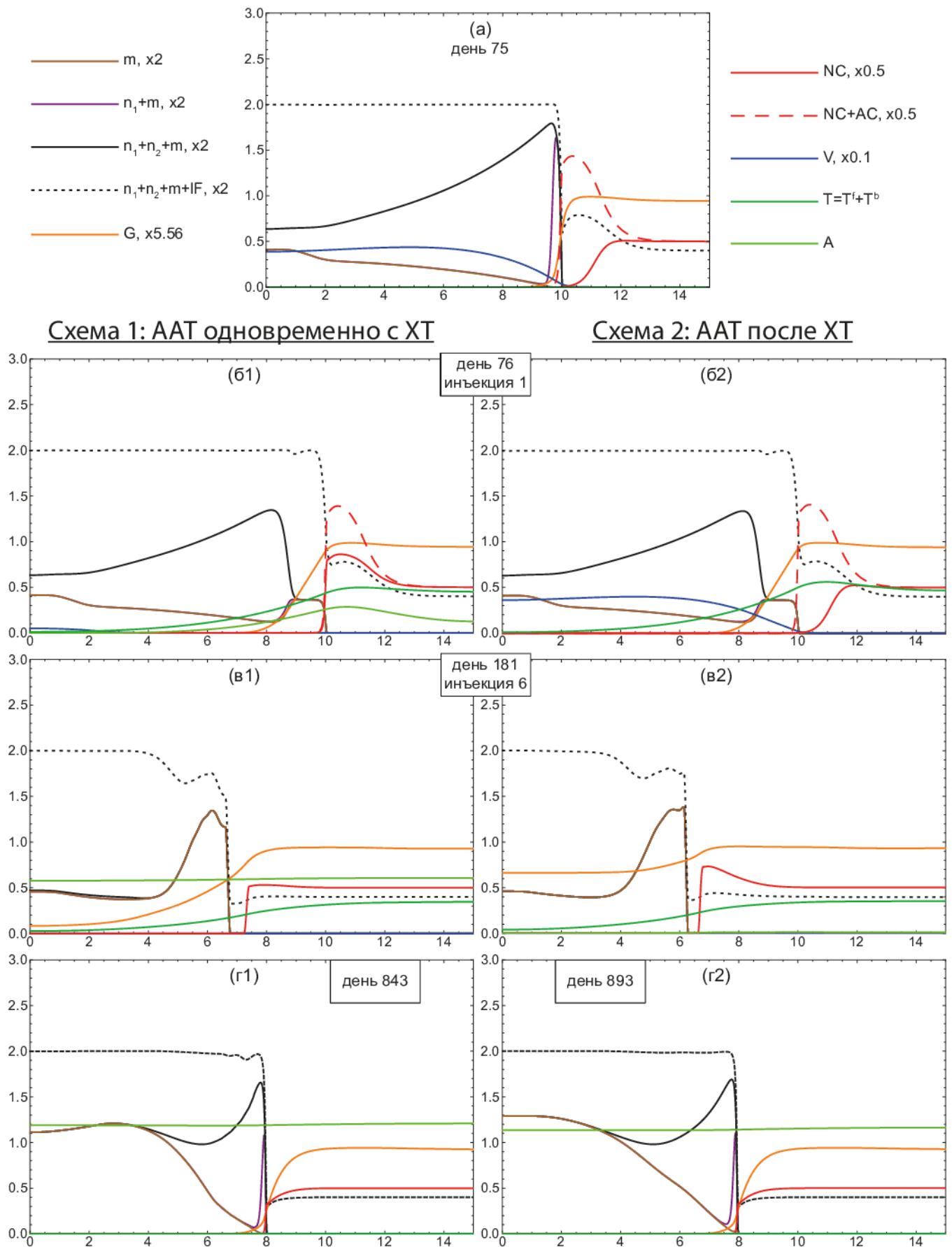


Рис. 2.2: Распределения плотностей пролиферирующих и покоящихся опухолевых клеток n_1 и n_2 , долей клеточных остатков и интерстициальной жидкости m и IF , концентрации глюкозы G , плотности поверхности нормальной и ангиогенной микроциркуляторной сети NC и AC , концентраций ВЕГФ V , цисплатина T и бевацизумаба A при базовом наборе параметров: (а) за день перед началом терапии; (б1)-(в2) в дни инъекций препаратов; (г1)-(г2) после окончания химиотерапии.

клетки, большее их количество, образовавшееся как следствие усиленного притока глюкозы, способствует увеличенной эффективности следующей инъекции цисплатина. Некоторое количество живых клеток в центре опухоли различимы на рисунке 2.2(в1), но не на рисунке 2.2(в2), соответствующим дню последней инъекции цисплатина, что подтверждает повышенную эффективность схемы 2 с точки зрения убийства опухолевых клеток.

Характерной особенностью ААТ является то, что ее использование приводит к облегчению перитуморального отека. Как показано на рисунках 2.2(а), (в1), относящихся к схеме 1, модель воспроизводит этот эффект. Нормализация структуры и плотности капилляров приводит к уменьшению притока ИЖ из них в ткань и последующему снижению уровня ИЖ вблизи опухоли, при этом отток ИЖ остается практически неизменным (он даже незначительно увеличивается, поскольку он зависит от фракции нормальных клеток, которая увеличивается с уменьшением фракции ИЖ). Таким образом, поскольку переменные в перитуморальной области возвращаются к значениям, соответствующим нормальной ткани, уровень ИЖ также возвращается к равновесному для нормальной ткани значению. Это приводит к увеличению оттока ИЖ изнутри опухоли, скорость которого зависит от разницы концентраций ИЖ внутри и снаружи опухоли, что обеспечивает уменьшение объема опухоли. Однако, как видно из рисунка 2.2(в2), симулируемая ХТ оказывается достаточно эффективной, для того чтобы устраниТЬ достаточное количество опухолевых клеток и в итоге значительно снизить уровень VEGF, производимого ими, так что в конечном итоге эта терапия в отсутствие ААТ также приводит к прекращению ангиогенеза, нормализации микроциркуляторной сети и, в конечном итоге, к исчезновению перитуморального отека и поджатию опухоли. Эти процессы занимают больше времени для ХТ, чем для ААТ, однако, как видно из сравнения радиусов опухолей на рисунках 2.2(в1), (в2), в случае моно-ХТ объем опухоли уменьшается быстрее, что говорит о большей эффективности этой схемы с точки зрения неоадьюванантной терапии.

Абсолютно успешная терапия – это терапия, которая ведет к устраниению всех опухолевых клеток. Однако, если некоторое количество живых опухолевых клеток остается глубоко внутри некротической массы – а в математической модели, описываемой дифференциальными уравнениями, всегда будет оставаться небольшое, но ненулевое значение плотности опухолевых клеток, если только они не будут искусственно обнулены – эти клетки обеспечивают медленный рецидив опухоли. Скорость рецидива зависит от количества глюкозы, потребляемого пролиферирующими клетками. В связи с этим очевидно, что непрекращающееся введение антиангиогенного препарата после окончания ХТ, что является стандартной клинической практикой, сдерживает скорость рецидива опухолей. Поскольку в симуляции, относящейся к схеме 2, после ХТ внутри опухоли остается меньше клеток, и они расположены глубже, чем в случае схемы 1, для восстановления опухоли в этом случае требуется больше времени. Как видно из рисунков 2.2(г1), (г2), на которых обе опухоли выросли до одинакового радиуса 8 мм, схема 2 обеспечивает дополнительную задержку в 50 дней в рецидиве опухоли по сравнению со схемой 1. Таким образом, предлагаемая схема последовательного проведения ХТ и ААТ оказывается

более эффективной не только с точки зрения количества погибших клеток и степени поджатия опухоли, что важно для неоадьювантной терапии, но и с точки зрения времени опухолевого рецидива, что существенно для паллиативной терапии.

Было проверено, что основной качественный результат сохраняется при широкой вариации параметров модели в физиологически обоснованных пределах. На рисунках 2.3 и 2.4 представлены зависимости радиуса опухоли и числа ее клеток от времени при вариации значений двух параметров, связанным с цисплатином: чувствительности опухолевых клеток к цисплатину k_T , значение которой на практике сильно зависит от свойств опухоли; и скорости неспецифического связывания цисплатина с тканевыми элементами d_T , значение которой пациент-специфично (цисплатин активно связывается с коллагеном, поэтому его концентрация в ткани в значительной степени влияет на значение последнего параметра). Относительный выигрыш в эффективности при использовании схемы с последовательным проведением терапий вместо их одновременного использования зависит от конкретных значений варьируемых параметров, но предложенная схема остается не менее эффективной при любой их комбинации как для неоадьювантной, так и для паллиативной терапии. Единственным исключением является преимущество клинической схемы в долгосрочной паллиативной терапии при высоких значениях k_T и низких значениях d_T , которой соответствуют рисунки 2.3 ж) и 2.4 ж). Однако в этом случае рассматривается очень сильная ХТ, при которой фактически все опухолевые клетки погибают за время первых инъекций, что говорит о том, что такая терапия вряд ли нуждается в оптимизации, а возникающий рецидив имеет смысл исключительно с математической точки зрения. Особенный интерес представляют тот факт, что в некоторой области параметров модели предложенная схема позволяет виртуально вылечить пациента, в то время как использование клинической схемы приводит к возникновению опухолевого рецидива после курса ХТ. Кроме того, в случаях, когда использование обеих схем ведет к выздоровлению пациента, повышенная эффективность предложенной схемы позволяет снизить количество вводимого в организм препарата, что на практике означает сохранение эффективности терапии при уменьшении побочных эффектов. Более подробно вариация по параметрам модели будет освещена в главе монографии, подготавливаемой исполнителями данного проекта и которая в данный момент находится на стадии рецензирования. Также во время работы над данной задачей было опубликовано две статьи [9, 10], использующие несколько измененные модели и затрагивающие различные аспекты описанных в данной главе результатов.

2.4 Обсуждение

В рамках этого исследования была разработана и исследована пространственно распределенная математическая модель роста опухоли и комбинированной химиотерапии (ХТ) и антиангиогенной терапии (ААТ). В модель включено описание динамики интерстициальной жидкости, которое позволяет успешно воспроизвести ключевые явления, сопровождающие опухолевый рост и ААТ: образование опухоль-ассоциированного отека, его облегчение во время ААТ и сильной ХТ, а также уменьшение

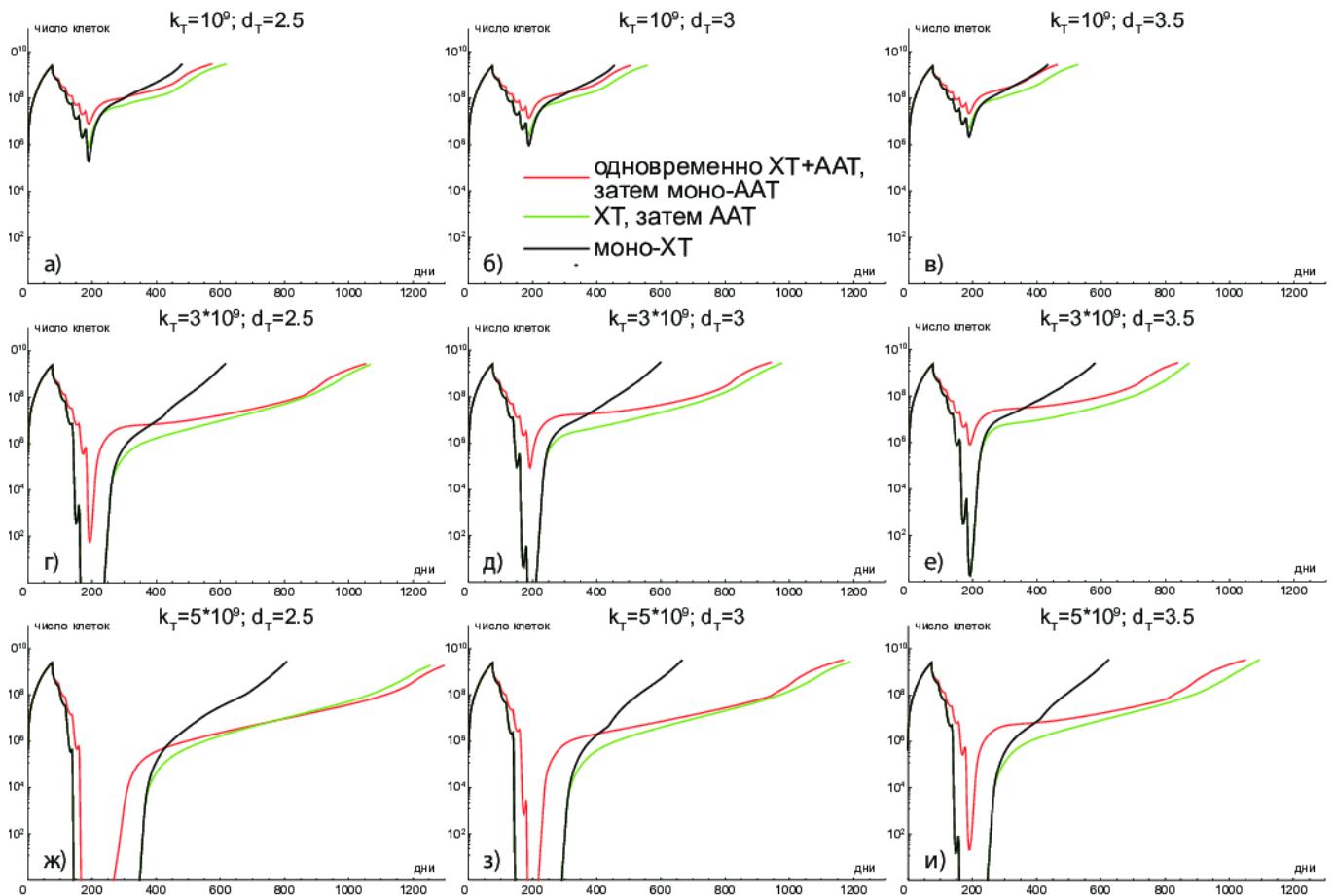


Рис. 2.3: Зависимость числа опухолевых клеток от времени при различных параметрах их чувствительности к цисплатину k_T и неспецифическому связыванию цисплатина с тканевыми элементами d_T при указанных типах лечения.

размеров опухоли при терапии. Было предложено, что проведение ААТ после ХТ может приводить к повышению общей эффективности противоопухолевой терапии, как для неоадьювантного (предоперационного), так и для паллиативного режима, по сравнению с широко применяемой в клинике схемой одновременного введения препаратов.

Полученные результаты требуют экспериментальной верификации. При этом, несмотря на то, что в данной работе моделируется динамика двух определенных лекарств, бевацизумаба и цисплатина, результаты – ввиду их качественного характера – могут быть спроектированы и на другие лекарственные агенты. Однако необходимо учитывать, что некоторые индивидуальные свойства конкретных препаратов могут исказить результат. Например, в экспериментах на мышиных моделях опухолей по комбинированному использованию циклофосфамида и бевацизумаба, было показано, что наилучший противоопухолевый эффект был достигнут, когда циклофосфамид был введен через два дня после бевацизумаба [11]. Однако известно, что действие циклофосфамида опосредовано через его токсичные метаболиты, производство которых нарушается в активно пролиферирующих тканях [12]. Следовательно, замедление скорости пролиферации опухолевой ткани во время ААТ приводит к повышению эффективности циклофосфамида и может быть главной причиной наблюдаемых экспериментальных

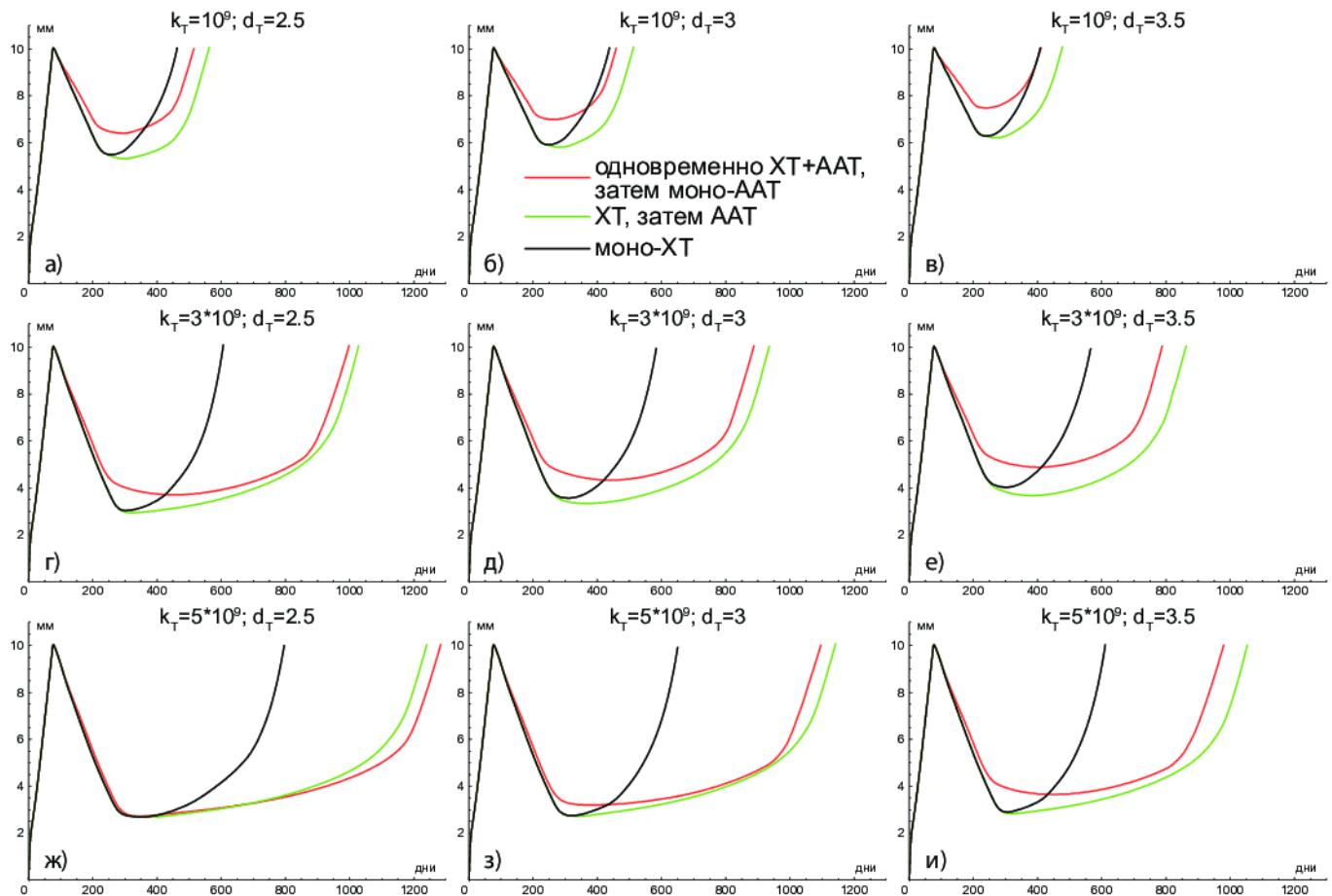


Рис. 2.4: Зависимость радиуса опухоли от времени при различных параметрах чувствительности опухолевых клеток к цисплатину k_T и неспецифическому связыванию цисплатина с тканевыми элементами d_T при указанных типах лечения.

результатов. Тем не менее, для большинства фазоспецифичных цитотоксических противоопухолевых препаратов, подобных цисплатину (карбоплатин, паклитаксел, топотекан и т.д.) рассматриваемая модель является адекватной. Таким образом, предлагаемая новая схема комбинированного управления ХТ и ААТ интересна не только с теоретической точки зрения, но и перспективна для клинических исследований.

Одним из модельных предположений является пренебрежение конвективной частью транскапиллярного транспорта веществ. При этом известно, что, поскольку действие антиангиогенных препаратов приводит к снижению интерстициального давления, ААТ может временно увеличить скорость транваскулярной конвекции веществ, которая сама по себе способствует притоку химиотерапевтического агента в опухоль. Однако, такое возможное улучшение носит только временный характер, поскольку быстрое снижение проницаемости капилляров в отсутствие свободного VEGF приведет к дальнейшему уменьшению притока лекарственного средства – как диффузного, так и конвективного. Таким образом, этот эффект – в случаях, когда он проявляется – может усилить приток химиотерапевтического препарата в опухоль только во время его первой инъекции, в то время как при остальных инъекциях нормализация структуры капилляров и плотности капиллярной сети уменьшает приток препарата в

опухоль. Следует отметить, что в соответствующих экспериментальных исследованиях, несмотря на это, часто производится только по одной инъекции антиангиогенных и химиотерапевтических препаратов (см., например, [13]), и полученные в таких исследованиях результаты никак нельзя интерполировать на целый курс комбинированной терапии. Более того, как показано в данной работе, при достаточно сильной ХТ нормализация микроциркуляторной сети также имеет место. Это происходит потому, что уровень VEGF резко падает при сильном уменьшении количества опухолевых клеток, поэтому падение интерстициального давления также будет происходить в этом случае, как и при ААТ, хоть и будет более медленным, что также должно влиять на приток химиотерапевтического агента аналогичным образом. Тем не менее, следует изучить этот эффект с помощью математического моделирования отдельно и идентифицировать диапазон параметров, в котором он может повлиять на полученный результат. Чтобы описать вышеупомянутый эффект, можно было бы явным образом ввести в модель интерстициальное давление, которое будет определять его потоки в ткани по закону Дарси. Однако при таком подходе важным персонализированным параметром модели будет значение динамической вязкости, которое зависит не только от плотности злокачественных и нормальных клеток, но и от состава внеклеточного матрикса. Кроме того, как уже отмечалось, состав внеклеточного матрикса определяет степень неспецифического связывания противоопухолевых препаратов с низкой молекулярной массой, что снижает их эффективность. В связи с этим для того чтобы развить используемую модель, разработав более подробное и физиологически обоснованное описание динамики интерстициальной жидкости с учетом интерстициального давления, необходимо более детально учесть роль внеклеточного матрикса. Это потребует дополнительных исследований, как теоретических, так и экспериментальных.

Литература

- [1] Genentech Inc. Highlights of Prescribing Information. — 2017. — URL: https://www.gene.com/download/pdf/avastin_prescribing.pdf (online; accessed: 2018-08-23).
- [2] Payne S., Miles D. Mechanisms of anticancer drugs // *Scott-Brown's Otorhinolaryngology: Head and Neck Surgery 7Ed: 3 volume set.* — 2008. — P. 134.
- [3] Ma J., Pulfer S. et al. Pharmacodynamic-mediated reduction of temozolomide tumor concentrations by the angiogenesis inhibitor TNP-470 // *Cancer research.* — 2001. — Vol. 61, no. 14. — Pp. 5491–5498.
- [4] Claes A., Wesseling P. et al. Antiangiogenic compounds interfere with chemotherapy of brain tumors due to vessel normalization // *Molecular cancer therapeutics.* — 2008. — Vol. 7, no. 1. — Pp. 71–78.
- [5] Benzekry S., Chapuisat G. et al. A new mathematical model for optimizing the combination between antiangiogenic and cytotoxic drugs in oncology // *Comptes Rendus Mathematique.* — 2012. — Vol. 350, no. 1-2. — Pp. 23–28.
- [6] Grossman R., Brastianos H. et al. Combination of anti-VEGF therapy and temozolomide in two experimental human glioma models // *Journal of neuro-oncology.* — 2014. — Vol. 116, no. 1. — Pp. 59–65.
- [7] Lu S., Ahn D. et al. Diffusion-tensor MR imaging of intracranial neoplasia and associated peritumoral edema: introduction of the tumor infiltration index // *Radiology.* — 2004. — Vol. 232, no. 1. — Pp. 221–228.
- [8] Rock J., Scarpace L. et al. Associations among magnetic resonance spectroscopy, apparent diffusion coefficients, and image-guided histopathology with special attention to radiation necrosis // *Neurosurgery.* — 2004. — Vol. 54, no. 5. — Pp. 1111–1119.
- [9] Kuznetsov M.B., Kolobov A.V. Optimization of Combined Antitumor Chemotherapy with Bevacizumab by Means of Mathematical Modeling // *Trends in Biomathematics: Modeling, Optimization and Computational Problems.* — Springer, 2018. — Pp. 347–363.
- [10] Kuznetsov M.B., Kolobov A.V. Mathematical modelling of chemotherapy combined with bevacizumab // *Russian Journal of Numerical Analysis and Mathematical Modelling.* — 2017. — Vol. 32, no. 5. — Pp. 293–304.

- [11] Segers J., Di Fazio V. et al. Potentiation of cyclophosphamide chemotherapy using the anti-angiogenic drug thalidomide: importance of optimal scheduling to exploit the ‘normalization’ window of the tumor vasculature // *Cancer letters.* — 2006. — Vol. 244, no. 1. — Pp. 129–135.
- [12] Hall A.G., Tilby M.J. Mechanisms of action of, and modes of resistance to, alkylating agents used in the treatment of haematological malignancies // *Blood reviews.* — 1992. — Vol. 6, no. 3. — Pp. 163–173.
- [13] Dickson P., Hamner J. et al. Bevacizumab-induced transient remodeling of the vasculature in neuroblastoma xenografts results in improved delivery and efficacy of systemically administered chemotherapy // *Clinical cancer research.* — 2007. — Vol. 13, no. 13. — Pp. 3942–3950.

3. Исследование влияния антиангиогенной терапии на перфузию злокачественной опухоли

3.1 Введение

Как обсуждалось в разделе 1, использование антиангиогенных агентов зачастую приводит к изменению опухолевого кровотока, причем как к его повышению, так и к его понижению в различных случаях. Это неудивительно, так как антиангиогенная терапия (ААТ) приводит в действие множество физиологических процессов, каждый из которых сам по себе оказывает различное влияние на реологическое сопротивление микроциркуляторной сети (не оказывая при этом влияние на кровяное давление). Некоторые из процессов снижают сопротивление микрососудов, наиболее важным из которых, по-видимому, является снижение интерстициального давления, которое, как правило, повышенено в опухолях из-за увеличенной проницаемости сосудов для плазмы крови и из-за деградированной лимфатической системы [1]. Напротив, уменьшение диаметров капилляров, вызванное нормализацией их структуры, ведет к увеличению их сопротивления, а последующая деградация капилляров приводит к увеличению общего реологического сопротивления микроциркуляторной сети.

Случаи увеличения опухолевого кровотока при ААТ представляют значительный клинический интерес, так как при этом увеличивается и приток кислорода к опухоли, что в данное время считается основной причиной явления временного облегчения внутриопухолевой гипоксии, позволяющей повысить эффективность последующего облучения опухоли. Прямые оценки изменения кровотока в результате ААТ невозможны, и для этой цели используются различные опосредованные методы, при этом максимальное относительное увеличение перфузии оценивается не более, чем в полтора раза [2, 3]. В данной работе мы оцениваем с теоретической точки зрения, каких значений может достигать относительное увеличение опухолевого кровотока при ААТ. Для этого мы используем математическую модель микроциркуляторной сети, имеющую схожие с реальной сетью топологию, геометрические и функциональные характеристики. Далее следует ее краткое описание, более подробно аспекты модели будут освещены в отдельной главе монографии, подготавливаемой исполнителями данного проекта.

3.2 Модель

3.2.1 Генерация микроциркуляторной сети

Современные методы с использованием микрокомпьютерной томографии (МКТ) позволяют восстанавливать структуру объектов с характерным размером порядка 0.1–1 микрон [4]. Этого разрешения достаточно для изучения морфологии капиллярного русла, в том числе при опухолевом ангиогенезе. Подобные исследования микроциркуляторного русла в окрестности опухоли на сегодняшний день являются единичными, в связи с чем при выполнении проекта было предложено разработать алгоритм моделирования физиологически корректной структуры капиллярной сети. Одним из главных требований к генерируемой сети является равномерное распределение капилляров в трехмерном пространстве, которые обеспечивают снабжение ткани ключевыми метаболитами, такими, как кислород и глюкоза. Приток питательных веществ из более крупных сосудов с более толстой стенкой пренебрежимо мал, тем не менее при генерации микрососудистой сети необходимо также сгенерировать микрососуды, подводящие кровь к капиллярам. Оценка различных физиологических параметров показала, что для создания адекватной модели микрососудистой сети и для решения задачи изменения кровотока при ААТ в объеме нескольких кубических сантиметров необходимо учесть артериолы и венулы с диаметрами до 100 микрон. Более крупные сосуды также могут проходить через моделируемый участок ткани, но, поскольку влияние на капиллярный кровоток в данной области они не оказывают, в модели они не учитываются.

Используемый алгоритм генерации микроциркуляторной сети состоит из двух этапов. На первом этапе генерируются древовидные структуры артериол и венул. Для этого трехмерное пространство модели делится на равные кубические ячейки, в каждой из которых в соответствии со случайным равномерным распределением по координатам размещаются два узла нулевого уровня и один узел первого уровня, который соединяется ребрами нулевого уровня с обоими узлами нулевого уровня. Затем множество ячеек разбивается на пары соседних ячеек, и с двумя узлами первого уровня каждой пары соединяется новый узел второго уровня, расположенный вне ячеек, как показано на рисунке 3.1. Процесс повторяется итеративно, пока на новом уровне не останется только один узел (в случае нечетного количества ячеек один из новых узлов соединяется только с одним узлом предыдущего уровня). При этом пространственное положение узлов выше первого уровня не играет роли.

На втором этапе к каждому узлу нулевого уровня и на ребра нулевого уровня артериального и венульного деревьев присоединяются капиллярные деревья. Положение капилляров в пространстве подбирается итеративно таким образом, чтобы: 1) минимизировать отклонения расстояний между ближайшими начальными узлами капиллярных деревьев, которые при этом должны лежать в диапазоне 50–100 мкм; 2) минимизировать отклонения расстояний между серединами ближайших капилляров; 3) длины и диаметры всех микрососудов соответствовали распределениям, полученным в экспериментальной работе по реконструкции микроциркуляторной сети рака груди [4]. Сравнение распределений

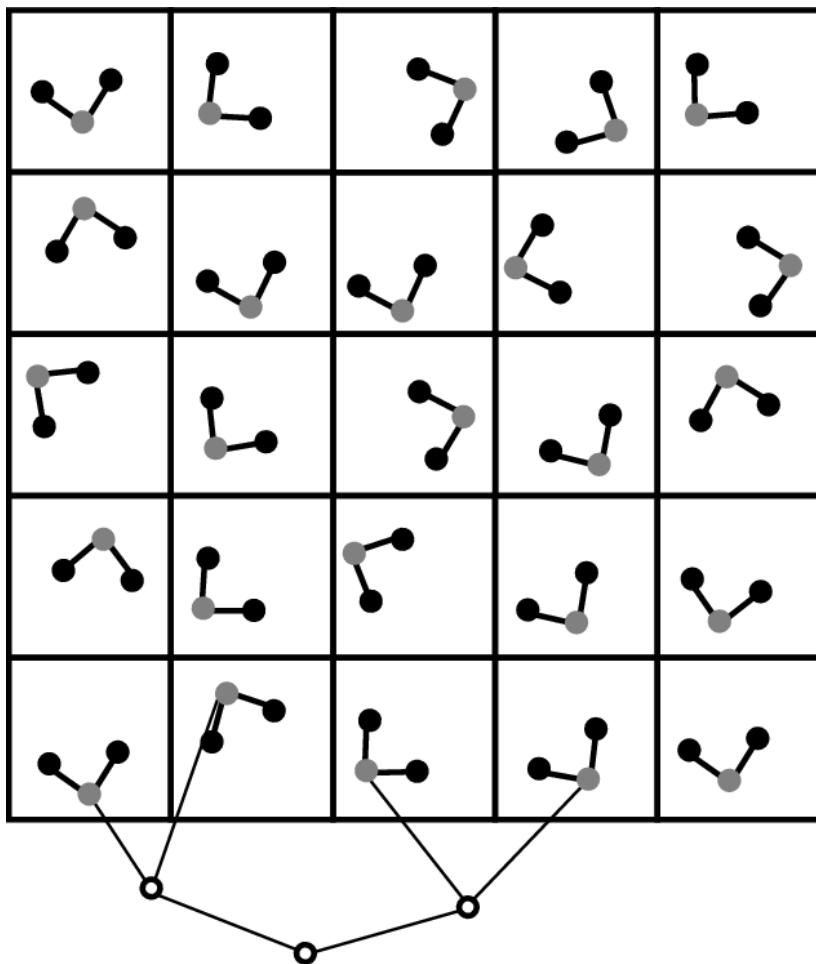


Рис. 3.1: Иллюстрация первого этапа алгоритма генерации микроциркуляторной сети. Чёрные точки – узлы нулевого уровня, серые точки – узлы первого уровня, белые точки – узлы второго уровня.

длин микрососудов в модели с экспериментальными данными показано на рисунке 3.2. При этом свободные ребра каждого артериольного капиллярного дерева отождествляются со свободными ребрами венульных капиллярных деревьев. Заданное в качестве параметра генерации сети общее число капилляров определяет глубину капиллярных деревьев.

3.2.2 Исследование статистических свойств алгоритма генерации микроциркуляторной сети

Алгоритм генерации микроциркуляторной сети основан на использовании случайных величин и при каждой его реализации формируется новая сеть. Для использования такого алгоритма в исследовательских целях необходимо изучить статистические свойства структур сгенерированных сетей, в первую очередь – равномерность распределения капилляров по пространству, определяющую равномерность снабжения ткани питательными веществами. Поскольку доставка глюкозы и большинства других питательных веществ пропорциональна площади поверхности капилляров, ее плотность была выбрана в качестве основного изучаемого параметра.

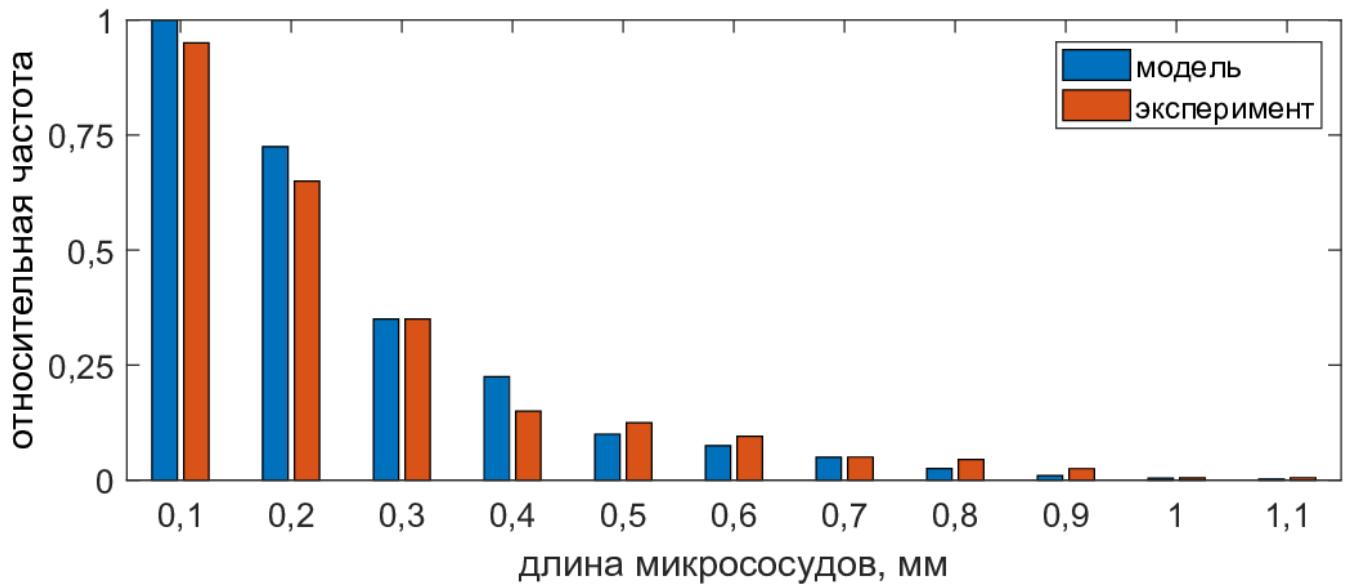


Рис. 3.2: Сравнение распределений длин микрососудов, полученных в модели, с экспериментальными данными.

Для исследования статистических свойств рассматриваемого алгоритма в шаровой области с диаметром 1 см были сгенерированы микроциркуляторные сети, содержащие $M = 5 \cdot 10^4, 10^5$ и $2 \cdot 10^5$ капилляров – по $L = 50$ сетей для каждого размера. Такая плотность микрососудов по порядку величины соответствует раку груди человека [4]. Область моделирования разбивалась на $N = 25$ концентрических шаровых слоев. Для анализа использовались следующие величины:

- среднее от относительного среднеквадратического отклонения средней плотности площади поверхности сосудов в N слоях от ее среднего значения по слоям:

$$\Delta_1 \rho = \frac{1}{L} \sum_{j=1}^L \frac{1}{\bar{\rho}^j} \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^N (\rho_i^j - \bar{\rho}^j)^2}{N}},$$

где $\rho_i^j = \frac{\sum_{n=1}^{K_i^j} S_n}{V_i}$ – средняя плотность площади поверхности капилляров в i -м слое для j -й реализации, S_n – площадь поверхности n -го капилляра в слое, K_i^j – количество капилляров в i -м слое для j -й реализации, $\bar{\rho}^j = \frac{\sum_i^N \rho_i^j}{N}$ – среднее значение средних плотностей площади поверхности во всех слоях для j -й реализации;

- относительное среднеквадратическое отклонение среднего значения средних плотностей площади поверхности во всех слоях от его среднего значения по всем реализациям сетей с данным количеством капилляров:

$$\Delta_2 \rho = \frac{1}{\bar{\rho}} \sqrt{\frac{\sum_{j=1}^L (\bar{\rho}^j - \bar{\rho})^2}{L}},$$

$$\text{где } \bar{\rho} = \frac{\sum_{j=1}^L \bar{\rho}^j}{L}.$$

Результаты статистического анализа представлены в таблице 3.1. Расчеты показали, что при увеличении плотности сосудов рассматриваемые отклонения уменьшаются. Увеличение $\Delta_2 \rho$ в случае $1 \cdot 10^5$ микрососудов связано с тем, что в данном случае увеличивается количество уровней в капиллярных деревьях, что приводит к расположению элементов капиллярных деревьев за пределами ячеек, в которых они начинаются.

M	$\Delta_1 \rho, \%$	$\Delta_2 \rho, \%$
$5 \cdot 10^4$	6.7	0.23
$1 \cdot 10^5$	5.9	0.29
$2 \cdot 10^5$	4.8	0.20

ТАБЛИЦА 3.1: Результаты статистического анализа структур микроциркуляторных сетей.

В качестве критерия для отбора сгенерированных сетей для дальнейших расчетов было выбрано следующее соотношение:

$$\frac{\max_{i \in [1, N]} (\rho_i^j - \bar{\rho}^j)^2 - \min_{i \in [1, N]} (\rho_i^j - \bar{\rho}^j)^2}{\bar{s}} \leq 0.25$$

3.2.3 Расчет кровотока

Кровоток в капиллярной сети рассчитывается на основе закона Пуазейля и закона сохранения массы в узлах стыковки микрососудов. Этот метод широко используется в соответствующих работах (см., например, [4]). Для каждого ребра uv и узла u :

$$\begin{aligned} \forall uv, Q_{uv} &= \frac{8\mu l_{uv}}{\pi k_{uv} r_{uv}^4} (1 + \alpha Q_{uv}^2)^{-1} (P_v - P_u), \\ \forall u, \sum_{uv \in \mathcal{P}_u} Q_{uv} &= 0. \end{aligned}$$

Здесь Q_{uv} – объемный поток крови через сосуд; k_{uv} – варьируемый параметр для сопротивления ангиогенных капилляров; α – коэффициент, определяющий влияние потока крови на сопротивление капилляра, который мы принимаем равным 0.4; P_u, P_v – давления в узлах u и v ; r_{uv} – радиус сосуда; μ – вязкость крови; l_{uv} – длина сосуда; \mathcal{P}_u – множество ребер, один из концов которых – узел u . На входном и выходном узлах сети задаются постоянные физиологические значения давления: $P_{in} = 35$ мм рт. ст., $P_{out} = 15$ мм рт. ст.

3.2.4 Численное исследование статистических свойств модели капиллярного кровотока

Аналогично вышесказанному в параграфе 3.2.2, необходимо изучить статистические свойства кровотока в сгенерированных микроциркуляторных сетях, а именно – оценить равномерность кровотока в капиллярах в пространстве, что определяет равномерность снабжения ткани кислородом (см. параграф 1.1.2.4). При этом здесь и далее рассматривается поток только в первых капиллярах, отходящих от артериол, так как считается, что концентрация кислорода приходит в равновесие уже при движении крови по первым капиллярам, ввиду чрезвычайно большой проницаемости стенок капилляров для кислорода. В связи с этим для оценки корректности математической модели был выбран параметр плотности кровотока в первых капиллярах в перфузируемой ткани. При разделении исследуемой области моделирования на $N = 25$ концентрических шаровых слоев средняя плотность кровотока в i -м шаровом слое рассчитывалась как:

$$q_i^j = \frac{\sum_{n=1}^{K_i^j} Q_n}{V_i}.$$

Здесь V_i – объем i -го шарового слоя; Q_n – поток крови через n -й капилляр, попавший в i -й слой j -й генерации; K_i^j – количество капилляров, попавших в i -ый слой j -й генерации.

Анализ производился с помощью величины среднего по генерациям среднеквадратического отклонения средней плотности кровотока в каждом слое от среднего значения плотности кровотока во всех слоях:

$$\Delta_1 q = \frac{1}{L} \sum_{j=1}^L \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^N (q_i^j - \bar{q}^j)^2}{N}},$$

где $L = 50$ – количество сгенерированных сетей для каждого заданного количества капилляров; q_i^j – средняя плотность потока крови в i -м слое в j -й сети; \bar{q}^j – среднее значение плотности кровотока во всех слоях в j -й сети.

Также рассматривалось среднеквадратическое отклонение средней объемной плотности потока во всей области моделирования в каждой реализации от средней объемной плотности во всех реализациях с данным числом сосудов:

$$\Delta_2 q = \sqrt{\frac{\sum (\bar{q}^j - \bar{q})^2}{L}},$$

где $\bar{q} = \frac{1}{L} \sum_{j=1}^L \bar{q}^j$ – средняя плотность кровотока во всех генерациях с данным числом сосудов. Результаты анализа представлены в таблице 3.2.

M	$\Delta_1 q, \text{с}^{-1}$	$\Delta_2 q, \text{с}^{-1}$	$\bar{q}, \text{с}^{-1}$
$5 \cdot 10^4$	0.61	0.09	4.2
10^5	0.60	0.15	4.9
$2 \cdot 10^5$	0.54	0.35	5.3

ТАБЛИЦА 3.2: Результаты статистического анализа кровотока в первых капиллярах сгенерированных микроциркуляторных сетей.

3.3 Результаты

Как обсуждалось в разделе 1, чрезмерное производство опухолью проангиогенных факторов приводит к образованию новых капилляров с измененными свойствами – в том числе обладающих большей проницаемостью, что приводит к увеличенному притоку из них плазмы крови в ткань и локальному повышению интерстициального давления (ИД); а также имеющих недостаток поддерживающих клеток, перицитов, что снижает их эластичность, в результате чего при повышенном ИД уменьшается их просвет, и возрастает сопротивление. Также под воздействием проангиогенных факторов аналогичным образом меняются свойства и у предсуществующих капилляров. В нашей модели мы учитывали ангиогенные свойства капилляров феноменологическим способом, а именно – приравнивая всем капиллярам, расположенным в центральной части опухоли определенного радиуса, значение параметра k_{uv} , в норме равное единице, к варьируемому значению $k_{AC} > 1$. Выбор центральных капилляров диктуется тем, что как правило именно в центре солидных опухолей клетки первыми начинают испытывать метаболический стресс и производить ангиогенные факторы, кроме того, ИД имеет максимальные значения в центре опухоли. Параметр k_{AC} для простоты в каждом случае имеет одинаковое значение для всех капилляров с ангиогенными свойствами, что оправдывается тем фактом, что обычно градиент давления в центре опухоли мал, и резко спадает к ее границе [5]. При этом мы не учитываем изменения в сопротивлениях артериол и венул, так как известно, что в ответ на изменение трансмурального давления (т.е., разности давлений между внутренней и наружной стенками сосуда) они способны активно менять величину своего просвета благодаря наличию в их стенках гладкомышечного слоя, стремясь поддержать постоянство кровотока в капиллярной сети для удовлетворения метаболических потребностей ткани. Этот феномен достаточно хорошо изучен и носит название ауторегуляции кровотока [6]. Разумеется, достаточно сильное повышение ИД приведет к сжатию этих крупных микрососудов, но этого не происходит при типичных значениях ИД в опухолях, которое не поднимается выше, чем среднее давление в капиллярах [7]. Более того, такое давление не приводит к схлопыванию капилляров, не говоря о более крупных сосудах, что может происходить внутри опухоли по другой причине – из-за давления, вызванного пролиферацией клеток [8].

Графики на рисунке 3.3 демонстрируют значения средней объемной плотности потока крови в области моделирования в зависимости от количества капилляров в сети и доли ангиогенных капилляров при двух значениях отношения сопротивлений ангиогенных капилляров к сопротивлению нормальных k_{AC} . Выбор максимального значения $k_{AC} = 10$ связан с результатами работы [1], в которой с

помощью математического моделирования было показано, что сопротивление единичного капилляра может вырастать почти на порядок из-за повышения ИД до среднего значения гидростатического давления в капилляре (по сравнению с его сопротивлением при нормальном ИД). Каждое значение на графиках является усреднением значений, полученных при рассмотрении десяти различных генераций микроциркуляторной сети, при этом для одинаковых k_{AC} и одинаковом количестве капилляров использовались одни и те же сети. Таким образом, движение вверх по рисунку символизирует постепенную нормализацию микроциркуляторной сети и облегчение опухолевого отека. Результаты показывают, что при $k_{AC} = 1,5$ эти процессы лишь незначительно увеличивают поток крови внутри опухоли, при $k_{AC} = 5$ в среднем поток крови увеличивается в 1.2 раз, а при $k_{AC} = 10$ – в 1.8 раз, что хорошо согласуется с экспериментальными оценками.

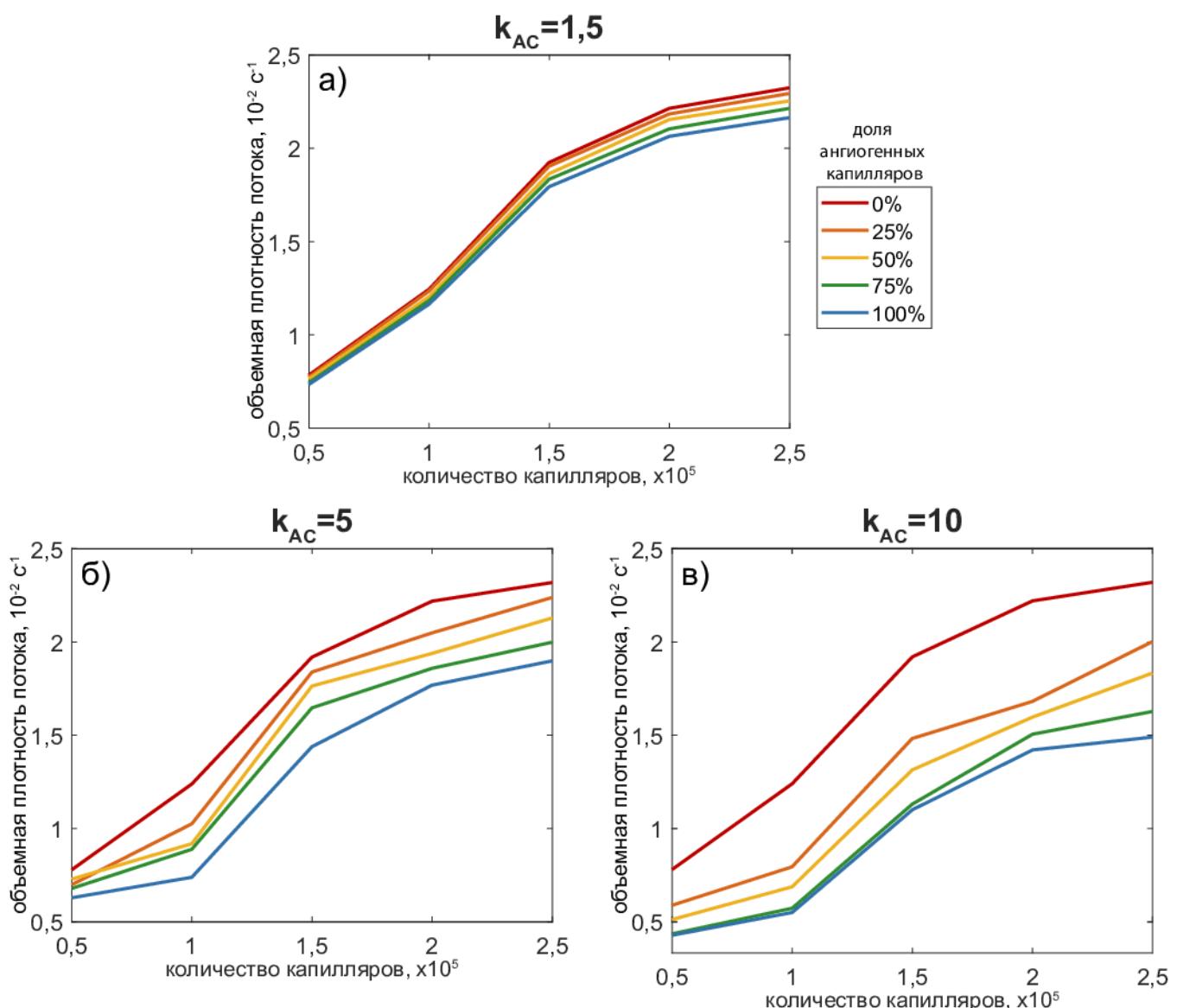


Рис. 3.3: Зависимость объемной плотности потока через микроциркуляторную сеть от количества капилляров в сети, доли ангиогенных капилляров и отношения сопротивлений ангиогенных капилляров к сопротивлению нормальных k_{AC} .

Разумеется, опухолевая ангиогенная капиллярная сеть отличается от моделируемой тем, что не представляет собой древовидную структуру, так как прорастающие ангиогенные капилляры соединяются друг с другом и с имеющимися капиллярами хаотично. Тем не менее, предварительные оценки показывают, что отклонения от древовидной структуры (добавления капилляров-«перемычек») не влияют на полученный результат, и нами планируется дальнейшее исследование в этом направлении.

3.4 Обсуждение

В данной работе с помощью микроциркуляторной модели гемодинамики была получена оценка того, что процесс нормализации структуры антиангиогенных сосудов и сопутствующее уменьшение опухоль-ассоциированного отека в результате действия антиангиогенных препаратов должен в среднем приводить к чуть менее, чем двукратному локальному увеличению опухолевой перфузии при стандартных наблюдаемых величинах опухолевого интерстициального давления перед терапевтическим воздействием. Данный результат хорошо согласуется с экспериментальными данными [2, 3].

Стоит особо отметить, что при этом экспериментальные измерения, выполненные совместно с измерениями опухолевой перфузии в работе [3], свидетельствуют об одновременном почти четырехкратном увеличении давления кислорода в опухоли (что согласуется с соответствующими измерениями в других экспериментальных работах). Этот факт наводит на сомнения в том, что увеличение опухолевого кровотока является основной причиной временного облегчения опухолевой гипоксии. В разделе 1 мы выдвинули гипотезу о том, что это явление может также являться результатом вызванных терапией изменений в опухолевом метаболизме и в скоростях притока ключевых питательных веществ в ткань. Таким образом, результаты данного исследования свидетельствуют в пользу нашей гипотезы. Более подробно результаты данной работы будут описаны в монографии, подготавливаемой исполнителями данного проекта, где также будут приведены статистические свойства сгенерированных сетей и описаны используемые численные методы.

Литература

- [1] Milosevic M., Fyles A., Hill R. The relationship between elevated interstitial fluid pressure and blood flow in tumors: a bioengineering analysis // *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics.* — 1999. — Vol. 43, no. 5. — Pp. 1111–1123.
- [2] Wildiers H., Guetens G. et al. Effect of antivascular endothelial growth factor treatment on the intratumoral uptake of CPT-11 // *British journal of cancer.* — 2003. — Vol. 88, no. 12. — P. 1979.
- [3] Ansiaux R., Baudelet C. et al. Thalidomide radiosensitizes tumors through early changes in the tumor microenvironment // *Clinical Cancer Research.* — 2005. — Vol. 11, no. 2. — Pp. 743–750.
- [4] Stamatelos S., Kim E. et al. A bioimage informatics based reconstruction of breast tumor microvasculature with computational blood flow predictions // *Microvascular research.* — 2014. — Vol. 91. — Pp. 8–21.
- [5] Baxter L., Jain R. Transport of fluid and macromolecules in tumors. I. Role of interstitial pressure and convection // *Microvascular research.* — 1989. — Vol. 37, no. 1. — Pp. 77–104.
- [6] Камкин А.Г., Каменский А.А. Фундаментальная и клиническая физиология // М.: Академия. — 2004. — Р. 405.
- [7] Less J., Posner M. et al. Interstitial hypertension in human breast and colorectal tumors // *Cancer research.* — 1992. — Vol. 52, no. 22. — Pp. 6371–6374.
- [8] Stylianopoulos T., Martin J. et al. Co-evolution of solid stress and interstitial fluid pressure in tumors during progression: Implications for vascular collapse // *Cancer research.* — 2013. — Pp. canres–4521.