

## О ВЗАИМОДЕЙСТВИИ ТЕЧЕНИЯ ЖИДКОСТИ В СИСТЕМЕ «КРОВЕНОСНЫЙ КАПИЛЛЯР – ТКАНЬ – ЛИМФАТИЧЕСКИЙ КАПИЛЛЯР»

Ирина Васильевна ШВАБ<sup>1,3</sup>, Вадим Валерьевич НИМАЕВ<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup> Институт вычислительных технологий СО РАН  
630090, г. Новосибирск, просп. Академика Лаврентьева, 6

<sup>2</sup> НИИ клинической и экспериментальной лимфологии –  
филиал ФИЦ «Институт цитологии и генетики СО РАН»  
630060, г. Новосибирск, ул. Тимакова, 2

<sup>3</sup> Новосибирский государственный университет  
630090, г. Новосибирск, ул. Пирогова, 1

В статье рассматриваются вопросы взаимодействия течения жидкости в системе «кровеносный капилляр – ткань – лимфатический капилляр». Взаимовлияние компонентов, участвующих в системе, является важной основой для поддержания гомеостаза с точки зрения физиологически протекающих процессов, а изменения их структурно-функциональных свойств могут служить пусковым фактором нарушения баланса жидкости, появления и развития ряда патологических процессов, синдромов и заболеваний. В работе представлена математическая модель обменных процессов, происходящих на микроциркуляторном уровне и включающих в себя следующие взаимосвязанные процессы: течение крови в капиллярах, движение жидкости в интерстиции, обмен веществ между интерстициальной жидкостью и клетками ткани, дренаж в лимфатические капилляры. Применяется подход, позволяющий учесть взаимное влияние течения крови в кровеносном капилляре и интерстициальной жидкости в ткани. Осуществляется анализ результатов решения, исследуется влияние различных параметров микроциркуляции на интенсивность обменных процессов, выявляются наиболее значимые параметры.

**Ключевые слова:** микроциркуляция, математическое моделирование, лимфатический дренаж, интерстиций.

Известно, что значительное влияние на микроциркуляторный транспорт оказывает структура стенки артериальных, венозных и лимфатических капилляров, а также состояние интерстициального межклеточного матрикса [3]. К настоящему времени многочисленные теоретические и экспериментальные исследования привели к значительному прогрессу в понимании механизмов регулирования течения крови и молекулярного обмена в микроциркуляторном русле многих органов и тканей при физиологических условиях и различных патологических отеках (например, при диабете, гипоксии, гипертонии, серповидно-клеточной анемии, воспалении, сепсисе или раке) [6, 8]. Тем не менее среди сложных микроциркуляторных процессов осталось немало неописанных или недостаточно изученных явлений. И, кроме того, исследования с использованием методов математического моделирования и численных расчетов не только помогают более качественно интерпретировать экспериментальные

данные, но и служат основой для количественного тестирования рабочих гипотез и поводом для проведения дальнейших экспериментов.

### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В данной работе рассматривается предложенная А.Е. Krogh [7] математическая модель микроциркуляторных процессов с учетом лимфатического дренажа [4]. В модели предполагается, что все капилляры в органе одинаковы по размеру, характеристикам течения жидкости и т.д. Будем рассматривать двумерную задачу в области, состоящей из кровеносного капилляра радиуса  $R_k$  длиной  $D_k$ , окружающего капилляр интерстициального пространства  $R_{\text{инт}}$  в радиальном направлении и лимфатической системы, расположенной в этом пространстве (рис. 1).

Для численной модели в расчетной области введем цилиндрические координаты  $(r, \theta, z)$ :  $r$  – радиальная координата,  $z$  – координата вдоль

*Шваб И.В.* – к.т.н., научный сотрудник, доцент кафедры математики, e-mail: Schwab\_irina@mail.ru  
*Нимаев В.В.* – д.м.н., зав. лабораторией оперативной лимфологии и лимфодетоксикации, профессор кафедры хирургических болезней Института психологии и медицины, e-mail: nimaev@gmail.com

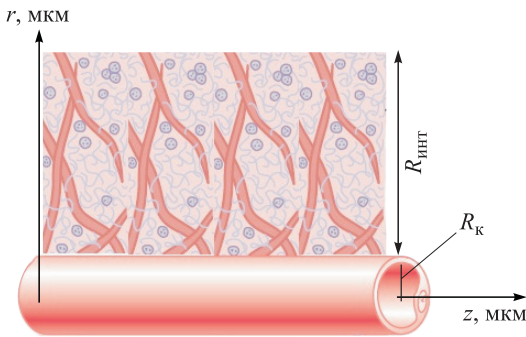


Рис. 1. Модель представительного капилляра:  $R_k$  – радиус капилляра,  $D_k$  – длина капилляра,  $R_{\text{инт}}$  – размер интерстиции

капилляра. В силу осевой симметрии задачи величины не зависят от угла поворота  $\theta$ . При этом считается, что с левой стороны от капилляра располагается артериола, питающая капилляр, и с правой – венула. Начало координат располагается в центре капилляра на его артериальном конце. Давление и скорость течения жидкости в капилляре и ткани, а также зависящие от них величины рассматриваются как функции переменных  $(r, z)$ :

$$\begin{cases} \frac{1}{r} \frac{\partial}{\partial r} \left( r \cdot k \frac{\partial v_x}{\partial r} \left| \frac{\partial v_x}{\partial r} \right|^{n-1} \right) = \frac{\partial P}{\partial z} + J_L; \\ \frac{\partial P}{\partial r} = 0 \Rightarrow P = P(z), 0 < z < D_k, 0 < r < R_k; \\ \frac{\partial v}{\partial z} + \frac{\partial v_r}{\partial r} + \frac{v_r}{r} = 0. \end{cases} \quad (1)$$

Здесь  $k = C_1 e^{C_2 H + C_4 \frac{\chi}{H^2}}$ ;  $n = 1 - C_3 H$  – параметры модели [1, 2, 6, 12]:  $H$  – показатель гематокрита, характеризующий содержание в крови форменных элементов (в норме 35–50 %),  $\chi$  – общее количество протеинов за исключением альбумина (в норме 1,5–4,0 г на 100 мл). Коэффициенты  $C_i$ ,  $i = 1, 2, 3, 4$  взяты из литературы [2, 12]:  $C_1 = 0,00797$ ,  $C_2 = 0,06080$ ,  $C_3 = 0,00499$ ,  $C_4 = 0,06080$  100 мл/г.

Граничные условия для системы (1) имеют вид

$$P(r, 0) = P_{\text{арт}}; \quad (2)$$

$$P(r, D_k) = P_{\text{вен}}; \quad (3)$$

на стенке кровеносного капилляра  $r = R_k$ :

$$v_z(R_k, z) = 0; \quad (4)$$

$$v_r = L_p ((P - \vec{P}) - P_0). \quad (5)$$

Здесь  $v_z$  – аксиальная,  $v_r$  – радиальная компоненты вектора скорости жидкости,  $\vec{v} = \vec{v}(r, z)$ ;  $\vec{P} = \vec{P}(x, r)$  – давление жидкости в порах матри-

са интерстициального пространства;  $L_p$  – гидравлическая проницаемость капиллярной стенки;  $P_0$  – результирующее онкотическое давление.

На основе данных о функционировании начальной лимфатической системы в настоящей работе объемный поток жидкости, абсорбируемый в лимфатическую систему, пропорционален изменению давления в ткани  $J_L$  [9]:

$$J_L(r, z) = C_1 (r - R_k)^{C_2} e^{C_3 (r - R_k)} P(r, z). \quad (6)$$

В математической модели учитывается, что на микроциркуляторные процессы влияют следующие параметры: размеры капилляра (радиус и длина), гидростатическое давление в кровеносном капилляре на артериальном и венозном концах, результирующее онкотическое давление, вязкость крови, гидравлическая проницаемость стенки кровеносного капилляра.

В данной системе происходят следующие процессы: течение крови в кровеносном капилляре; фильтрация и реабсорбция жидкости через стенку кровеносного капилляра в окружающую ткань и обратно; движение жидкости в ткани; дренаж жидкости из ткани в лимфатическую систему. В норме онкотическое давление в капилляре и ткани считается постоянным. Течение жидкости через стенку кровеносного капилляра описывается законом транскапиллярного обмена Старлинга. Между объемами жидкости, фильтрующейся в артериальном конце и реабсорбирующейся в венозном конце, в норме существует динамическое равновесие (фильтрационно-реабсорбционное). Жидкость попадает в межклеточное пространство посредством фильтрации и диффузии из кровеносных капилляров. Она содержит почти все те же вещества, что и плазма крови. Исключением являются белки, молекулы которых слишком велики для того, чтобы проходить через поры эндотелия капилляров, поэтому концентрация белков в интерстициальной жидкости ничтожно мала. Примерно 10 % объема жидкости, поступающего в интерстициальное пространство, остается там и затем возвращается назад в сосуды с помощью лимфатической системы. При увеличении проницаемости сосудистой (капиллярной) стенки отмечается изменение концентрации белка в интерстициальном пространстве, а следовательно, и онкотического давления в ткани. В случае накопления воды в интерстиции возникает отек, и жидкость начинает интенсивнее дренироваться в инициальные лимфатические капилляры [10].

При выводе модели предполагалось, что давление в капилляре линейно изменяется по его длине и не зависит от изменения давления интерстициальной жидкости в ткани, окружающей

Используемые параметры микроциркуляторного русла [3]

Параметр	Значение
Эффективная влажпроводимость ткани, $\text{мкм}^2/(\text{с} \times \text{мм рт. ст.})$	$1,5 \times 10^2$
Модуль упругости тканевого матрикса, $\text{мм рт. ст.}$	110
Проницаемость стенки кровеносного капилляра, $\text{мкм}/(\text{с} \times \text{мм рт. ст.})$	$3,6 \times 10^{-3}$
Пористость ткани	0,2
Радиус капилляра, $\text{мкм}$	10
Длина капилляра, $\text{мкм}$	600
Радиус интерстиционного пространства, $\text{мкм}$	200
Максимальное давление в кровеносном капилляре на артериальном конце, $\text{мм рт. ст.}$	32,5
Давление в кровеносном капилляре на венозном конце, $\text{мм рт. ст.}$	14
Онкотическое давление, $\text{мм рт. ст.}$	23

капилляр [4]. Но, как показывают экспериментальные исследования, в общем случае обменные процессы зависят друг от друга, являются нелинейными и оказывают влияние на изменение давления как в ткани, так и в самом капилляре [5, 11]. Следовательно, для адекватного моделирования микроциркуляторных процессов необходимо учитывать это взаимное влияние. Для этого в численных расчетах целесообразно построить итерационный процесс по следующему алгоритму [3]:

1. Вначале предполагаем, что давление в ткани постоянно. Далее находим распределение давления в кровеносном капилляре по длине капилляра вблизи его стенки, решая систему (1)–(5).

2. Найденное значение подставляем в граничное условие (5) в качестве функции  $P(r, z)$ . Далее решаем заново задачу течения жидкости в ткани с новыми краевыми условиями и находим новое распределение давления в ткани  $\vec{P}(r, x)$ , в том числе в зависимости от повышения сосудистой проницаемости.

3. Определяем разность между распределением давления в капилляре на шагах 1 и 2. Если максимальное значение этой разности больше некоторой заданной погрешности, полученное распределение давления в ткани выступает в качестве следующего приближения при решении задачи течения жидкости в кровеносном капилляре. Шаги 2–3 повторяются, пока не будет достигнута заданная точность решения.

Для приведенного выше алгоритма учета взаимосвязанных распределений давления в кровеносном капилляре и окружающей ткани была исследована сходимость и зависимость от выбора начального приближения для давления в ткани. Проведенные численные исследования показывают, что сходимость и окончательное распределение давления не зависят от выбора начального значения давления в ткани.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При значениях параметров, приведенных в таблице [3], распределение давления в кровеносном капилляре отличается от линейного закона крайне незначительно (рис. 2, а). При увеличении проницаемости стенки кровеносного капилляра зоны фильтрации и реабсорбции смещаются к концам капилляра, вследствие чего распределение давления вблизи стенки капилляра начинает носить нелинейный характер, как и давление в самом капилляре (рис. 2, б). При увеличении проницаемости стенки капилляра расчеты по алгоритму 1–3 показывают существенное увеличение нелинейности изменения давления как в ткани,

так и в самом капилляре. На рис. 3 приведено распределение давления  $P(r, z)$  в радиальном направлении на артериальном и венозном концах капилляра. При продвижении жидкости в радиальном направлении по мере удаления от стенки кровеносного капилляра давление на его артериальном конце постепенно уменьшается (рис. 3, а), а на венозном – увеличивается (рис. 3, б). В продольном направлении значение давления снижается от значения на артериальном конце до значения на венозном конце, что соответствует изменению давления в капилляре. Но в отличие от капилляра перепад давления в ткани не такой значительный, так как через поры в стенке капилляра проникает только часть жидкости. Объемная

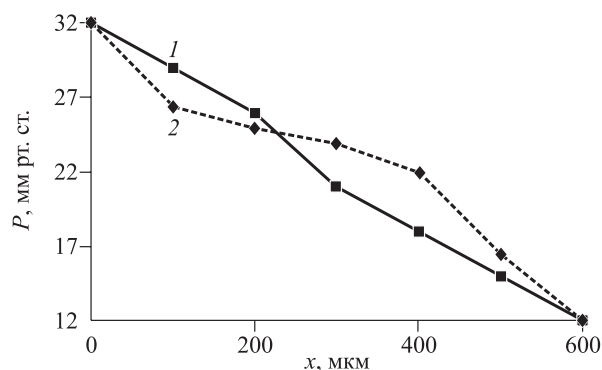
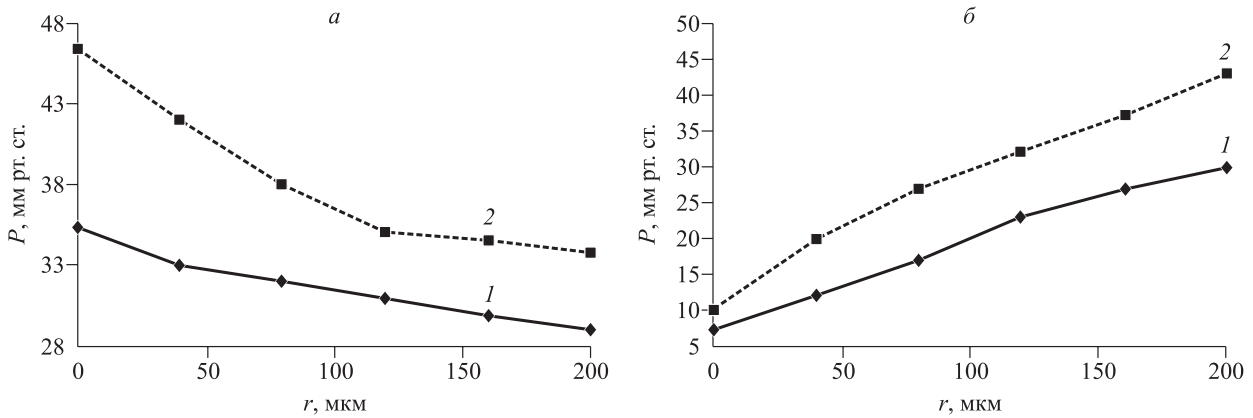


Рис. 2. Распределение давления в кровеносном капилляре при значениях параметров из таблицы (кривая 1) и при увеличенной проницаемости стенки капилляра  $L_p = 3,6 \times 10^{-2}$  (кривая 2)



**Рис. 3.** Распределение давления интерстициальной жидкости в ткани при значениях параметров из таблицы (кривая 1) и при увеличенной проницаемости стенки капилляра  $L_p = 3,6 \times 10^{-2}$  (кривая 2) на артериальном (а) и венозном (б) концах капилляра

скорость течения, характеризующая количество жидкости, фильтрующей из капилляра в ткань за единицу времени, рассчитывается по формуле [10]:

$$Q = 2\pi R_k \int_0^{D_k/2} v(y, R_k) dy.$$

На рис. 4 можно увидеть, что объемная скорость фильтрации жидкости через стенку кровеносного капилляра сначала быстро растет с увеличением радиуса интерстициального пространства, а затем практически выходит на стационарное значение. Расчеты показывают, что на повышение объемной скорости фильтрации жидкости из капилляра влияет увеличение артериального или уменьшение венозного давления, увеличение радиуса капилляра и проницаемости стенки капилляра. При этом изменение на поряд-

док проницаемости стенки сопровождается изменением на порядок объемной скорости фильтрации жидкости. К увеличению объемной скорости фильтрации жидкости приводит также расширение зоны активного лимфатического дренажа и увеличение максимального значения функции  $J_L$ .

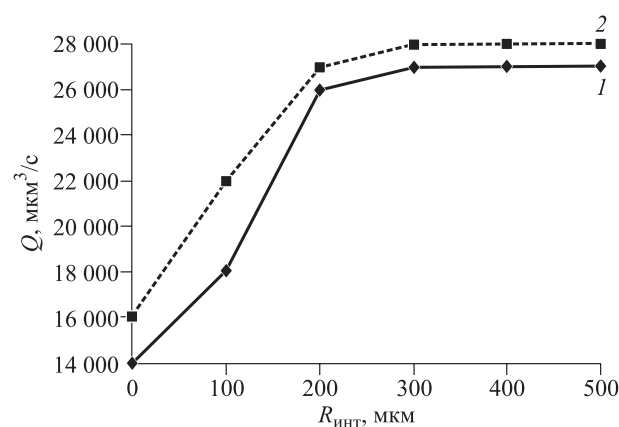
На основании полученных результатов можно сделать вывод, что диффузионные процессы являются важнейшей частью транскапиллярного обмена.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, важным усовершенствованием представленной модели является учет диффузионного механизма обмена веществ, что особенно важно при расчетах зависимости объемной скорости фильтрации от различных параметров микроциркуляции. Показано, что значительное влияние на величину объемной скорости фильтрации оказывает гидравлическая проницаемость стенки кровеносного капилляра, давление в капилляре на венозном конце и увеличение интенсивности лимфатического дренажа. Установлено, что при значительном увеличении проницаемости стенки кровеносного капилляра наблюдается значительная нелинейность давления. В этом случае наиболее целесообразным является совместное решение задач течения жидкости в кровеносном капилляре и в окружающей ткани с учетом лимфатического дренажа.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Панченков И.Я., Ярема Н.Н., Сильманович Р.Т. Лимфостимуляция. М.: Медицина, 1986.
2. Чернух А.М., Александров П.Н., Алексеев О.В. Микроциркуляция. М.: Медицина, 1975. 455 с.



**Рис. 4.** Зависимость объемной скорости фильтрации от изменения радиального размера интерстиция при значениях параметров из таблицы (кривая 1) и при увеличенной проницаемости стенки капилляра  $L_p = 6,8 \times 10^{-3}$  (кривая 2)



3. Шабрыкина Н.С. Математическое моделирование микроциркуляторных процессов: нестационарная модель // Рос. журн. биомеханики. 2006. 10. (4). 70–83.
4. Шваб И.В., Нимаев В.В. Математическая модель микроциркуляторных процессов с учетом лимфатического дренажа // Марчуковские научные чтения-2017: тр. междунар. конф., Новосибирск, 25 июня – 14 июля 2017 г. Новосибирск: Омега-принт, 2017. 990–996
5. Gashev A.A., Zawieja D.C. Hydrodynamic regulation of lymphatic transport and the impact of aging // Pathophysiology. 2010. 17. 277–287.
6. Hantos Z., Lazar Z. The flow of fluid through the wall of capillary systems studied by a mathematical model // Acta Physiol. Acad. Sci. Hung. 1970. 38. (4). 265–280.
7. Krogh A.E., Landis E.M., Turner A.H. The movement of fluid through the human capillary wall in relation to venous pressure and to the colloid osmotic pressure of the blood // J. Clin. Invest. 1932. 11. 63–95.
8. Rani H.P., Sheu T.W.H., Chang T.M., Liang P.C. Numerical investigation of non-Newtonian micro-circulatory blood flow in hepatic lobule // J. Biomechanics. 2006. 39. 551–563.
9. Shvab I.V., Nimaev V.V. Mathematical modeling of microcirculatory processes // SIBIRCON: proc. Int. conf., Novosibirsk, September 18–22. Novosibirsk, 2017. 531–533.
10. Textbook of lymphology / Eds. M. Foeldi, E. Foeldi, S. Kubik. Munchen: Urban & Fischer, 2003. 689 p.
11. Yao W., Li Y. Analytic solutions of the interstitial fluid flow models // J. Hydrodynamics. 2013. 25. (5). 683–694
12. Zweifach, B. Quantitative studies of micro-circulatory structure and function (in two parts) // Circ. Res. 1974. 34. 843–866.

## ON THE INTERACTION OF LIQUID FLOW IN THE SYSTEM «BLOOD CAPILLARY – TISSUE – LYMPHATIC CAPILLARY»

Irina Vasil'yevna SHVAB<sup>1,3</sup>, Vadim Valer'yevich NIMAEV<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup> Institute of Computational Technologies of SB RAS  
630090, Novosibirsk, Akademik Lavrentiev av., 6

<sup>2</sup> Research Institute for Clinical and Experimental Lymphology –  
Branch of the Institute of Cytology and Genetics of SB RAS  
630060, Novosibirsk, Timakov str., 2

<sup>3</sup> Novosibirsk State University  
630090, Novosibirsk, Pirogov str., 6

The article deals with the interaction of fluid flow in the «blood capillary – tissue – lymphatic capillary» system. On the one hand, the mutual influence of the components involved in the system is an important basis for maintaining homeostasis from the point of view of physiologically occurring processes, and changes in their structural and functional properties can be a triggering factor for impaired fluid balance, the appearance and development of a number of pathological processes, syndromes and diseases. The paper presents a mathematical model of metabolic processes that occur at the microcirculatory level and include the following interrelated processes: blood flow in the capillaries, fluid movement in the interstitium, metabolism between interstitial fluid and tissue cells, drainage into lymphatic capillaries. An approach is used to take into account the mutual influence of blood flow in the blood capillary and interstitial fluid in the tissue. The analysis of the solution results is carried out, the effect of various microcirculation parameters on the intensity of metabolic processes is investigated, and the most significant parameters are identified.

**Key words:** microcirculation, mathematical modeling, lymphatic drainage, interstitium.

*Shvab I.V.* – candidate of technical sciences, researcher, docent of the chair for mathematics,  
e-mail: Schwab\_irina@mail.ru

*Nimaev V.V.* – doctor of medical sciences, head of laboratory for surgical lymphology and lymphodetoxication,  
professor of the chair for surgery pathology, e-mail: nimaev@gmail.com