Морфофункциональные принципы оптимальности артериального русла функционально-различных органов человека («Реки телесные»)

4.1.1. Описание фундаментальной научной задачи, на решение которой направлено исследование.

Установить морфофункциональные принципы оптимальности организации артериальных русел (АР) функционально-различных органов (ФРО) (сердца, печени, почек, селезенки, головного мозга, скелетной мышцы) человека. В соответствии с установленными морфофункциональными принципами оптимальности определить морфометрические эталоны, которые на практике могут служить количественными критериями нормального строения АР ФРО.

4.1.2. Актуальность исследования

Сосудистые заболевания в значительной степени обусловливают смертность и инвалидизацию населения. Высокая частота встречаемости и особая тяжесть этих заболеваний требуют совершенствования знаний и разработки, новых более эффективных способов их диагностики, лечения, а также прогнозирования исходов хирургической коррекции гемодинамических расстройств. В практическом плане можно сказать следующее:

Во-первых, современные цифровые технологии прижизненной визуализации АР открывают новые возможности для диагностики. Однако отсутствие, в настоящее время, количественных критериев нормы строения АР, существенно сдерживает развитие этого актуального направления клинической медицины. При наличии количественного структурного критерия нормы, можно было бы в автоматическом режиме проводить скрининговую диагностику патологии АР ФРО.

Во-вторых, используемые в настоящее время оперативные методы коррекции АР не всегда дают желаемые результаты. Это обусловлено тем, что при изменении гемодинамического сопротивления одного участка АР неизбежно происходит перераспределение тока крови в системе в целом. Поэтому в условиях множественного поражения артерий, врач не может достаточно точно предсказать, какие изменения кровообращения произойдут при том или ином оперативном пособии, а значит, не может выбрать оптимальный вариант операции.

В третьих, знание количественных критериев нормы строения АР ФРО человека будет способствовать развитию такого актуального направления биологии и медицины как культивирование биологических тканеподобных и создание оргнаноподобных структур.

4.1.3. Направление из Стратегии научно-технологического развития Российской Федерации *(при наличии)* ***(выбор из справочника)***

3. Переход к персонализированной медицине, высокотехнологичному здравоохранению и технологиям здоровьесбережения, в том числе за счет рационального применения лекарственных препаратов.

4.1.4. Анализ современного состояния исследований в данной области *(приводится обзор исследований в данной области со ссылками на публикации в научной литературе).*

О сосудах «...это суть источники человеческой природы,
и здесь *реки телесные*, которые орошают целое;
они же приносят жизнь человеку, и когда
они высохнут, человек умирает».
Гиппократ (ок. 460—377 гг. до н.э.).

«Норма» - является ключевым понятием биологии и медицины непосредственно, тесно связанным с понятием «оптимальность», говорить о котором можно только применительно к конкретным условиям существования. Поиск нормы функции и строения биологических организмов и человека лежит в основе всех современных представлений о живой материи, в основе диагностики, лечения и профилактики патологии человека. Сегодня прогресс медицинской науки связан не столько с дальнейшим накоплением фактического знания, сколько с его творческим осмыслением. «Математическая теория» является наиболее удачной формой организации, знаний, основой научных достижений. Поэтому поиск морфофункциональных принципов оптимальности и количественных критериев нормального строения АР ФРО, а также создание на их базе обобщающей теории строения и функционирования сосудистой системы следует проводить в среде количественных, структурных закономерностей, влияющих на гемодинамическое сопротивление АР. К сказанному необходимо также добавить, что изучение именно сосудистого русла человека являлось тем историческим

толчком дающим импульс последующему коренному пересмотру, казалось бы, незыблемых и непререкаемых знаний о человеческом теле.

Казалось бы, достаточно провести морфометрическое исследование практически здоровых людей, сравнить полученные результаты с теоретическими наработками, и вопрос с поиском количественных структурных критериев нормы АР ФРО человека решен. Однако, оптимум (а именно он является нормой) не всегда соответствует средним показателям. Критерий нормы (оптимальности) – признак, по которому функционирование системы (в нашем случае - АР ФРО) признается наилучшим из возможных вариантов в конкретных, заданных условиях.

Искомые структурные количественные критерии нормы АР ФРО должны удовлетворять следующим условиям: 1) они должны быть доступны для определения известными методами прижизненной визуализации; 2) должны быть в наименьшей степени зависимыми от пола, возраста, вида артерии и др.; 3) должны иметь физиологический смысл; 4) должны быть чувствительными при определении патологии АР.

По сути, проблема определения количественных показателей АР ФРО человека, которые можно использовать в качестве структурных критериев нормы его строения, сводится к установлению морфофункциональных принципов его оптимальности. В процессе решения данной проблемы исторически сложились несколько относительно самостоятельных научных направлений: 1) классическая анатомия АР ФРО; 2) создание концептуальных моделей на основании данных морфометрии и математического моделирования; 3) математическое моделирование внутриартериальной гемодинамики.

Первое направление предусматривает детальное описание иерархической принадлежности сосудов, их топографии, сообщений друг с другом, областей кровоснабжения, создание удобной анатомической классификации и номенклатуры (Український стандарт) / Под ред. І. І. Бобрік, В. Г. Ковешніков. - Київ: Здоров’я. - 2001. - 295 с). Благодаря упорной работе многих поколений анатомов в этом направлении достигнуты значительные успехи. Эти знания являются неотъемлемым элементом медицинского образования и служат надежным базисом современной хирургии, рентгенологии и других клинических дисциплин. Поэтому, маловероятно появление принципиально новых знаний в этой области. В настоящее время, данное направление существует скорее как образовательная проблема. Основной его "точкой роста" является вариантная анатомия кровеносных сосудов, которая уточняет наши представления о возможных особенностях строения отдельных элементов сосудистой системы. Приведем некоторые из постулатов классической анатомии, которые могут быть полезны для

дальнейшего анализа. Как известно, до вступления артерии в орган она называется внеорганной (экстраорганной), войдя в орган – внутриорганной (интраорганной). Каждая артерия распадается на более мелкие ветви в пределах органа и снабжает его отдельные структурные элементы. При магистральном (одноканальном, conveying) типе ветвления от основного ствола (магистральной артерии), диаметр которого постепенно уменьшается, отходят боковые ветви. При рассыпном (многоканальном, delivering) типе ветвления магистральная артерия сразу же после своего начала разветвляется на несколько ветвей, примерно равных по величине внутреннего диаметра, напоминая крону дерева. Выделяют также лептоареальный и эвриареальный типы артериального дерева. Лептоареальный тип, или узкий, разветвляющийся в небольшой, узкой, области, характеризуется острыми углами деления артерий. Эвриареальный тип, или широкий, разветвляющийся в широкой области, характеризуется углами, приближающимися к прямому углу. Отнесение русел к тому или иному типу производится на основании определения индекса (h/l), представляющего собой отношение ширины области разветвления артерии к ее длине, выраженное в процентах. При индексе, доходящем до 60%, русло относится к 1-му типу, а более 60% - ко 2-му типу. Популяция артерий, составляющих АР ФРО, морфофункционально неоднородна. Она представлена «распределяющими» («distributing» по Zamir M.) и «доставляющими» («delivering» по Zamir M.) артериями. Задачей первых является проведение крови с минимальными потерями энергии. В структурном отношении для этой популяции артерий характерны большая длина и диаметр сегментов. Вторая группа служит для равномерного распределения крови. Артерии данной группы имеют меньшую длину и диаметр сегментов, а также большее количество ответвлений. Автор считает, что артерии первой группы доставляют кровь к границам определенных зон органа, а сосуды второй группы, разделяясь внутри зоны, обеспечивают питание данного участка органа. Магистральная форма строения артериального русла сочетает в себе артерии, выполняющие две различные функции. Как следует из приведенного выше и в соответствии с первым условием поиска цифровых структурных критериев нормы (должны быть легко доступны для определения известными методами прижизненной визуализации АР) доступными для исследования являются артериальные сегменты и разветвления находящиеся на первых пяти-шести уровнях деления и принадлежащие трем первым генерациям. Абсолютными количественными характеристиками артериальных сегментов являются их диаметр и длина (наименьшее расстояние между двумя ближайшими разветвлениями). Следует также заметить, что величина длины сегмента артерии в значительно меньшей степени оказывает влияние на значение показателя гемодинамического импеданса, чем величина

его внутреннего диаметра (Совместное исследование (Великобритания, Канада, Польша, Финляндия, Швеция, Испания, Бельгия, Германия). Стент или операция. Операция шунтирования в сравнении с чрескожным вмешательством при коронарной болезни с несколькими локализациями поражения: рандомизированное контролируемое исследование // Международный медицинский журнал (Москва). - 2002. - № 6. - С. 489 – 497). При рентгенологическом исследовании установить точное значение длины артериального сегмента не всегда представляется возможным по техническим причинам: для этого необходимо добиться параллельности плоскости электронно-оптического преобразователя и оси измеряемого сегмента. Кроме того, абсолютные показатели (диаметр и длина) не удовлетворяют требованиям второго условия (… в наименьшей степени быть зависимыми от пола, возраста, вида артерии и др.) т.к. их величины зависят от многих причин: вида артерии, уровня деления и номера генерации. Поэтому в качестве критерия нормы лучше использовать не абсолютные, а относительные показатели. Абсолютными количественными характеристиками разветвлений (кроме характеристик сегментов, составляющих дихотомии) являются СМ (коэффициент увеличения количества артерий, который равен числу дочерних ветвей, образовавшихся в результате деления материнского артериального сегмента) и величины углов между сегментами, составляющими дихотомию. Касаемо первого, в литературе приведены убедительные свидетельства того, что СМ>2 очень редкое явление для АР ФРО человека, они составляют не более 3-4% и располагаются в основном на более дистальных уровнях деления. Некоторые авторы считают нормальным только дихотомическое деление (Глотов В. А. Структурный анализ микрососудистых дихотомий (микрососудистый разветвление и гемодинамический фактор).- Смоленск: Ампипресс, 1995. - 251 с). Использование величин углов между сегментами, составляющими дихотомию, в качестве количественных структурных критериев нормального русла теоретически возможно, но на сегодняшний день, учитывая возможности оборудования и технологий, в практическом плане вряд ли осуществимо. Гемомикроциркуляторное русло (ГМР) начинается с внутреннего диаметра, равного 0,1 мм (Smith N.P. A computational study of the interaction between coronary blood flow and myocardial mechanics / N.P.Smith //Physiol. Meas.- 2004.- Aug;25(4).- p.863-877). Основные закономерности его строения известны и не вызывают сомнений у большинства исследователей. Имеются многочисленные светооптические и ультрамикроскопические данные, иллюстрирующие детали структурной организации микрососудов. Давно стали классическими представления об отделах гемомикроциркуляторного русла, обозначенных как артериолы, прекапилляры, капилляры, посткапилляры и венулы.

Что касается второго направления - концептуальных моделей, то в настоящее время большинство авторов, занимающихся изучением данной проблемы, считают, что АР ФРО представляет собой фрактальную или псевдофрактальную систему (Olufsen M. S. Structured tree outflow condition for blood flow in larger systemic arteries // Am. J. Physiol. - 1999. - Vol. 276, № 1. - P. 257 – 268). Такой подход позволяет, зная основные морфофункциональные принципы строения русла, по начальным его участкам полностью восстановить все артериальное дерево до уровня ГМР. Наибольшее распространение и известность получили три концептуальные модели строения АР: сегментарная, дихотомическая и стволовая (Зенин О. К. Морфофункциональные принципы организации артериального русла большого круга кровообращения: дис. … доктора мед. наук : 14.03.01 / Зенин Олег Константинович. - К., 2005.- 468 с.).

Сегментарная модель. В данном случае в качестве основной морфофункциональной единицы рассматривали артериальный сегмент, а русло представляли как конструкцию, состоящую из отдельных сегментов, формирующих ряды – уровни деления (рис.1).

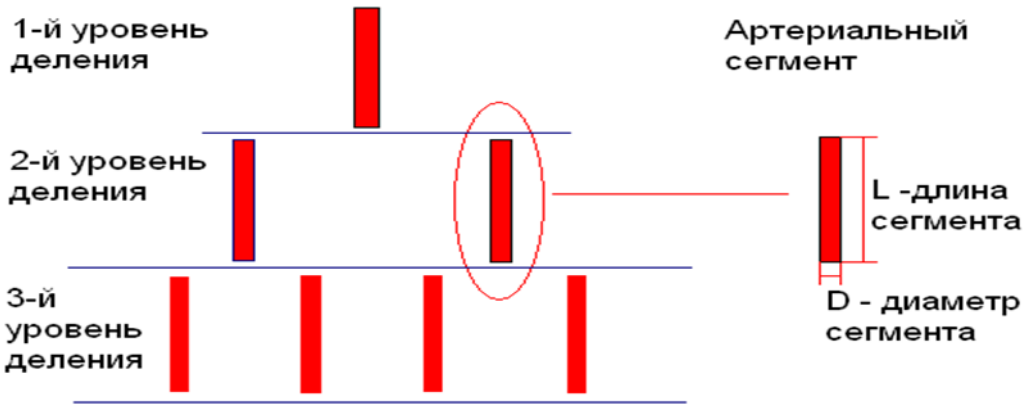

Рис. 1. Схематическое представление участка АР, как совокупности артериальных сегментов.

При этом под артериальным сегментом подразумевали участок русла расположенный между двумя ближайшими делениями. Для формального, количественного, описания русла использовали следующие показатели (здесь и далее по тексту приведена авторская терминология): i - порядковый номер уровня деления, вновь образовавшегося ряда артериальных сегментов; D - диаметр материнского сегмента, т.е. сегмента находящегося на проксимальном уровне деления; dmax - диаметр дочерней ветви имеющей большее значение; dmin - диаметр дочерней ветви имеющей меньшее

значение; L - длина сегмента, расстояние между ближайшими разветвлениями; CM - коэффициент увеличения количества артерий; FF = D/L - фактор формы; K = dmin/D - коэффициент деления; K_1 = dmax/dmin - коэффициент симметрии.

Эмпирически установленные коэффициенты: CM, FF, K и K_1 легли в основу математической модели (ММ), позволяющей полностью восстановить артериальное дерево до уровня гемомикроциркуляторного русла по одному показателю D - диаметру сегмента, которым начинается русло. Были предложены и рассмотрены два варианта ММ. Первый вариант основывался на предположении о том, что материнский сегмент делится на равновеликие (имеющие равные диаметры) дочерние ветви. Второй вариант предусматривал неравновеликое деление. В соответствии с первым вариантом количество сосудов на каждом уровне деления (N_i) вычислялось по формуле: $N_i = CM^i$, где CM - коэффициент увеличения количества артерий - количество вновь образовавшихся сегментов; i - порядковый номер уровня деления, который принимает значения от 1 до величины $\ln(D_f/D_o)/\ln K$, где D_f - конечный диаметр, до которого идет деление артериального дерева; D_o - начальный диаметр; K - отношение диаметра дочернего сегмента к диаметру материнского. Диаметр сегментов на каждом уровне определяется соотношением: $D_i = D_{i-1} \times K$, где D_i – внутренний диаметр артериального сегмента i-го уровня деления; K - коэффициент деления. Длина сегментов находилась по формуле: $L_i = D_i \times FF$, где L_i – длина артериального сегмента i-го уровня деления; D_i – внутренний диаметр артериального сегмента i-го уровня деления; FF - фактор формы.

Второй вариант модели отличался от первого тем, что после деления материнского сегмента на неравновеликие дочерние с диаметрами dmax и dmin, диаметр меньшей ветви (dmin) определялся из формулы: K=dmin/D, а диаметр большей – из формулы: K_1=dmax/dmin, что позволяло отразить неравновеликое деление. Приведенные выше вычисления в этом случае производились дважды для "маленьких" и "больших" ветвей. Основным недостатком ММ, является то, что она не позволяет учитывать углы между дочерними ветвями. Последнее существенно ограничивает ее использование в качестве исследовательского инструмента.

Дихотомическая модель. В данном случае, АР рассматривается как конструкция, состоящая из взаимосвязанных дихотомических разветвлений. Артериальная дихотомия является более сложным конструктивным элементом системы, чем сегмент, и состоит из материнской артерии, двух дочерних ветвей и собственно точки деления (рис. 2). Для формального количественного описания русла использовали следующие показатели: i – порядковый номер уровня деления, вновь образовавшегося ряда артериальных разветвлений; D - диаметр материнского сегмента; dmax – диаметр дочерней ветви

имеющей большее значение; dmin - диаметр дочерней ветви имеющей меньшее значение; L – длина сегмента, расстояние между ближайшими разветвлениями;

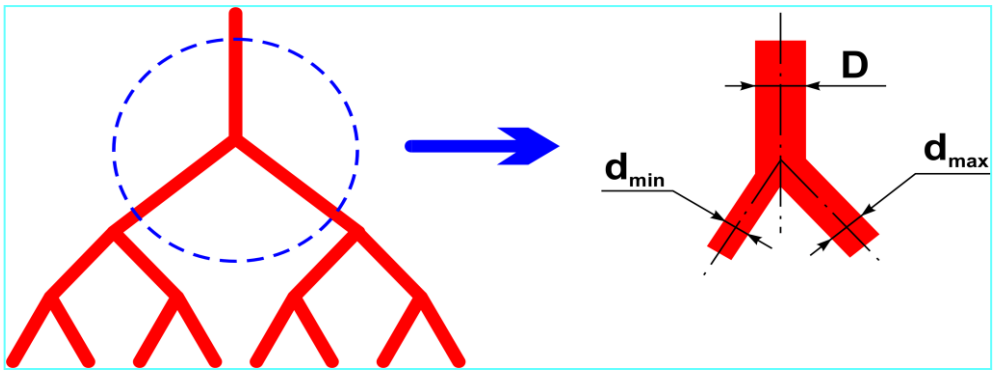

Рис. 2. Схема АР ФРО в виде взаимосвязанных артериальных дихотомий: D - диаметр материнской артерии; dmin - диаметр минимальной ветви; dmax - диаметр максимальной ветви.

FF1 – фактор формы (length-to-radius ratio): FF1=L/r; η – коэффициент ветвления (area ratio) из уравнения: $\eta=(dmax^2 + dmin^2)/D^2$; γ - коэффициент асимметрии (asymmetry ratio) из уравнения $\gamma=(dmin/dmax)^2$; ξ – значение степени из уравнения $D^{\xi} = dmax^{\xi} + dmin^{\xi}$.

Впервые проблема функциональной анатомии артериальных разветвлений была сформулирована в 1878 году в докторской диссертации немецкого анатома и эмбриолога Вильгельма Ру (Roux W. Uber die Verzweigungen der Blutgefase. Eine morphologische Studie // Z. Naturwissenschaft. 1878.Bd.12. S. 205–266.; Murray C.D. The Physiological principle of minimum work applied to the angle of branching of arteries // J. Gen. Physiol. 1926. Vol. 9, N 6. P. 835–841; Багаев С.Н. Основополагающие явления и законы в структурно-функциональной организации сердечно-сосудистой системы /С.Н. Багаев, В.Н. Захаров, В.А. Орлов//Атеросклероз.-2011.-Т.7, №2.- С.68-89). На основании своих наблюдений он пришел к выводу, что форма разветвления похожа на форму струи жидкости, вытекающей из отверстия трубки. Им впервые была установлена связь между величиной угла разветвления артериальной дихотомии и диаметрами просветов материнской артерии и ее дочерних ветвей. Обнаруженные закономерности строения артериальных дихотомий он сформулировал в виде правил, получивших в специальной литературе название «правила Ру»:

1. если некоторая артерия разветвляется на две одинаковые ветви, то они отходят под одинаковыми углами к ней;
2. если одна из двух ветвей тоньше другой, то более толстая ветвь, или продолжение основной артерии, образует с материнской артерией меньший угол, чем более тонкая ветвь;

3. все ответвления, которые столь малы, что они практически не уменьшают диаметр материнской артерии, отходят от нее под большим углом.

Для объяснения этих правил В. Ру предложил гипотезу о том, что конструкция и функционирование кровеносной системы отвечает принципу минимальных затрат биологического материала, израсходованного на ее построение, и принципу минимальной работы, необходимой для продвижения по ней крови. Это наиболее известный морфофункциональный принцип оптимальности АР. При этом артериальные дихотомии под влиянием гемодинамического фактора принимают конфигурации, которые для данных условий являются наилучшими из всех возможных, т. е. оптимальными. В 1926 году английский физиолог - Murray C. D., избегая сложных вычислений, решил вопрос о соотношении диаметров и углов в сосудистой дихотомии, при котором достигается минимум потерь энергии. Murray C. D. вывел формулу, позволяющую рассчитать оптимальную величину угла ветвления сосудистой дихотомии. Эта модель дает возможность количественно объяснить эмпирические правила Ру.

В новой редакции они были сформулированы в виде набора уравнений для разветвления произвольной артерии с диаметром d_o на две дочерние артерии с диаметрами d_1 и d_2 и углами ветвления α_1 и α_2 соответственно (рис. 3):

1. если $d_1 \approx d_2$, то $\alpha_1 \approx \alpha_2$;
2. если $d_1 < d_2$, то $\alpha_1 > \alpha_2$;
3. если $d_1 << d_2$ и $d_0 \approx d_2$, то $\alpha_1 \approx 90°$, $\alpha_2 \approx 0°$.

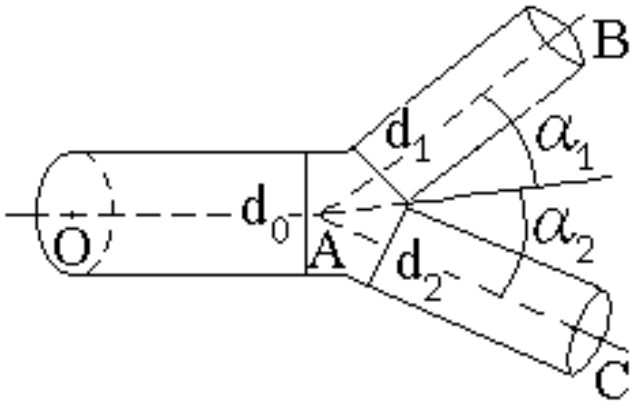

Рис. 3. Схема ветвления артериального русла: OA – материнская артерия; AB и AC – ветви материнской артерии; d_0, d_1 и d_2 – диаметры материнской артерии и ее 1-й и 2-й ветвей соответственно; α_1 и α_2 – углы отхождения 1-й и 2-й ветви соответственно.

Если рассчитать параметры ветвления $OABC$, обеспечивающего доставку жидкости из точки O в точки B и C (рис. 3) с минимальными затратами энергии, то для

углов оптимального ветвления можно получить: $\cos(\alpha_1) = (d_0^4+d_1^4+d_2^4)/(2\ d_0^2\ d_1^2)$, где α_1 – угол отхождения 1-й ветви материнской артерии; d_0, d_1 и d_2 – диаметры материнской артерии и ее 1-й и 2-й ветвей соответственно. Экспериментальная проверка модели Murray C.D. показала, что правила Ру соблюдаются для артериальных дихотомий, диаметр просвета которых более 100 мкм. Для микрососудистых дихотомий, образованных артериями с диаметрами просвета менее 100 мкм, модель Murray C. D. не работает и правила Ру не соблюдаются.

Утверждения об оптимальности структурной организации артериальных систем неоднократно высказывались и обсуждались в различных разделах биологии (Розен Р. Принцип оптимальности в биологии. - Москва: Мир, 1969. - 231 с.; Roux W. Ueber die Verzweigungen der Blutgefsse. Eine morphologische Studie // Z. Naturwissenschaft. - 1878. - Bd. 12. - S. 205 – 266; Cirovic S., Walsh C., Fraser W. D. Mathematical study of the role of non-linear venous compliance in the cranial volume-pressure test // Med. Biol. Eng. Comput. – 2003. – Vol.41, 5. – P. 579 – 588; Zamir M. On fractal properties of arterial trees // J. Theor. Biol. - 1999. - Vol. 197, № 4. - P. 517 – 526). При этом предполагалось, что основной функцией артериального разветвления является проведение крови с минимальными затратами энергии. Реализация данного принципа в условиях АР осуществляется, по мнению многих авторов, путем согласования диаметров сегментов артерий, составляющих дихотомию. Однако, в работе (Зенин О. К. Морфофункциональные принципы организации артериального русла большого круга кровообращения: дис. … доктора мед. наук : 14.03.01 / Зенин Олег Константинович. - К., 2005.- 468 с.) приводится большое количество эмпирически установленных морфометрических фактов, ставящих под сомнение положение о том, что АР построено в соответствии с принципом минимизации затрат биологического материала и энергии потока. Данный принцип не объясняет наличие разных форм и типов АР; наличие трихотомий и квадритомий; наличие 4-х структурно-различных типов дихотомий; изменение величин показателей асимметрии и коэффициента деления при изменении уровня деления. Автор выдвигает гипотезу, о том, что АР ФРО построены в соответствии с принципом согласований величин морфологических составляющих гемодинамического сопротивления отдельных их участков.

Стволовая модель. В данном случае, АР рассматривается как система, состоящая из взаимосвязанных артериальных стволов (рис. 4). При этом под артериальным стволом (артерией) подразумевается линейная конструкция, состоящая из дочерних сегментов с большим диаметром, от заданной точки до уровня ГМР.

Рис. 4. Схематическое представление участка артериального русла. Примечание: сегменты 1-го уровня деления: 0-1; сегменты 2-го уровня деления: 1-2 и 1-3; сегменты 3-го уровня деления: 2-4, 2-5, 3-6, 3-7; сегменты 1-й генерации: 0-1, 1-3, 3-7; сегменты 2-ой генерации: 1-2, 2-4, 3-6; сегменты 3-й генерации: 2-5.

Для количественного описания русла использовали следующие показатели: Gr – номер генерации (вновь образовавшейся группы артерий). При этом под «артерией» подразумевали линейную конструкцию, состоящую из дочерних сегментов с большим внутренним диаметром (если не выполняется одно из условий: $D/dmax \leq 3$, $dmax \neq dmin$ или $dmax > 0{,}1$, то артерия заканчивается); i – порядковый номер уровня деления (вновь образовавшегося ряда артериальных сегментов); D - диаметр материнского сегмента; dmax – диаметр дочерней ветви имеющей большее значение; dmin - диаметр дочерней ветви имеющей меньшее значение; L – длина сегмента, расстояние между ближайшими разветвлениями; Lv - длина артерии, линейной конструкции, состоящей из дочерних сегментов с большим диаметром. Установлены уравнения регрессии зависимостей между: dmax - D, dmin - D и Lv - D для функционально-различных внутренних органов. Эмпирически установленные зависимости легли в основу ММ, позволяющей полностью восстановить АР до уровня ГМР по одному показателю: D - диаметр сегмента, которым начинается русло. На базе ММ были разработаны оригинальные компьютерные программы – Vasculogenerator и Vasculograph. Основным недостатком модели является то, что она учитывает только дихотомическое деление и являются двумерной (2D). Кроме того, использовать предложенные регрессионные зависимости в качестве количественного структурного критерия нормы практически сложно т.к. для их определения нужно проводить довольно много измерений, что не всегда возможно.

Третье направление исследований кровеносной системы состоит в изучении его гемодинамического сопротивления, величина которого, в конечном счете, определяет интенсивность кровоснабжения тех или иных участков организма (Фолков Б.Ю., Нил Э.

Кровообращение / Пер. с англ. М.: Медицина, 1976. – 463 с.; Педли Т. Гидродинамика крупных кровеносных сосудов / Пер. с англ. М.: Мир, 1983; Reymond P, Bohraus Y, Perren F, Lazeyras F, Stergiopulos N. Validation of a patient-specific one-dimensional model of the systemic arterial tree// Am J Physiol Heart Circ Physiol.- 2011.-V.301.-P.1173–H1182; Елшин М.А., Гуляев Ю.П. Постановка и решение задачи определения динамики кровотока в крупных артериях по одномерной теории. // Известия Саратовского университета. Серия Математика. Механика. Информатика. – 2007. – Т. 7. – Вып. 1. – С. 45-48; Kizilova N., Philippova H., Zenin O.: A realistic model of human blood flow distribution, pulse wave propagation and modeling of pathology. Mechanika w Medycynie. Korzynskiego M., Cwanka J. (eds). Rzeszow, 10, 2010, 103-118; Three-Chamber Model of Human Vascular System for Explanation the Quasi-Regular and Chaotic Dynamics of the Blood Pressure and Flow Oscillations | Request PDF. Available from: https://www.researchgate.net/publication/323593639). Начало этому направлению было положено Томасом Юнгом. В 1839 году инженер Hagen изучал движение жидкости через латунные трубки и экспериментально установил, что ее течение зависит от радиуса и длины трубки, а показатель степени радиуса равен 4,12 и теоретически может быть приравнен к 4. Дальнейшие исследования были продолжены Пуазейлем, который в 1835-1846 гг. изучал движение крови в капиллярах животных, сопротивление току крови в аорте, а также движение жидкостей в стеклянных трубках. Закон движения жидкости, открытый им в результате этих исследований, может быть выражен следующей формулой:

$$R=(128x\eta xL)/(\pi xD^4), \qquad (1)$$

где R – гемодинамическое сопротивление; η – вязкость крови; L – длина сосуда; D – внутренний диаметр сосуда; 128 и π – константы.

Закон Пуазейля справедлив для ламинарного установившегося потока однородной вязкой жидкости. Уравнение Пуазейля можно упростить по прямой аналогии с законом Ома для участка электрической цепи: $Q=\Delta P/R$, где Q – объемная скорость тока; R – гидродинамическое сопротивление; ΔP – разница между величинами начального и конечного давлений, так как среди параметров, определяющих сопротивление сосудистых сегментов главными являются их радиус и длина, потому что при обычных обстоятельствах величина вязкости крови (η) не подвержена значительным изменениям (Орлов А.С. К вопросу об эквивалентной электрической схеме большого круга кровообращения //Российский журнал биомеханики.- 2010.- Т. 14, № 3 (49).-С.47–56) .

Пользуются и более сложными моделями, основанными на теории упругого резервуара и теории распространения пульсовых волн. Их следует рассматривать как две

стороны одной и той же совокупности явлений (Кизилова Н.Н. Распространение волн давления в заполненных жидкостью трубках из вязкоупругого материала // Механика жидкости и газа. – 2006. – Т. 52, № 3. – С. 125–139). Первым создателем математической теории, касающейся упругого поведения артерий и распространения в них пульсовых волн, следует считать Эйлера (1707-1783). В последующем концепция упругого резервуара («камеры давления», «эластического резервуара», «компрессионной камеры», «windkessel» – теория кровообращения) была детально разработана О. Франком (Frank O. Die Elastizitat der Blutgefasse // Z. f. Biol. - 1920. - Bd 71. - S. 255 – 272). В понятие упругого резервуара он включил аорту и крупные артерии. Эта модель предполагает, что упругий резервуар заполняется кровью одномоментно и давление во всех участках одинаково. За период, прошедший с момента появления модели Франка, она была подвергнута детальному анализу и усовершенствованию (Фролов С.В. Модель сердечно-сосудистой системы ориентированной на современную интенсивную терапию / С.В. Фролов, С.Н. Маковеев, Д.Ш. Газизова, В.А. Лищук //Вестник ТГТУ.- 2008. -Том 14. № 4. -С.892-902). Были рассмотрены многокамерные, а также основанные на линейной и нелинейной теории упругости модели. Как следует из названий, важным понятием в теории Франка является упругость. Предпринимались также попытки рассмотрения пульсирующего течения крови по артериям. Фундаментальные исследования Womersley (Arterial wall properties and Womersley flow in Fabry disease // Moore D. F., Altarescu G., Pursley R., et al. // Cardiovasc. Disord. – 2002. Vol.2, №1. – P. 1 –10; Womersley J. R. Method for the calculation of velocity, rate of flow and viscous drag in arteries when the pressures gradient is known // Phisiol. – 1955. – Vol. 127. – P. 553 – 563) показали, что для вычисления распространения волны давления в сосудах требуется использование численных методов математики, учет упругих характеристик и применение Фурье-анализа. Наличие пульсирующего потока в сосудах с эластическими стенками приводит к существенно более сложным отношениям между давлением и кровотоком, чем в модели Пуазейля. Вместо пуазейлевского сопротивления пользуются понятием полного сосудистого сопротивления – импеданса (impedio – препятствую). Подобно комплексному электрическому сопротивлению – импедансу, включающему понятия активного (resistance), емкостного (capacitance) и индуктивного (inductance), это сопротивление, кроме пуазейлевского, также включает понятие гидравлической емкости и гидравлической индуктивности – intertance. В этом случае модуль комплексного сопротивления движению крови можно вычислить по формуле (Мажбич Б. И. Осциловазометрия артериальных сосудов конечностей. – Новосибирск: Наука. Сиб. Отд-ние, 1990. – 152 с.):

$$Z = \sqrt{R^2 + (X_1 - X_0)^2}\,, \qquad (2)$$

$$X_1 = (2 \times \pi \times \nu) \times (\rho \times L / \pi \times r^2) \ , \qquad (3)$$

$$X_0 = 1/((2 \times \pi \times \nu) \times (3 \times \pi \times r^3 \times L / 2 \times E^* \times h)), \qquad (4)$$

где Z – модуль комплексного сопротивления движению крови (импеданс сосуда); R – гемодинамическое сопротивление - резистивный компонент импеданса (уравнение (4)); X_l – индуктивный компонент импеданса; X_o – емкостный компонент импеданса; ν – частота сердечных сокращений; ρ – удельная плотность крови; r – внутренний радиус артерии; h – толщина стенки артерии; L – длина сегмента артерии; E* – модуль Юнга артериальной стенки.

Существует путь вычисления входного импеданса через конкретные геометрические размеры сосудов, их упругие свойства и инерцию потока (свойства крови). Если принять, что свойства крови остаются постоянными на всем протяжении сосудистой системы, количественные данные анатомической характеристики сосудов и ее упругих свойств приобретают решающее значение для оценки сопротивления сосудистого русла. По образному выражению Шошенко К.А., любая характеристика кровеносной системы – производная ее структуры, примат формы над функцией, в данном случае очевиден. Сложность проблемы состоит еще и в том, что размеры сосудов зависят от внутрисосудистого давления. Характер этой зависимости определяется вязко-упругими свойствами сосуда. Упругие свойства артериальной стенки являются важной морфофункциональной характеристикой артерий (Пуриня Б. А., Касьянов В. А. Биомеханика крупных кровеносных сосудов человека. - Рига: Зинатне, 1980. – 260 с.). Упругие свойства однородного изотропного материала, подчиняющегося закону Гука, выражающего линейную зависимость между напряжением и деформацией, могут быть охарактеризованы модулем Юнга (E*) и коэффициентом Пуассона (σ^2). Касательный, или дифференциальный, статический модуль упругости (Юнга), а так же коэффициент объемной упругости, могут быть определены из уравнений, соответственно: $E^*=(\Delta P r^2/\Delta r h)\times(1-\sigma^2)$, $1/E \approx 3r_o/2E^*\times h$, где P – давление; r – радиус сосуда; h – толщина стенки; E* – модуль Юнга; σ^2 – коэффициент Пуассона; E - коэффициент объемной упругости; r_o - радиус сосуда. Авторы работы (Olufsen M. S. Structured tree outflow condition for blood flow in larger systemic arteries // Am. J. Physiol. - 1999. - Vol. 276, № 1. - P. 257 – 268) рассматривают $E^*\times h/r_o$ как функцию от r_o. Более того, эмпирически были определены коэффициенты регрессионной зависимости: $E^*\times h/r_o = k_1 \exp(k_2 r_o) + k_3$, где E* – модуль Юнга; h – толщина стенки; коэффициент $k_1 = 2{,}00\times10^7$ $g\times s^{-2}\times cm^{-1}$; коэффициент $k_2 = -22{,}53$ cm^{-1}; коэффициент $k3 = 8{,}65\times10^5$ $g\times s^{-2}\times cm^{-1}$.

Это считается возможным в физиологических условиях, когда вязкоупругие эффекты невелики при незначительных величинах давления.

Как известно, большинство задач науки относятся к обширному классу проблем поиска оптимальных решений. Часть задач оптимизации относится к классу комбинаторных и они, в большинстве случаев, имеют не одно, а множество решений различного качества. Ядром всех комбинаторных алгоритмов являются операции полного или сокращенного перебора подмножеств решений. Стратегия комбинаторного перебора в различных алгоритмах реализуется по-разному. Для поиска лучшего решения, как правило, осуществляются направленный, случайный и комбинированный переборы всевозможных значений параметров задачи. В этой связи разрабатывается большое число точных, переборных и эвристических методов решения этих задач. До последнего времени не существовало эффективного механизма поиска решений на множестве альтернатив, что затрудняло получение качественных результатов за приемлемое время.

В конце 1960-х годов американский исследователь Джон Холланд в качестве принципов комбинаторного перебора вариантов решения оптимизационных задач, предложил использовать методы и модели механизма развития органического мира на Земле (Holland J. H. Adaptation in natural and artificial systems. An introductory analysis with application to biology, control and artificial intelligence / J.H.Holland. – London: Bradford book edition, 1994.- 212 p.). Поскольку основные законы эволюции живых организмов были исследованы генетикой, то и предложенный механизм получил название «генетические алгоритмы» (ГА). Первый ввел в обиход термин «генетический алгоритм» Д.Багли (США) в своей диссертации в 1967 г. Принципы работы ГА были сформулированы Холландом и в дальнейшем развиты рядом исследователей. Наиболее известной и цитируемой в настоящее время является монография Д.Голдберга (Goldberg David E. Genetic Algorithms in search, optimization and machine learning / E.Goldberg David //Addison Wesley Longman, Inc.- 2002.- Chapter3. Computer Implemenattion of a Genetic Algorithm.- P. 62-65). В книге приведены различные аспекты применения генетических алгоритмов, где систематически изложены основные результаты и области практического применения ГА. Используют терминологию, заимствованную у биологической науки – генетики. Основная идея ГА состоит в создании популяции особей (индивидов), каждая из которых представляется в виде хромосомы. Какая-нибудь хромосома есть возможное решение рассмотренного оптимизационного задания. Для поиска лучших решений необходимо только значение оценочной (фитнес) функции (Ff). Значение Ff особи показывает, насколько хорошо подходит особь, описанная данной хромосомой, для решения задания. Хромосома состоит из конечного числа генов, представляя генотип объекта, то есть

совокупность его наследственных признаков. Процесс эволюционного поиска ведется только на уровне генотипа. К популяции применяются основные биологические операторы: скрещивание, мутации, инверсии и др. В процессе эволюции действует известный принцип "выживает сильнейший". Популяция постоянно обновляется с помощью генерации новых особей и уничтожения старых, и каждая новая популяция хорошеет и зависит только от предыдущей. Иначе говоря, в ГА каждая особь представляет потенциальное решение некоторой проблемы. Особь кодируется строкой двоичных символов – хромосомой, каждый бит которой называется геном. Множество особей (потенциальных решений) составляет популяцию. Поиск оптимального решения проблемы выполняется в процессе эволюции популяции - последовательного преобразования одного конечного множества решений в другое с помощью генетических операторов репродукции, кроссинговера и мутации.

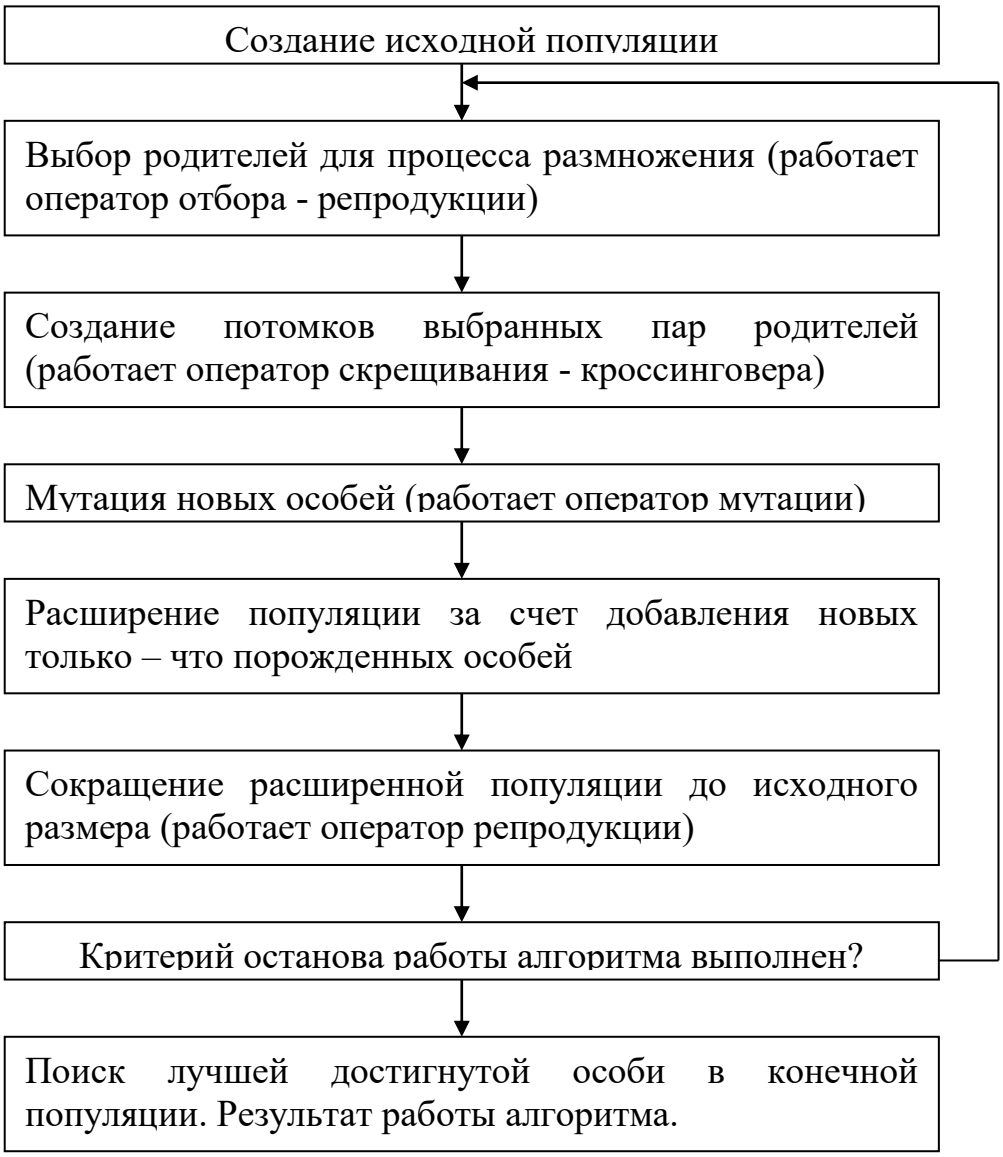

Рис.5. Схема простого ГА.

Генетические операторы являются математической формализацией основополагающих принципов Дарвина, Менделя и де Вре естественной эволюции. Эволюцию искусственной популяции - поиска множества решений некоторой проблемы - формально можно описать алгоритмом, который представлен на рис. 5.

ГА берет множество параметров оптимизационной проблемы и кодирует их в некотором конечном алфавите (в простейшем случае двоичный алфавит «0» и «1»). Предварительно простой ГА случайным образом генерирует начальную популяцию стрингов (хромосом). Затем образует следующее поколение (популяцию), с помощью трех основных генетических операторов: оператор репродукции; оператор скрещивания; оператор мутации.

Исключительным свойством живых организмов является способность меняться. Одно очевидно, что у более сильной особи шансов попасть в следующее поколение гораздо больше. Именно на этом принципе реализуется "выживание сильнейших". Определение качества «сильнейших» и есть задача т.н. жизненного показателя (фитнес функции). ГА работает до тех пор, пока не будет выполнено заданное количество поколений (итераций) процесса эволюции или на некоторой генерации будет получено заданное качество (фитнес функция – Ff) или вследствие преждевременной сходимости при попадании в некоторый локальный оптимум. В качестве Ff, оценивающих параметры моделей АР ФРО, можно взять такие показатели как: величина входного импеданса, количество биоматериала пошедшего на построение русла (в соответствии с принципом оптимальности Ру), размер площади (объема), занимаемой АР, скорость движения крови внутри русла, прочность построенного русла или какие-то другие в соответствии с вновь обнаруженными закономерностями.

В каждом поколении множество искусственных особей создается с использованием старых и добавлением новых с хорошими свойствами. ГА - не просто случайный поиск, они эффективно используют информацию, накопленную в процессе эволюции. В процессе поиска решения необходимо соблюдать баланс между "эксплуатацией" полученных на текущий момент лучших решений и расширением пространства поиска. Различные методы поиска решают эту проблему по-разному. Например, градиентные методы практически основаны только на использовании лучших текущих решений, что повышает скорость сходимости с одной стороны, но порождает проблему локальных экстремумов с другой стороны. В полярном подходе случайные методы поиска используют все пространство поиска, но имеют низкую скорость сходимости. ГА объединяет преимущества этих двух противоположных подходов. При

этом операторы репродукции и кроссинговера делают поиск направленным. Широту поиска обеспечивает то, что процесс ведется на множестве решений – популяции и используется оператор мутации. В отличие от других методов ГА оптимизируют различные области пространства решений одновременно и более приспособлены к нахождению новых областей с лучшими значениями Ff за счет объединения квазиоптимальных решений из разных популяций. ГА отличаются от других оптимизирующих и поисковых процедур следующими особенностями: работают не с параметрами, а с закодированным множеством параметров; осуществляет поиск из популяции точек, а не из единственной точки; использует Ff непосредственно, а не ее непосредственное приращение; использует не детерминированные, а вероятностные правила поиска решений; каждая новая популяция состоит из жизнеспособных особей (хромосом); каждая новая популяция лучше (в смысле Ff) предыдущей; в процессе эволюции последующая популяция зависит только от предыдущей.

В современном мире успешно развиваются три основные научные школы по ГА. К ним относятся американская, евро¬пейская и российская школы. В американской школе отметим таких ученых, как Д. Холланд, Д. Гольдберг, Д. Коза, Л. Чамберс и др. В европейскую школу входят такие ученые, как Р. Клинг, П. Банерджи, Э. Фалькенауер и др. В российской и украинской отметим И. Букатову, Д. Батищева, И. Норенкова, Ю.Скобцова и др. (Батищев Д.И. Многоуровневый алгоритм декомпозиции гиперграфовых структур / Д.И.Батищев, Н.В.Старостин, А.В.Филимонов // Информационные технологии. - 2008.- №5 (приложение). – С. 30.; Григорьев А.В. Пути создания интеллектуальных САПР при различных уровнях квалификации экспертов / А.В.Григорьев // Научно-теоретический журнал «Искусственный интеллект». – 2005. - №3. - С. 758–763).

Резюмируя приведенный материал, необходимо отметить, что: во-первых, в качестве возможных количественных структурных критериев нормы АР ФРО человека могут быть отобраны следующие относительные показатели: FF, K и K1 - в соответствии с сегментарной моделью; FF1, n и y - в соответствии с дихотомической моделью; во-вторых, для их детального исследования необходимо создать ММ АР ФРО, основанные на морфометрических закономерностях и особенностях гемоциркуляции, позволяющие генерировать и визуализировать различные варианты физических моделей АР ФРО и гемодинамику внутри моделей этих АР; в-третьих, в качестве исследовательского инструмента, поиска оптимального решения путем, комбинаторного перебора вариантов использовать ГА, основанный на поиске фитнес функций в соответствии с известными и вновь предложенными морфофункциональными принципами оптимальности.

4.1.5. Цель и задачи проекта

Цель исследования. Определить количественные показатели АР ФРО человека, которые можно использовать в качестве структурных критериев нормы.

Задачи исследования:

1. Изучить количественную анатомию внутриорганного АР ФРО (сердца, печени, почек, селезенки, головного мозга, скелетной мышцы) человека на коррозионных препаратах.

2. Изучить количественную анатомию внутриорганного АР ФРО (сердца, печени, почек, головного мозга) человека с использованием КТ-ангиографии.

3. Создать ММ и компьютерные программы для моделирования и визуализации строения АР ФРО человека, а также внутриартериальной гемодинамики, на основании установленных морфометрических закономерностей и известных гемодинамических теориях.

4. Выбрать морфометрические показатели АР ФРО, которые могут использоваться в качестве эталона нормы в соответствии с предложенными морфофункциональными принципами оптимальности и определить их значения с использованием ГА.

4.1.6. Научная новизна проекта *(формулируется научная идея, постановка и решение заявленной проблемы)*

Будут предложены и изучены новые морфофункциональные принципы оптимальности, лежащие в основе строения нормального АР ФРО человека. Будут сформулированы новые общие и индивидуальные (от формы и типа АР, вида органа и др.) морфофункциональные принципы организации АР ФРО на основании комплексного исследования их количественных структурных закономерностей, определяющих гемодинамическое сопротивление и механические свойства. Будут созданы математические модели АР ФРО, основанные на уравнениях регрессии связей между структурными компонентами. В соответствии с установленными морфофункциональными принципами оптимальности будут определены морфометрические эталоны, которые на практике могут служить количественными структурными критериями нормы АР ФРО.

4.1.7. Предлагаемые подходы и методы, и их обоснование для реализации цели и задачи проекта *(Развернутое описание; форма изложения должна дать возможность*

эксперту оценить соответствие подходов и методов поставленным целям и задачам проекта)

В соответствии с целью и 1-й задачей проекта будут исследованы морфометрические характеристики АР ФРО 32-ти людей, погибших от случайных причин, в возрасте от 36 до 74 лет (2 возрастные группы: 2-го периода зрелого возраста – 20; пожилого возраста - 12) 16-ти мужчин и 16-ти женщин на коррозионных препаратах.

Коррозионные препараты будут изготавлены по ниже описанной методике (Патент 42409А Україна, МПК 7А61F2/06. Спосіб виготовлення корозійних препаратів судинної системи порожнистого органа / Кір`якулов Г. С., Зенін О. К., Хаджинов Д. Г., Неудачина К. А., Балабанова Ю. В.- № 2001021136; Заявлено 19.02.2001; Опубл. 15.10.2001, Бюл. № 9. - 2 с.). После извлечения из организма ФРО, их АР будет подвергаться промывке физиологическим раствором через приносящие артерии в течение 40-45 минут под давлением 80-90 мм.рт.ст. При этом ФРО во время промывки и последующих этапов приготовления препаратов будет находиться в специальном резервуаре, заполненном физиологическим раствором, что предотвратит деформацию его артерий под действием собственного веса на стороне соприкосновения с плоскостью поверхности. После промывки в АР при помощи шприца будет нагнетаться предварительно подготовленная (порошок + отвердитель в весовом соотношении 1:2) стоматологическая пластмасса "Этакрил" (АКР-15) под давлением 80-100 мм рт. ст., после чего артерия наглухо перевязывается. Преимуществом данной пластмассы перед другими является то, что она медленно полимеризируется при комнатной температуре и вследствие этого лучше заполняет артериальное русло. Через 24 часа орган погружается в раствор концентрированной соляной кислоты или щелочи на 3-4 суток. Последующая промывка осуществляется водопроводной водой в течение нескольких часов. Минимальный диаметр слепков артериальных сегментов, который был измерен по данной методике, составлял 0,1 мм с точностью 0,05 мм. Будут измерены параметры каждого артериального сегмента: D – диаметр артериального сегмента в его центральной части (на середине расстояния между ближайшими ветвлениями) (мм), L – длина артериального сегмента (мм) - кратчайшее расстояние между двумя ветвлениями. Для формализации описания АР оно будет представлено в виде связанного графа, вершины которого соответствовали точкам разветвлений артерий, а ребра – артериальным сегментам. Данные будут занесены в специальные таблицы, содержащие: а) обозначения артериального сегмента номерами вершин, между которыми он заключен; б) информацию

о величине внутреннего диаметра сегмента (мм); в) информацию о величине длины сегмента (мм) (база данных №1) .

В начале исследования АР ФРО представляли как совокупность взаимосвязанных артериальных сегментов (рис. Сегментарной модели). Для характеристики такой конструкции на основании полученных данных будут определены: Gr – номер генерации (вновь образовавшейся группы артерий), к которой относится данный сегмент; i – уровень деления (вновь образовавшийся ряд артериальных сегментов); CM - коэффициент увеличения количества артерий; FF - фактор формы: FF = D/L; K - коэффициент деления: K = dmin/D; K_1 - коэффициент симметрии: K_1 = dmax/dmin. Из величин этих показателей будет сформирована компьютерная база данных №2.

В последующем АР ФРО рассматривали как конструкцию, состоящую из взаимосвязанных между собой артериальных дихотомий. Для характеристики такой конструкции на основании полученных данных будут определены: Gr – номер генерации; i – уровень деления; FF1 - фактор формы (length-to-radius ratio): FF1 = L/R; η – коэффициент ветвления (area ratio): $\eta=(dmax^2 + dmin^2)/D^2$; γ - коэффициент асимметрии (asymmetry ratio): $\gamma=(dmin/dmax)^2$. Из величин этих показателей будет сформирована компьютерная база данных №3.

В соответствии с целью и 2-й задачей проекта будут исследованы морфометрические характеристики АР ФРО 32-ти добровольцев, в возрасте от 36 до 74 лет (2 возрастные группы: 2-го периода зрелого возраста – 16; пожилого возраста - 16) 16-ти мужчин и 16-ти женщин на ангиограммах. У которых (по данным рентгенографии) не было выявлено признаков окклюзионо-стенотических поражений артерий.

Методика КТ-ангиографии включает в себя ряд общих и индивидуальных параметров реализуемого диагностического алгоритма (Мультиспиральная компьютерная томография в многопрофильном стационаре: Учебно-методическое пособие / Морозов С.П., Насникова И.Ю., Терновой С.К. // Москва, 2009 – 100 с.). Общие противопоказания для внутривенного введения йодсодержащих контрастных препаратов: креатинин сыворотки > 1,5 мг/дл (>130 мкм/л); тяжелые реакции на йодсодержащие контрастные препараты в анамнезе (шок, остановка дыхания или сердечной деятельности, судороги); бронхиальная астма тяжелого течения; гипертиреоз. У пациентов с противопоказаниями для внутривенного введения йодсодержащих контрастных препаратов необходимо провести премедикацию, гидратацию и использовать изоосмолярные или низкоосмолярные контрастные препараты. Исследование проводится натощак (спустя как минимум 3 часа после еды); установить периферический венозный катетер (18-20 G).

Ангиограммы венечных артерий сердца представляют собой плоскостные двумерные срезы контрастированных венечных артерий, располагающихся на поверхности сердца. При коронарографии проводится последовательная съёмка левой и правой коронарных артерий в ряде проекций. Для обозначения той или иной проекции использовался угол отклонения детектора рентгеновского излучения от вертикального положения по отношению к лежащему пациенту. При отклонении детектора влево от пациента проекции являются левыми косыми (LAO), вправо – правыми косыми (RAO) (Штутін О. А. Морфометрична характеристика дихотомій внутриорганного артеріального русла серця людини / О. А. Штутін, А. В. Дмитрієв, О. К. Зенін // Таврический медико–биологический вестник. – 2006. – Т. 9, № 3, ч. 4. – С. 190–193). При отклонении детектора в направлении головы пациента, образующиеся при этом проекции имеют краниальную ангуляцию (CRAN)), при отклонении к ногам – каудальную (CAUD). Для точного обозначения выполненной проекции использовалось указание угла отклонения детектора от вертикальной оси в градусах. Измерения диаметров артериальных сегментов проводятся при помощи лицензионной компьютерной программы Quantcor на аппарате Angiostar фирмы Siemens, в соответствии с прилагаемыми к аппарату инструкциями. Планируется использовать стандартные (для левой коронарной артерии - RAO-30, CAUD-25-30; для правой коронарной артерии - RAO-30, LAO-60) и дополнительные проекции.

Ангиограммы АР почки представляют собой плоскостные двумерные срезы контрастированных почечных артерий. При ангиографии проводят последовательную съёмку левой и правой почечных артерий в прямой проекции. Измерения диаметров артериальных сегментов осуществляют при помощи лицензионной компьютерной программы Quantcor на аппарате Angiostar фирмы Siemens в соответствии с прилагаемыми к аппарату инструкциями (Бешуля О.А. Морфометрический анализ дихотомий внутриорганного артериального русла почки / О.К. Зенин, О.А. Бешуля // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. – 2013. – № 4. – С. 26–35).

Исследование брахиоцефальных артерий проводят лежа на спине, руки вдоль туловища. Исследование проводится в головной подставке. Контрастирование внутривенное объем контрастного препарата (контрастный препарат с концентрацией йода не менее 350 мг/мл), 50-100 мл; объем физиологического раствора, 30 мл (для двухколбового инжектора); скорость введения, 5 мл/с; задержка начала томографии, 25 сек (8-10 сек от момента поступления болюса в восходящую аорту). Исследование проводится без задержки дыхания. Диапазон томографии от второго шейного позвонка до конвекса головного мозга (направление снизу-вверх). Для одновременной оценки сосудов

шеи и головного мозга томография начинается от дуги аорты. Коллимация 0,5-0,625 мм; время оборота рентгеновской трубки 0,33-0,5 сек; напряжение на трубке 120-140 кВ. Максимальная интенсивность пикселов (MIP) с толщиной среза 3-10 мм в 3-х плоскостях; объемный рендеринг сосудов Виллизиевого круга; многоплановая реформация (MPR) в искривленных плоскостях.

КТ-ангиография печени и селезенки проводят лежа на спине с поднятыми руками; руки вдоль туловища при исследовании сосудов шеи. Контрастирование внутривенное, объем контрастного препарата (контрастный препарат с концентрацией йода не менее 350 мг/мл), 100 мл; объем физиологического раствора, 50 мл (для двухколбового инжектора); скорость введения, 5 мл/с; задержка начала томографии, 30 сек (запуск по триггеру: 6 секунд от момента поступления болюса в брюшную аорту (120 HU). Задержка дыхания на вдохе. Диапазон томографии от диафрагмы до гребней подвздошных костей. Коллимация 0,5-0,625 мм; время оборота трубки 0,33-0,5 сек; напряжение на трубке 120-140 кВ. MIP с толщиной среза 3-10 мм в 3-х плоскостях; объемный рендеринг сосудов анализируемого бассейна; MPR в искривленных плоскостях. После получения «сырых данных», представляющих собой совокупность одноплоскостных (аксиальных) срезов, для дальнейшей оценки выполняют постпроцессинговую обработку, которая включается в себя не только MPR, MIP с регулированием толщины выделенного слоя с помощью опции STS, объемный рендерингом (VR), но и специальный программный продукт, предусматривающий детальный морфометрический анализ сосудов - Vitrea (http://www.vitalueducation.com). Возможно выполнение сегментации сосудов с помощью функции «Anatomy Segmentation» для интракраниальных отделов брахеоцефальных артерий посредством протокола «Vascular: CoW CT», для сосудов печени и селезенки – «Vascular: Renal CT». Программа дает возможность выполнить автоматическую десегментацию кожи и костей, что позволяет получить изолированную модель артериального русла. При изучении артериального русла программное обеспечение Vitrea отслеживает просвет сосуда, помечая его индикаторной линией. Индикатор сосуда отображается в 3D-проекции. При работе с MPR-изображением в режиме изогнутой структуры программное обеспечение отмечает линию по центру просвета сосуда в одной из проекций. При работе с MPR-изображением в режиме косой проекции программное обеспечение автоматически отображает оптимальный вид сосуда в косой проекции – по оси сосуда. Дальнейшая оценка морфометрии сосудов выполняется посредством следующих инструментов: 1) «Length» (Длина) измеряет длину вдоль осевой линии между двумя точками на осевой линии сосуда; 2) «Lesion» (Поражение) определяет поражение сосуда на одном из планарных реконструированных изображений изогнутой структуры

(CPR) и позволяет посредством области «Vessel Tools» определить диаметр сосуда на заданном уровне.

Будут измерены: D – диаметр материнского сегмента (мм); dmax – диаметр максимальной дочерней ветви (мм); dmin–диаметр минимальной дочерней ветви (мм). Точность измерения – 0,05 мм. Из этих показателей будет сформирована база данных №4. В начале, в соответствии с сегментарной моделью АР ФРО. Далее из этих показателей будет сформирована компьютерная база данных № 5, содержащая следующую информацию: D - диаметр материнского сегмента(мм); dmax – диаметр дочерней ветви имеющей большее значение (мм); dmin - диаметр дочерней ветви имеющей меньшее значение (мм); K - коэффициент деления: $K = dmin/D$; K_1 - коэффициент симметрии: $K_1 = dmax/dmin$;

Затем АР ФРО будут рассматриваться как совокупность взаимосвязанных и определенным образом расположенных дихотомий. Далее будет сформирована база данных №6, содержащая следующую информацию: D - диаметр материнского артериального сегмента (мм); dmax – диаметр дочерней ветви имеющей большее значение (мм); dmin - диаметр дочерней ветви имеющей меньшее значение (мм); η – коэффициент ветвления (area ratio) из уравнения: $\eta=(dmax^2 + dmin^2)/D^2$; γ - коэффициент асимметрии (asymmetry ratio) из уравнения $\gamma=(dmin/dmax)^2$.

Статистическая обработка будет включать вычисление основных показателей распределения случайных величин: медианы, средней величины, квартилей, доверительного интервала, минимального и максимального значения, дисперсии, среднего квадратичного отклонения, ошибки средней, ошибки медианы. Характер распределения случайных величин будет оцениваться визуально на гистограммах, а также с использованием критериев Normal expected frequencies, Lilliefors test for normality, Shapiro-Wilk`s W test и Колмогорова-Смирнова. Если распределение величин исследуемых показателей не будет отличным от нормального закона распределения, будут использованы параметрические статистические методы (корреляционный анализ Пирсона, критерий Стьюдента достоверности различий). В противном случае для статистического исследования будут использованы непараметрические методы: корреляционный анализ Spearman, Mann-Whitney U test и Kruskal-Wallis – где это необходимо. Для оценки степени адекватности регрессионных моделей будет проведен анализ остатков на соответствие нормальному закону распределения визуально на гистограмме с наложением плотности нормального распределения, на нормальной и/или полунормальной вероятной бумаге, а также с использованием статистических критериев. Для получения представительной выборки будет использована методика многоэтапной гнездовой

выборки по Автандилову Г. Г. (Автандилов Г. Г. Основы количественной патологической анатомии. – М.: Медицина, 2002. - 240 с.). При этом производили случайный отбор органов для исследования n_1 – единицы первого уровня измерений (число погибших или обследованных). Из каждой такой единицы отбирали n_2 – число единиц второго уровня (число коррозионных препаратов или ангиограмм), а из них, в свою очередь, n_3 – число единиц третьего уровня подсчетов (число слепков или рентгенологических изображений артериальных разветвлений). В качестве n_4 – числа единиц четвертого уровня – рассматривали число слепков или рентгенологических изображений артериальных сегментов. Таким образом, в каждой экспериментальной группе использовали n_1 – сердец, $n_1 \times n_2$ – коррозионных препаратов или рентгенологических изображений русел, $n_1 \times n_2 \times n_3$ – слепков или рентгенологических изображений артериальных разветвлений, $n_1 \times n_2 \times n_3 \times n_4$ – слепков или рентгенологических изображений артериальных сегментов. Для расчета оптимального объема выборки будет использована формула (Bland M. An introdaction to medical statistics / M.Bland. - New York. Oxford University Press. Third edition, 2003. - 405 p.): $=2\times(A + B)^2\times S^2/DIFF^2$, где N - рекомендуемый объем выборки для каждой группы; S (ранее полученные данные) - среднее квадратичное отклонение анализируемого признака; DIFF (теоретически расчитанное значение среднего квадратичного отклонения изучаемого показателя - значение эффекта (различия между средними значениями), которое предполагается выявить; A=1,96 - константа, зависящая от уровня значимости; B=0,84 - константа, зависящая от мощности критерия; при уровне значимости - 5% (A-1,96), и мощности - 80% (B=0,84).

В соответствии с 3-й задачей работы, воссоздание физической модели полного графа АР ФРО человека до артериальных сегментов с внутренним диаметром 0,1 мм, (т.е. до начала ГМР), будет производиться при помощи ММ деления артерий. Модель, будет базироваться на установленных, в ходе исследования, количественных закономерностях строения, выраженных в виде доверительных интервалов коэффициентов.

На основании этой модели будет разработана оригинальная компьютерная программа Vasculograph-2, генерирующая базу данных взаимосвязанных артериальных сегментов, по величине внутреннего диаметра начального сегмента артерии (D). Алгоритм генерации представляет собой итерационный процесс, в ходе которого формируются такие значения, как начало и конец сегмента, а также длина его и диаметр. Работа начинается с ввода величины внутреннего диаметра материнского сегмента. После этого происходит циклический расчёт сегментов артерий, диаметр которых максимален для дихотомий до достижения минимально возможного диаметра – 0,1 мм. Таким образом, на первом шаге получаем центральную ветвь, состоящую из сегментов с максимальным

диаметром и достроенные для каждой дихотомии сегменты с минимальным диаметром. После выбираем 1-ый сегмент с минимальным диаметром и достраиваем снова сегменты с максимальным диаметром и так далее. Эту процедуру производим со всеми дихотомиями, учитывая ограничение по минимальному диаметру. При генерации каждого сегмента он получает диаметр и длину исходя из эмпирически полученных коэффициентов, а номер начала и конца по следующему правилу: номер начала, является номером конца материнского (для первого сегмента берётся 0), а номер конца выбирается уникальным глобальным номером путём прибавления к номеру конца последнего сегмента 1.

Для графического представления данных измерения коррозионных препаратов и полученных расчетным путем АР ФРО будет использоваться программа Vasculograph-2 (визуализирующая часть). В основу работы программы положены известные уравнения, определяющие величины углов разветвлений в зависимости от величин внутренних диаметров артериальных сегментов, составляющих данное разветвление – «правила Ру» и формулы: $\cos(\alpha_1) = (d_0^4+d_1^4+d_2^4)/(2d_0^2d_1^2)$, где α_1 – угол отхождения 1-й ветви материнской артерии; d_0, d_1 и d_2 – диаметры материнской артерии и ее 1-й и 2-й ветвей соответственно.

Далее будет проведен поиск оптимальной морфофункциональной модели АР ФРО на основании вышеприведенных коэффициентов (γ, FF1, η) и нижеописанных фитнес (оценочных) функций при помощи ГА. В качестве критериев остановки работы ГА будет применяться ограничение на максимальное число эпох функционирования алгоритма и определение его сходимости путем сравнивания приспособленности популяции на нескольких эпохах и остановки при стабилизации этого параметра. Структура данных ГА состоит из одной или более хромосом. Как правило, хромосома - это битовая строка, так что термин строка часто заменяет понятие "хромосома". Каждая хромосома (строка) представляет собой сочетание ряда подкомпонентов называемых генами. Гены располагаются в различных позициях или локусах хромосомы, и принимают значения, называемые аллелями. В результате проведенных исследований будут получены границы значений для параметров FF1, η, γ.

Функционирование ГА состоит из приведенных ниже этапов. Инициировали начальный момент времени t=0. Случайным образом сформировали начальную популяцию, состоящую из k особей. B0 = {A1,A2,…,Ak). Вычисляли приспособленность каждой особи FAi = fit(Ai) , i=1…k и популяции в целом Ff = fit(Bt) (также иногда называемую термином фитнес). Значение этой Ff определяет насколько хорошо подходит особь, описанная данной хромосомой, для решения задачи. Выбрали особь Ac из популяции Ac = Get(Bt). С определенной вероятностью (вероятностью кроссинговера Pc) выбирали вторую особь из популяции Ac1 = Get(Bt) и производили оператор

кроссинговера Ac = Crossing (Ac, Ac1). С определенной вероятностью (вероятностью мутации Pm) выполняли оператор мутации Ac = mutation(Ac). С определенной вероятностью (вероятностью инверсии Pi) выполняли оператор инверсии Ac = inversion (Ac). Помещали полученную хромосому в новую популяцию insert (Bt+1,Ac). Выполняли операции, начиная с пункта 3, k раз. Увеличивали номер текущей эпохи t=t+1. Если выполнилось условие останова, то завершали работу, иначе переход на шаг 2. Будет проводится процесс репродукции, при котором хромосомы копируются в промежуточную популяцию для дальнейшего “размножения” согласно их значению целевой (фитнес) функции. При этом хромосомы с лучшим значением фитнес функции имеют большую вероятность попадания в следующее поколение. Метод оператора репродукции будет реализовываться как «колесо рулетки». При использовании такого подхода вероятность выбора хромосомы определяется ее приспособленностью, то есть PGet(Ai) ~ Fit(Ai)/Fit(Bt). Использование этого метода приводит к тому, что вероятность передачи признаков более приспособленными особями потомкам возрастает. В качестве оператора кроссинговера, будет выбран одноточечный кроссинговер. Он работает следующим образом. Сначала, случайным образом выбирается одна из *l*-1 точек разрыва. (Точка разрыва - участок между соседними битами в строке.) Обе родительские структуры разрываются на два сегмента по этой точке. Затем, соответствующие сегменты различных родителей склеиваются и получаются два генотипа потомков. Оператор мутации выполнялся в два этапа:

1. Дана некоторая хромосома. Выбирается случайным образом позицию (бит), которая будет мутировать.
2. Выполняется операция инверсии, выбранный бит будет инвертирован.

Селекция хромосом будет выполняться методом ранжирования. При этом методе особи популяции сортируются (упорядочиваются) согласно значениям целевой функции (фитнес функции). Вероятность отбора для каждой особи зависит только от ее позиции (номера) в этом упорядоченном множестве особей, а не от самого значения фитнес функции. Этот метод отбора более устойчив. Будет применяться линейное ранжирование, где вероятность отбора определяли в соответствии со следующим выражением:

$$P_i(a_i) = \frac{1}{N}\left(a - (a-b)\frac{i-1}{N-1}\right),$$

где $1 \le a \le 2$ выбирается случайным образом; b=2-a; N – мощность популяции; i– номер особи.

Будут рассчитываться значения четырех фитнес функций, лежащих в основе построения оптимального АР: Ff1=Z×V, Ff2=Z×V/S,Ff3=Vлин/Sвнутр, Ff4= Z×V/Vv, Ff4=

Z×V/F где Z – входной импеданс АР ФРО; V - объем биоматериала, необходимого для его построения АР ФРО; S - площадь снабжаемого кровью участка АР ФРО; Sвнутр – суммарная площадь поверхности стенок всех сегментов АР ФРО; Vлин – средняя линейная скорость кровотока внутри сегментов последнего ряда созданного АР ФРО; Vv – объем снабжаемого кровью участка АР ФРО, F – механические параметры АР ФРО.

Для расчёта входного гидродинамического импеданса данного АР ФРО будут использоваться известные уравнения гидродинамики (Мажбич Б. И. Осциловазометрия артериальных сосудов конечностей. – Новосибирск: Наука. Сиб. Отд-ние, 1990. – 152 с.).

$$Z = \sqrt{R^2 + (X_1 - X_0)^2}\,, \qquad X_1 = (2 \times \pi \times \nu) \times (\rho \times L / \pi \times r^2)\,,$$

$X_0 = 1/((2 \times \pi \times \nu) \times (3 \times \pi \times r^3 \times L / 2 \times E^* \times h))$, где Z – модуль комплексного сопротивления движению крови (импеданс сосуда); R – гемодинамическое сопротивление - резистивный компонент импеданса ($R=(128x\eta xL)/(\pi xD^4)$); X_l – индуктивный компонент импеданса; X_o – емкостный компонент импеданса; ν – частота сердечных сокращений; ρ – удельная плотность крови; r – внутренний радиус артерии; h – толщина стенки артерии; L – длина сегмента артерии; E* – модуль Юнга артериальной стенки; η – вязкость крови.

Для расчета объема биологического материала, пошедшего на построения данного русла, будет рассчитан суммарный объём вещества, из которого состоят его стенки. Расчёт этого объёма представляет собой вычисление для каждого сегмента объёма полого цилиндра, толщина стенки которого равна толщине стенки сегмента артерии. Таким образом: $V=V_0+V_1+\ldots V_i+V_n$, где V_i – объём отдельно взятого сегмента, который можно рассчитать по формуле: Vi=π(D+h)2×·L- πD2×L, (возможно некорректное отображение)где D – внутренний диаметр артериального сегмента, полученный из уравнений: $D_i=D_{i-1}\times K$; h - толщина стенки артериального сегмента, полученная из уравнения $h=0{,}2215\times D^{0.5419}$; L – длина артериального сегмента, полученная из уравнения $L_i= D_i\times FF$.

Расчет величины объемной скорости тока крови будет производится по формуле: $Q=(P_{вх}-P_{вых})/Z$,где Q – объемная скорость кровотока; $P_{вх}$ - давление на входе; $P_{вых}$ – давление на выходе; Z – величина входного импеданса АР ФРО. Расчет линейной скорости кровотока внутри данного артериального сегмента будут производить по формуле: $V_i = Qi/\pi Z^2$, где Vi – значение линейной скорости кровотока в i-м артериальном сегменте; Qi – значение объемной скорости кровотока в i-м артериальном сегменте; Z – величина суммарного импеданса АР ФРО, образованного данной ветвью. Vлин будут определять как среднее арифметическое Vi сегментов последнего уровня деления.

Расчет суммарной площади внутренней поверхности стенок всех сегментов АР ФРО будет представлять собой вычисление для каждого сегмента его внутренней площади поверхности: $S=S_0+S_1+\ldots+S_i+S_n$, $S_i=\pi Di\times L$, где S_i – площадь внутренней поверхности отдельно взятого сегмента; D_i – внутренний диаметр артериального сегмента; L – длина артериального сегмента.

Для расчета площади участка органа, который снабжает кровью данное АР, полученном при помощи ММ, каждому сегменту присваиваются 4 переменных, которые характеризуют его положение в структуре и параметры, а именно адрес начала, адрес конца, диаметр и длину сегмента. После того как получено дерево в виде списка параметров, необходимо представить его геометрически. Для этого по описанной выше формуле Murray находят числовые координаты. Задав координату начала и угол направление начальной точки русла (например: x=0 и y=0, $\alpha=\frac{\pi}{2}$), можно получить формулы для расчёта координат: $x_1=x_0+L\times\cos(\alpha_i)$; $y_1=y_0+L\times\sin(\alpha_i)$, где x_0 и y_0-координаты точки начала; x_1 и y_1-координаты точки конца сегмента артерии; L – длина артериального сегмента. Таким образом, создают итерационный алгоритм способный нарисовать плоскостную картину полученной в результате генерации физической модели АР ФРО. Получив координаты всех сегментов, находят минимальное и максимальное значения по координатам X и Y и затем рассчитывают площадь участка органа. Для этого используют уравнение: $S=(y_{max}-y_{min})x(x_{max}-x_{min})$, где S - площадь участка органа; x_{max}, x_{min}, y_{max}, y_{min} – соответственно максимальные и минимальные значения координат сегментов артерии.

Vv – объем снабжаемого кровью участка АР ФРО будет рассчитан по координатам пространственного распределения характерных точек АР: начальной точки («точки входа»), точек разветвлений и точек уровня ГМР (конечных точек). Предлагается приблизить искомый объем объемом геометрической фигуры, состоящей из двух 4-гранных пирамид, соединенных основаниями (рис. 6**).** Вершиной верхней пирамиды является точка входа АР. Границы (ребра) основания верхней пирамиды образованы линиями, проведенными через точки с минимальными и максимальными координатами (x_{1min}, x_{1max}, y_{1min}, y_{1max}). Их координаты высоты

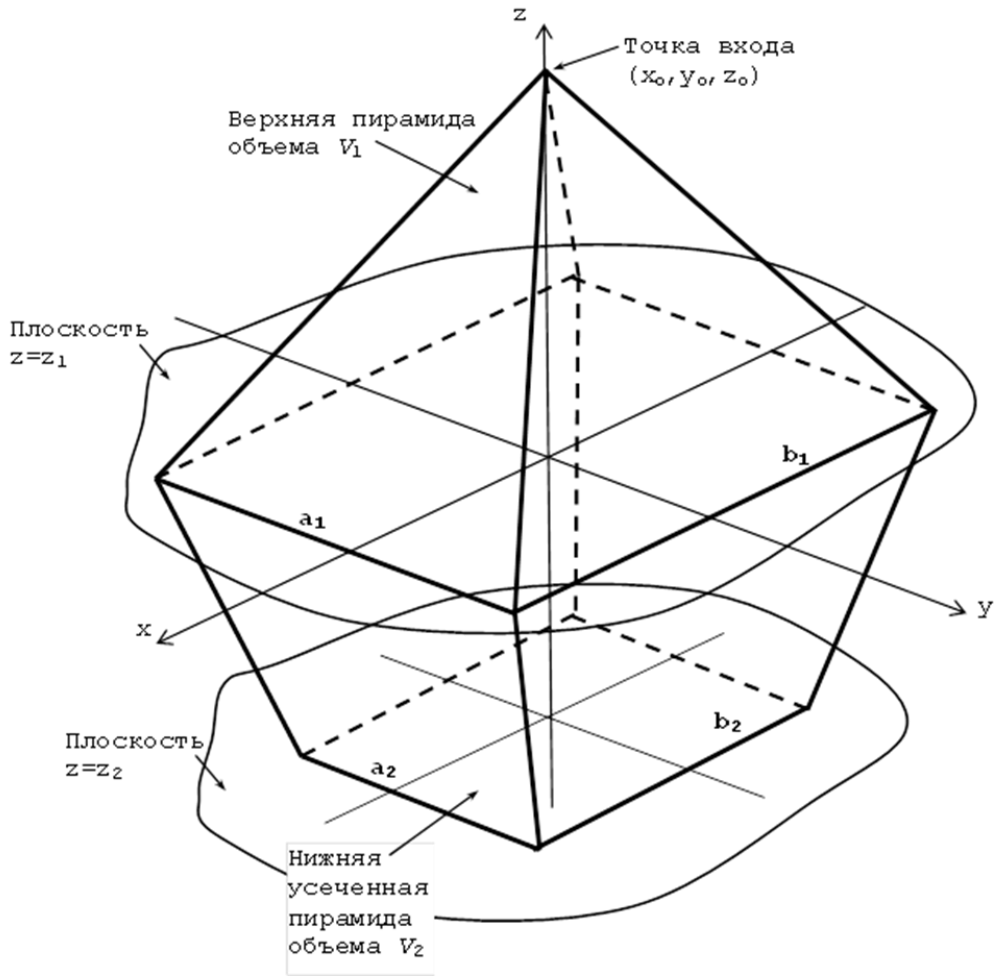

Рис. 6. Геометрическая фигура описывающая объем АР ФРО

обозначим соответственно z_{x1min},z_{x1max},z_{y1min},z_{y1max}. Нижняя пирамида – усеченная, перевернутая, ее верхнее (большее) основание совпадает с основанием верхней пирамиды. Нижнее (меньшее) основание нижней пирамиды ограничено линиями, проведенными через точки уровня ГМР с минимальными и максимальными координатами (x_{2min}, x_{2max}, y_{2min}, y_{2max}). Их координаты высоты обозначим соответственно z_{x2min}, z_{x2max}, z_{y2min}, z_{y2max}. В частном случае нижняя пирамида отсутствует. Объем полученной геометрической фигуры вычисляется по известным выражениям аналитической геометрии.

$$Vv = V_1 + V_2,$$

$$V_1 = \frac{1}{3}h_1S_1, \qquad V_2 = \frac{1}{3}h_2\left(S_1 + S_2 + \sqrt{S_1S_2}\right),$$

$$S_1 = a_1b_1, \qquad S_2 = a_2b_2,$$

$$h_1 = z_0 - z_1, \qquad h_2 = z_1 - z_2,$$

$$z_1 = \frac{1}{4}\left(z_{x1min} + z_{x1max} + z_{y1min} + z_{y1max}\right),$$

$$z_2 = \frac{1}{4}\left(z_{x2min} + z_{x2max} + z_{y2min} + z_{y2max}\right),$$

где V_1,V_2 – объемы верхней и нижней пирамид;

h_1,h_2 – высоты верхней и нижней пирамид;

S_1,S_2 – площади большего и меньшего оснований пирамид;

a_1,b_1 – длины сторон большего основания;

a_2,b_2 – длины сторон меньшего основания;

z_0,z_1,z_2 – координаты высоты точки входа, большего и меньшего оснований, соответственно. Координаты z_1,z_2 находятся путем усреднения координат точек, через которые проведены ребра большего и меньшего оснований.

Для повышения степени приближения геометрической фигуры к пространственному распределению точек АР алгоритм определения объема может быть итерационным. На каждой итерации множество точек АР поворачивается в исходной системе координат вокруг своей вертикальной оси на некоторый угловой шаг. Объем вычисляется на каждом шаге по приведенным формулам. За конечный результат принимается минимальное из значений, полученных для всех итераций.

Для исследования ММ АР на адекватность, а также для извлечения дополнительной информации о характеристиках АР будет проведена визуализация полученной ММ в двух- и трехмерном пространстве (построение 2D и 3D-модели). Для 3D-моделирования будут использованы методы геометрического моделирования и компьютерной графики. Входной информацией для построения 2D и 3D-моделей являются координаты входной точки АР, точек разветвлений и конечных точек. Информация о точках хранится в формате: <номер уровня деления>,<номер генерации>, <координата X>, <координата Y>, <координата Z>. Данные о номере уровня деления и номере генерации позволяют выстроить последовательность сегментов, а координаты начальных и конечных точек сегментов – построить их визуальные образы методом интерполяции. Будут исследованы возможности линейной и сплайновой интерполяции, а также интерполяции с использованием радиальных базисных функций (Kosnikov Yu.N. The Geometrical Principles of Building of Human-Machine Interface for the Control of Multi-parametric Objects // International Journal of Applied Engineering Research. – Volume 10, Number 8(2015). – P.19325 – 19330. URL: https://www.ripublication.com/Volume/ijaerv10n8.htm$).Координаты X,Y находятся в процессе построения ММ на основе формул Murray C.D. Координата глубины Z, необходимая для придания визуальному образу реалистичного пространственного вида,

находится из следующих соображений. Природе свойственны пространственные конструкции, образующие в проекции логарифмическую («золотую») спираль (Васютинский Н.А. Золотая пропорция. М.: Молодая гвардия, 1990. — 238 с.). Ее уравнение известно, в параметрической форме оно имеет вид:

$$x(\theta) = r \cdot cos\theta = ae^{b\theta}cos\theta,$$

$$y(\theta) = r \cdot sin\theta = ae^{b\theta}sin\theta,$$

$$\theta = 0, \dots, \theta_{max},$$

где r – радиус-вектор, соединяющий центр спирали с ее текущей точкой x,y;

θ – угол поворота радиуса-вектора, изменяемый до $\theta_{\max}$ в процессе вычисления координат текущей точки;

a,b – действительные числа, определяющие «закручивание» спирали.

Значения $\theta_{\max}$,a,b подбираются экспериментально.

Используя названное свойство логарифмической спирали, можно в процессе построения сегментов АР выполнять последовательный поворот плоскости, в которой лежит очередной сегмент («закручивать» сегменты), таким образом, чтобы в проекции на горизонтальную плоскость проекции сегментов образовали логарифмическую спираль. Для повышения реалистичности в процесс «закручивания» сегментов вводится операция масштабирования, коэффициент масштабирования которой подбирается экспериментально.

После отыскания координат характерных (опорных) точек АР его визуальный образ строится по сегментам. Например, сегмент может быть описан интерполянтом на основе радиальных базисных функций:

$$f(\bar{x}) = \sum_{i=1}^{N} \lambda_i \phi(\left\| \bar{x} - \bar{x}_i \right\|) = \sum_{i=1}^{N} \lambda_i \phi(r_i),$$

где $\bar{x} = |x \quad y \quad z|$ – вектор координат текущей точки;

$\bar{x}_i = |x_i \quad y_i \quad z_i|$ – вектор координат i-й опорной точки;

$r_i = \left\| \bar{x} - \bar{x}_i \right\|$ – декартово расстояние между i-й опорной точкой и текущей точкой;

ϕ – радиальная базисная функция;

λ_i – весовой коэффициент i-й опорной точки, который характеризует степень влияния этой точки на текущую точку;

N – количество опорных точек.

Весовые коэффициенты опорных точек находятся из условия точного прохождения сегмента через опорные точки. Характер сегмента – прямолинейный, криволинейный – определяется специально введенными промежуточными опорными точками и видом радиальной базисной функции (Косников Ю.Н., Александрова Н.В., Зимин А.П., Хоанг Т.Х. Смешивающие функции в геометрическом моделировании и визуализации поверхностей свободных форм // XXI век: итоги прошлого и проблемы настоящего плюс. Научное периодическое издание. Серия: Технические науки. Информационные технологии. – Пенза: Изд-во ПГТУ, 2015, №03(25). – Т.1 С. 51 – 60. URL: https://elibrary.ru/item.asp?id=23636589).

Для расчета механических параметров (F) АР планируется применять методы механики твёрдого деформируемого тела в сочетании с методами дискретной математики. Анализ состояния АР возможен по аналогии с исследованием напряжённо-деформируемого состояния механических систем, в частности, стержневых. Структура АР (положение ветвей артерии, мест дихотомии русла, длины участков, их диаметры и т.п.) может быть описана с помощью графа и сопутствующей матрицей инцидентности. Также в матричной форме можно охарактеризовать свойства тканей сосудов (их упругость), крови (её вязкость, скорость потока и др.), как это принято в матричной механике. Всё это даст возможность при некоторых допущениях использовать при проведении расчётов метод конечных элементов и численный метод определения характеристик состояния АР на базе графа АР, подготовленный заявителями гранта. Полученные механические характеристики будут использоваться в качестве одного из критериев оптимальности формирования АР (Монахов В.А. Дискретная механика стержневых систем. Монография. Пенза: Издательство Пензенского государственного университета архитектуры и строительства, 2017. – 408 с., Монахов В.А. Динамика упругопластических систем в фазовом пространстве. Монография. Пенза: Издательство Пензенского государственного университета архитектуры и строительства, 2004. – 352 с.; Монахов В.А., Зайцев М.Б. Расчет стержневых систем с использованием теории графов в среде "Matlab" // Моделирование и механика конструкций. 2016. № 3. С. 13.)

4.1.8. Ожидаемые результаты реализации проекта и их научная и прикладная значимость.

Будут установлены морфофункциональные принципы оптимальности, лежащие в основе организации АР ФРО человека. Будут предложены и исследованы новые морфофункциональные принципы оптимальности АР ФРО человека:

- русло должно обеспечивать не только минимальные затраты биологического материала и минимальную работу, необходимую для продвижения крови, но также обеспечивать кровью максимально возможный по площади (по объему) участок ФРО и обладать оптимальными механическими характеристиками;

- русло должно обеспечивать максимальную длительность экспозиции крови и артериальной стенки.

При помощи ГА будет осуществлена селекция оптимальных, в соответствии с известным и предложенными принципами, количественных показателей АР ФРО человека, будут определены морфометрические эталоны, которые на практике могут быть использованы в качестве количественных структурных критериев нормы.

На базе ММ будет создана компьютерная программа, позволяющая генерировать модель АР ФРО человека в условиях нормы, получать ее визуальные образы, имитировать внутриартериальную гемодинамику. Дальнейшее исследование предложенных морфофункциональных принципов оптимальности, будет способствовать лучшему пониманию законов, лежащих в основе его строения и функционирования.

Установленные количественные показатели АР ФРО человека будут служить отправной точкой для математического моделирования АР ФРО и дальнейших исследований в этой области. Знание количественных критериев нормы строения АР ФРО человека будет способствовать развитию такого актуального направления современной биологии и медицины как культивирование биологических тканеподобных и создание оргнаноподобных структур с заданными свойствами.

Использование созданных компьютерных программ в условиях вычислительного эксперимента даст возможность получения новых сведений о различных аспектах гемоциркуляции.

Использование в будущем в клинических условиях ММ АР ФРО человека позволит в автоматическом режиме диагностировать его патологию, прогнозировать объем и площадь снабжаемого кровью участка, судить об адекватности кровоснабжения.

Практическое использование созданной ММ в условиях вычислительного эксперимента будет способствовать объективному планированию мероприятий по реконструкции патологически измененного АР человека.

4.1.9. Общий план реализации проекта *(форма представления информации должна дать возможность эксперту оценить реализуемость заявленного плана; общий план реализации проекта даётся с разбивкой по годам).*

В течение первого года реализации проекта планируется:

1. Провести мероприятия по планированию оптимального объема выборки на базе имеющихся данных.
2. Изготовить и измерить коррозионные препараты и ангиограммы недостающих АР ФРО человека, в соответствии с результатами планирования.
3. Создать 2 компьютерные базы данных с результатами морфометрии АР ФРО человека.
4. Подготовить документы для официальной регистрации компьютерных баз данных результатов морфометрии АР ФРО человека.
5. Определить и проверить на эксперименте методы построения 3D-модели АР и модели кровотока через сосуды функционально различных органов.
6. Разработать алгоритм расчета механических характеристик АР исследуемых образцов функционально различных органов на основе применения методов механики твёрдого деформируемого тела и дискретной математики.
7. Создать оболочки компьютерных программ генерации и визуализации модели АР ФРО – Vasculograph-2.
8. Создать оболочки компьютерных программ расчета фитнес функций предлагаемых морфофункциональных принципов оптимальности АР ФРО - GenAlgoritm.

В течение второго года реализации проекта планируется:

1. Подать документы для официальной регистрации компьютерных баз данных результатов морфометрии АР ФРО человека.
2. Осуществить статистический анализ результатов морфометрии АР ФРО человека.
3. Разработать критерий оптимальности формирования АР на основе применения методов математического моделирования состояния АР.
4. Создать математические модели (ММ) АР ФРО человека. Разработать критерий оптимальности формирования АР на основе применения теории стержневых систем.
5. Создать компьютерную программу генерации и визуализации модели АР ФРО на основании ММ АР ФРО человека - Vasculograph-2. Разработать алгоритм и компьютерную процедуру вычисления объема снабжаемого кровью участка АР ФРО
6. Осуществить отладку компьютерной программы генерации и визуализации модели АР ФРО - Vasculograph-2.
7. Подготовить документы для официальной регистрации компьютерной программы генерации и визуализации модели АР ФРО - Vasculograph-2.

В течение третьего года реализации проекта планируется:

1. Подать документы для официальной регистрации компьютерной программы генерации и визуализации модели АР ФРО - Vasculograph-2.
2. Создать компьютерную программу расчета фитнес функций предлагаемых морфофункциональных принципов оптимальности АР ФРО - GenAlgoritm.
3. Осуществить отладку компьютерной программы расчета фитнес функций предлагаемых морфофункциональных принципов оптимальности АР ФРО - GenAlgoritm.
4. Подготовить и подать документы для официальной регистрации компьютерной программы расчета фитнес функций предлагаемых морфофункциональных принципов оптимальности АР ФРО - GenAlgoritm.
5. При помощи компьютерной программы GenAlgoritm осуществить поиск оптимальной структурной модели АР ФРО и тем самым определить морфометрические эталоны, которые на практике могут служить количественными (цифровыми) структурными критериями нормы.
6. Обобщение и оформление результатов исследования.

4.1.10. Ожидаемые научные результаты за первый год реализации проекта

(форма изложения должна дать возможность провести экспертизу результатов и оценить возможную степень выполнения заявленного в проекте плана)

Будет определен оптимальный объем выборки на базе имеющихся данных. Для этого будет использована формула: $N=2\times(A + B)^2\times S^2/DIFF^2$, где N - рекомендуемый объем выборки для каждой группы; S (ранее полученные данные) - среднее квадратичное отклонение анализируемого признака; DIFF (теоретически рассчитанное значение среднего квадратичного отклонения изучаемого показателя - значение эффекта (различия между средними значениями), которое предполагается выявить; A=1,96 - константа, зависящая от уровня значимости; B=0,84 - константа, зависящая от мощности критерия; при уровне значимости - 5% (A-1,96), и мощности -80% (B=0,84).

Будут получены недостающие для репрезентативной выборки цифровые данные о АР ФРО человека. Для этого будет использована методика многоэтапной гнездовой выборки по Автандилову Г. Г., будет проведен случайный отбор органов для исследования n_1 – единицы первого уровня измерений (число погибших или обследованных). Из каждой такой единицы будут отобраны n_2 – число единиц второго

уровня (число коррозионных препаратов или КТ-ангиограмм), а из них, в свою очередь, n_3 – число единиц третьего уровня подсчетов (число слепков или рентгеновских изображений артериальных разветвлений). В качестве n_4 – числа единиц четвертого уровня – будут рассмотрены количество слепков или рентгенологических изображений артериальных сегментов. Таким образом, в каждой экспериментальной группе будут использованы n_1 – органов, $n_1 \times n_2$ – коррозионных препаратов или рентгеновских изображений АР, $n_1 \times n_2 \times n_3$ – слепков или рентгеновских изображений артериальных разветвлений, $n_1 \times n_2 \times n_3 \times n_4$ – слепков или рентгенологических изображений артериальных сегментов. Для получения недостающих КТ-ангиограмм будет использован мультиспиральный компьютнрный томограф Toshiba Aquilion 64 TSX-101A, для морфометрии АР лицензионная компьютерная программа обработки данных Basic Vitrea®2 version 4.0

Будут созданы 2 компьютерные базы данных результатов морфометрии АР ФРО человека и оболочки компьютерных программ: генерации и визуализации модели АР ФРО – Vasculograph-2 и расчета фитнес функций предлагаемых морфофункциональных принципов оптимальности АР ФРО - GenAlgoritm. Будут выбраны методы геометрического моделирования для создания 3D-модели АР Для этого будут использованы подходы, описанные в разделе 4.1.7. Пакеты лицензионных компьютерных программ: MedStat, Blender, Lazarus, Maple, Mathematica, Matlab, Mathcad, Microsoft Office 2010, Microsoft VISUAL STUDIO 2010.

Будет создан алгоритм расчета механических характеристик АР исследуемых образцов функционально различных органов на основе численного решения уравнений состояния АР. Будет проведена оценка влияния основных параметров АР его функционирование в оптимальном режиме.

4.2.1. Имеющийся у коллектива научный задел по проекту

(указываются полученные результаты, разработанные программы и методы, экспериментальное оборудование, материалы и информационные ресурсы, имеющиеся в распоряжении коллектива для реализации проекта)

В настоящее время осуществлен обзор отечественной и зарубежной литературы на глубину более 10 лет касающийся вопросов количественной анатомии сосудистого русла человека, внутриартериальной гемодинамики, математического моделирования структуры сосудистого русла и кровообращения, использования ГА для поиска оптимальных решений. Отработана методика изготовления и измерения коррозионных препаратов

(Патент 42409А Україна, МПК 7А61F2/06. Спосіб виготовлення корозійних препаратів судинної системи порожнистого органа / Кір`якулов Г. С., Зенін О. К., Хаджинов Д. Г., Неудачина К. А., Балабанова Ю. В.- № 2001021136; Заявлено 19.02.2001; Опубл. 15.10.2001, Бюл. № 9. - 2 с.; Зенин О. К. Морфофункциональные принципы организации артериального русла большого круга кровообращения: дис. … доктора мед. наук : 14.03.01 / Зенин Олег Константинович. - К., 2005.- 468 с.; Зенин О.К. Артериальная система человека в цифрах и формулах / О. К. Зенин, В. К. Гусак, Г. С. Кирьякулов. – Донецк: Донбасс, 2002. – 196 с.; Комп'ютерна программа «Спеціальна комп'ютерна система сортирування судинних розгалужень кровоносного русла людини по рівням діленням та номерам генерації» («Sort.exe») / О. К. Зенін, А. М. Шай, О. В. Нікітін [та ін.] // Свідотцтво про реєстрацію авторського права на твір № 30512. – 01.10. 2009; Комп'ютерна програма „Спеціальна комп'ютерна система моделювання артеріального кровоносного русла людини" ("Vasculograph") / О. К. Зенін, О. В. Нікітін, О. О. Чвала, О. О. Бешуля, Д. С. Томаш // Свідотство про реєстрацію авторського права на твір № 29585 27.07.2009) АР ФРО человека.

Изготовлены и измерены 194 коррозионные препараты сердца, печени, почеки, селезенки, головного мозга и скелетной мышцы(Zenin O.K. Studies on the structure of human coronary vasculature / O.K.Zenin, N.N.Kizilova, E.N.Filippova //Biophysics.-2007.-vol.53, №5.-P.499-503; Штутин А. А. Анализ возможности использования фактора формы в качестве критерия нормы интраорганного артериального русла сердца человека / А. А. Штутин, А. В. Дмитриев, О. К. Зенин // Вісник невідкладної і відновної медицини. – 2006. – Т. 7, № 4 – С. 546–548; Зенин О. К. Математический анализ внутриорганного артериального русла почки / О. К. Зенин, О. А. Бешуля, Р. В. Басий // Математическая морфология : электронный математический и медикобиологический журнал. – 2013. – Т. 12, вип. 4. – Режим доступа к журн.: http://www.smolensk.ru/user/sgma/MMORPH/TITL.HTM; Шай А.М. Сравнительная характеристика артериального и венозного русел селезенки / А.М. Шай, О.К. Зенин, Д.С. Томаш, М.Б. Шехабат, Д.В. Ремезов // «Актуальні проблеми функціональної морфології та інтегративної антропології» та «Прикладні аспекти морфології»: матеріали науково-практичних конференцій. – Вінниця. – 2009. – С. 309–310) (табл. 2) и 231 ангиограмма АР некоторых ФРО человека (сердца и почек) (Штутін О. А. Морфометрична характеристика дихотомій внутриорганного артеріального русла серця людини / О. А. Штутін, А. В. Дмитрієв, О. К. Зенін // Таврический медико–биологический вестник. – 2006. – Т. 9, № 3, ч. 4. – С. 190–193; Бешуля О.А. Морфометрический анализ дихотомий внутриорганного

артериального русла почки / О.К. Зенин, О.А. Бешуля // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. – 2013. – № 4. – С. 26–35) (табл. 3).

Таблица 2.

Вид и количество исследованных объектов АР ФРО на коррозионных препаратах.

Название органа и артерий, образовавших русло	Количество органов (шт.)	Количество коррозионных препаратов (шт.)	Количество артериальных разветвлений	Количество артериальных сегментов (шт.)
Скелетная мышца (правая голень) (правая задняя большеберцовая артерия)	5	11	295	607
Сердце (коронарные артерии)	39	32	3175	6604
Почка (почечные артерии)	38	32	10263	11179
Головной мозг (передняя, средняя, задняя мозговые и базилярная артерии)	5	48	1512	3140
Печень (собственная печеночная артерия)	5	5	1712	3610
Селезенка (селезеночная артерия)	69	66	7793	9659
ВСЕГО	161	194	24750	34799

Разработана методика геометрического моделирования и визуализации поверхностей свободных форм, заданных множеством характерных точек. Методика основана на интерполяции поверхностей с помощью смешивающих функций радиального и ортогонального базиса (Kosnikov Yu.N. The Geometrical Principles of Building of Human-Machine Interface for the Control of Multi-parametric Objects // International Journal of Applied Engineering Research. – Volume 10, Number 8(2015). – P.19325 – 19330. URL: https://www.ripublication.com/Volume/ijaerv10n8.htm$; Kosnikov Yu.N. Geometrical modeling of spatial objects for scientific visualization interfaces // Journal of Physics: Conference Series. – 2017. – Volume 803, Number 1. – P.1–6. – [Электронный ресурс],URL: http://iopscience.iop.org/article/10.1088/1742-6596/803/1/012078/meta; Y.N.Kosnikov, A.V. Kuzmin, Hoang T.H. Morphing of spatial objects in real time with interpolation by functions of radial and orthogonal basis // Journal of Physics: Conference Series. – 2018. – Volume 1015:

[Электронный ресурс]. ¬ Доступно из URL: http://iopscience.iop.org/article/10.1088/1742-6596/1015/3/032066/meta).

Таблица 3.

Вид и количество исследованных объектов АР ФРО на ангиограммах

Название органа и артерий, образовавших русло	Количество органов (шт.)	Количество ангиорамм (шт.)	Количество артериальных разветвлений (шт.)	Количество артериальных сегменто (шт.)
Сердце (коронарные артерии)	84	168	516	1033
Почки (почечные артерии)	63	63	2359	2359
Всего	147	231	2875	3392

Обобщен опыт проектирования гидравлических приводов технических систем (Голубовский В.В.,Симанин Н.А. Проектирование элементов и систем автоматического регулирования гидравлических приводов технологического оборудования. (Монография)Пенза: Изд-во Пенз. гос. технол. ун-та, 2015 – 180 с.). Предполагается использовать его при построении модели кровотока через АР различных органов.

Проработаны теоретические аспекты методов анализа состояния различных механических систем и определения их оптимальных параметров при различных воздействиях (Монахов В.А. Дискретная механика стержневых систем. Монография. Пенза: Издательство Пензенского государственного университета архитектуры и строительства, 2017. – 408 с., Монахов В.А. Динамика упругопластических систем в фазовом пространстве. Монография. Пенза: Издательство Пензенского государственного университета архитектуры и строительства, 2004. – 352 с.), разработаны соответствующие программные средства (Монахов В.А., Зайцев М.Б. Расчет стержневых систем с использованием теории графов в среде "Matlab" // Моделирование и механика конструкций. 2016. № 3. С. 13).

Подобрано лицензионное программное обеспечение, которое будет использовано для статистического анализа фактических данных и разработки оригинальных компьютерных программ. Созданы компьютерные базы данных результатов измерения АР некоторых ФРО человека (см. выше). Отработана методика статистического анализа результатов измерения АР некоторых ФРО (см. выше).

4.2.2. Публикации (не более 15) участников коллектива, включая руководителя коллектива, наиболее близко относящиеся к проекту за последние 5 лет (*для каждой публикации, при наличии, указать ссылку в сети Интернет для доступа эксперта к аннотации или полному тексту публикации)*

1. Потапов, В. В. Особенности течения крови в структурно-различных артериальных дихотомиях [Текст] / В. В. Потапов, О. К. Зенин, А. В. Дмитриев // Университетская Клиника. – 2017. – Т. 2, № 4 (25). – С. 151-155. http://mzdnr.ru/doc/nauchno-prakticheskiy-zhurnal-universitetskaya-klinika-no4-25-t2

2. Исследование тока крови в различного типа дихотомиях артериального русла тела человека [Текст] / В. С. Оверко, О.К. Зенин, В.В.Белоусов, П.А. Тополов, А.В. Дмитриев, М.В. Бескровная // Вісник Вінницького політехнічного інституту. – 2014. – № 3 (114). – С. 86-90. https://visnyk.vntu.edu.ua/index.php/visnyk/article/view/936

3. Зенин, О. К. Способ реставрации анатомических препаратов [Текст] / О. К. Зенин, О. В. Калмин // Известия высших учебных заведения. Поволжский регион. Медицинские науки. – 2017. – № 2. – С. 16-22. https://izvuz_mn.pnzgu.ru/mn2217

4. Нарушения внутрипочечной гемодинамики при остром повреждении почек Известия высших учебных заведения [Текст] / Е. К. Шраменко, И.В. Кузнецова, В.В. Потапов, О.К. Зенин // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. – 2018. – № 2. – С. 112-118. https://izvuz_mn.pnzgu.ru/mn218

5. Компьютерное моделирование течения крови в структурно-различных артериальных дихотомиях [Электронный ресурс] / В. С. Оверко, О.К. Зенин, А.В. Дмитриев, И.В. Бочкарева // Актуальные проблемы медицинской науки и образования (АПМНО-2017) : сборник статей VI Международной научной конф. / под ред. А. Н. Митрошина, С. М. Геращенко ; 14–15 сентября 2017 г. – Пенза : Изд-во ПГУ, 2017. – С. 55-58. – Режим доступа: https://i_med.pnzgu.ru/files/i_med.pnzgu.ru/apmno_2017_sb.pdf, свободный.

6. Y.N.Kosnikov, A.V. Kuzmin, Hoang T.H. Morphing of spatial objects in real time with interpolation by functions of radial and orthogonal basis // Journal of Physics: Conference Series. – 2018. – Volume 1015: [Электронный ресурс]. ¬ Доступно из URL: http://iopscience.iop.org/article/10.1088/1742-6596/1015/3/032066/meta (Scopus)

7. Косников Ю.Н., Хоанг Т.Х. Моделирование и визуализация неаналитических поверхностей // XXI век: итоги прошлого и проблемы настоящего плюс. Научное периодическое издание. Серия: Технические науки. Информационные технологии. – Пенза: Изд-во ПГТУ, 2016, №6(36). – С.129 – 136. URL: http://www.penzgtu.ru/fileadmin/filemounts/science/xxi_pub/2016_34.pdf (ВАК)

8. Kosnikov Yu.N. Geometrical modeling of spatial objects for scientific visualization interfaces // Journal of Physics: Conference Series. – 2017. – Volume 803, Number 1. – P.1–6. – [Электронный ресурс],URL: http://iopscience.iop.org/article/10.1088/1742-6596/803/1/012078/meta (Scopus)

9. Косников Ю.Н., Хоанг Т.Х. Моделирование объектов интерфейса виртуального окружения для эргатических систем // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Технические науки. – 2016. – №3. – С.16–28. URL: https://izvuz_tn.pnzgu.ru/tn2316 (ВАК)

10. Kosnikov Yu.N. The Geometrical Principles of Building of Human-Machine Interface for the Control of Multi-parametric Objects // International Journal of Applied Engineering Research. – Volume 10, Number 8(2015). – P.19325 – 19330. URL: https://www.ripublication.com/Volume/ijaerv10n8.html (Scopus)

11. Симанин Н.А., Голубовский В.В. Проектирование элементов и систем автоматического регулирования гидравлических приводов технологического оборудования. (Монография)Пенза: Изд-во Пенз. гос. технол. ун-та, 2015 – 180 с. URL: https://elibrary.ru/item.asp?id=26145393

12. Монахов В.А. Дискретная механика стержневых систем. Пенза: Издательство Пензенского государственного университета архитектуры и строительства, 2017. – 408 с. https://naukovedenie.ru/PDF/50TVN315.pdf

13. Монахов В.А., Зайцев М.Б. Расчет стержневых систем с использованием теории графов в среде "Matlab" // Моделирование и механика конструкций. 2016. № 3. С. 13. https://elibrary.ru/item.asp?id=25995194

14. Монахов В.А., Гаврилов П.К. Анализ методов расчёта стержневых систем, представленных механическими моделями из конечных элементов // Моделирование и механика конструкций. 2018. № 7. С. 7. https://elibrary.ru/item.asp?id=34992622

15. Монахов В.А., Саакян Р.Ю., Урин В.В. Алгоритм расчёта рамы на устойчивость на основе дискретной модели расщеплённого стержня // Региональная архитектура и строительство. 2017. № 2 (31). С. 86-94. https://elibrary.ru/item.asp?id=30488675