

УДК: 519.8

Современные методы математического моделирования кровотока с помощью осредненных моделей

С. С. Симаков

Московский физико-технический институт,
Россия, 141701, г. Долгопрудный, Институтский пер., д. 9
Институт вычислительной математики РАН,
Россия, 119333, г. Москва, ул. Губкина, д. 8
Сеченовский университет,
Россия, 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2
E-mail: simakov.ss@mipt.ru

*Получено 26.07.2018, после доработки — 07.08.2018.
Принято к публикации 21.09.2018.*

Изучение физиологических и патофизиологических процессов, связанных с системой кровообращения, является на сегодняшний день актуальной темой многих исследований. В данной работе рассматривается ряд подходов к математическому моделированию кровотока, основанных на пространственном осреднении и/или использующих стационарное приближение. Обсуждаются допущения и предположения, ограничивающие область применения моделей такого рода. Приводятся наиболее распространенные математические постановки задач и кратко описываются методы их численного решения. В первой части обсуждаются модели, основанные на полном пространственном осреднении и/или использующие стационарное приближение. Один из наиболее распространенных на сегодняшний день подходов состоит в проведении аналогий между течением вязкой несжимаемой жидкости в эластичных трубках и электрическим током в цепи. Такие модели используются не только сами по себе, но и как способ постановки граничных условий в моделях, учитывающих одномерную или трехмерную пространственную зависимость переменных. Динамические, полностью осредненные по пространству модели позволяют описывать динамику кровотока на достаточно больших временных интервалах, равных длительности десятков сердечных циклов и более. Далее рассмотрены стационарные модели основанные как на полностью осредненном, так и на двухмерном подходе. Такие модели могут быть использованы для моделирования кровотока в микроциркуляторном русле. Во второй части обсуждаются модели, основанные на одномерном осреднении параметров кровотока. Преимущество данного подхода также состоит в невысоких, по сравнению с трехмерным моделированием, требованиях к вычислительным ресурсам и возможности охвата всех достаточно крупных кровеносных сосудов в организме. Модели данного типа позволяют рассчитывать параметры кровотока в каждом сосуде сосудистой сети, включенной в модель. Структура и параметры такой сети могут быть заданы как на основе данных литературы, так и с помощью методов сегментации медицинских данных. Основными и весьма существенными предположениями при выводе одномерных уравнений из уравнений Навье–Стокса с помощью асимптотического анализа или их интегрирования по объему являются радиальная симметрия течения и постоянство формы профиля скорости в поперечном сечении. Существующие в настоящее время работы, посвященные валидации одномерных моделей, их сравнению между собой и с данными клинических исследований, позволяют говорить об успешности данного подхода и подтверждают возможность его использования в медицинской практике. Одномерные модели позволяют описывать такие динамические явления, как распространение пульсовой волны и звука Короткова. В этом приближении могут быть учтены такие факторы, как действие на кровотоки силы тяжести, действие на стенки сосудов силы сжатия мышц, регуляторные и ауторегуляторные эффекты.

Ключевые слова: математическое моделирование, гемодинамика, кровообращение, осреднение

Работа выполнена при поддержке Российского научного фонда, проект № 14-31-00024.

© 2018 Сергей Сергеевич Симаков

Modern methods of mathematical modeling of blood flow using reduced order methods

S. S. Simakov

Moscow Institute of Physics and Technology,
9 Institutskiy per., Dolgoprudny, 141701, Russia
Institute of Numerical Mathematics RAS,
8 Gukina st., Moscow, 119333, Russia
Sechenov University,
8-2 Trubetskaya st., Moscow, 119991, Russia

E-mail: simakov.ss@mipt.ru

Received 26.07.2018, after completion – 07.08.2018.

Accepted for publication 21.09.2018.

The study of the physiological and pathophysiological processes in the cardiovascular system is one of the important contemporary issues, which is addressed in many works. In this work, several approaches to the mathematical modelling of the blood flow are considered. They are based on the spatial order reduction and/or use a steady-state approach. Attention is paid to the discussion of the assumptions and suggestions, which are limiting the scope of such models. Some typical mathematical formulations are considered together with the brief review of their numerical implementation. In the first part, we discuss the models, which are based on the full spatial order reduction and/or use a steady-state approach. One of the most popular approaches exploits the analogy between the flow of the viscous fluid in the elastic tubes and the current in the electrical circuit. Such models can be used as an individual tool. They also used for the formulation of the boundary conditions in the models using one dimensional (1D) and three dimensional (3D) spatial coordinates. The use of the dynamical compartment models allows describing haemodynamics over an extended period (by order of tens of cardiac cycles and more). Then, the steady-state models are considered. They may use either total spatial reduction or two dimensional (2D) spatial coordinates. This approach is used for simulation the blood flow in the region of microcirculation. In the second part, we discuss the models, which are based on the spatial order reduction to the 1D coordinate. The models of this type require relatively small computational power relative to the 3D models. Within the scope of this approach, it is also possible to include all large vessels of the organism. The 1D models allow simulation of the haemodynamic parameters in every vessel, which is included in the model network. The structure and the parameters of such a network can be set according to the literature data. It also exists methods of medical data segmentation. The 1D models may be derived from the 3D Navier–Stokes equations either by asymptotic analysis or by integrating them over a volume. The major assumptions are symmetric flow and constant shape of the velocity profile over a cross-section. These assumptions are somewhat restrictive and arguable. Some of the current works paying attention to the 1D model's validation, to the comparing different 1D models and the comparing 1D models with clinical data. The obtained results reveal acceptable accuracy. It allows concluding, that the 1D approach can be used in medical applications. 1D models allow describing several dynamical processes, such as pulse wave propagation, Korotkov's tones. Some physiological conditions may be included in the 1D models: gravity force, muscles contraction force, regulation and autoregulation.

Keywords: mathematical modeling, haemodynamics, blood flow, reduced order models

Citation: *Computer Research and Modeling*, 2018, vol. 10, no. 5, pp. 581–604 (Russian).

This work was supported by the Russian Scientific Foundation, project No. 14-31-00024.

Введение

Сердечно-сосудистые заболевания по-прежнему являются лидирующим фактором смертности во всем мире. Поэтому изучение физиологических и патофизиологических процессов в сердечно-сосудистой системе (ССС) остается актуальной темой многих современных научных исследований. Одним из активно развивающихся направлений в этой области является математическое моделирование кровотока с помощью моделей, в том числе использующих различные степени пространственного осреднения. За последние 30 лет сформировалось несколько ключевых подходов, позволяющих математически описывать локальные и системные процессы, связанные с течением крови. Разрабатываемые в настоящее время пациентоориентированные вычислительные технологии делают возможным проведение индивидуализированных виртуальных исследований для анализа тяжести заболеваний ССС и оценки эффективности различных способов лечения до начала медикаментозной или хирургической терапии.

В зависимости от прикладной задачи предложены математические модели кровотока, имеющие различную степень пространственной детализации. Полностью осредненные по пространству модели (нульмерные модели) оперируют средними характерными значениями кровотока и давления во всем организме или его частях (компартаментах), соответствующих органам, участкам тканей или отдельным частям тела, без детализации параметров кровотока в конкретных сосудах [Crepeau, Sorine, 2007]. Для создания таких моделей, как правило, используется математический аппарат, включающий алгебраические и обыкновенные дифференциальные уравнения (ОДУ) [Quarteroni, Rozza, 2014]. Осредненные модели этого вида содержат небольшое количество хорошо определяемых для конкретного организма параметров. Они не требовательны к вычислительным ресурсам и позволяют достаточно точно и быстро воспроизводить общие физиологические закономерности и процессы с большими характерными временами (около десяти сердечных циклов и более). Например, динамическая четырехкамерная модель сердца, основанная на жесткой системе обыкновенных дифференциальных уравнений [Холодов, 2001], модель церебральной гемодинамики, основанная на нелинейном дифференциальном уравнении Ван дер Поля – Дуффинга [Parshin et al., 2016; Cherevko et al., 2016]. Другим направлением использования моделей данного класса является описание стационарных и квазистационарных состояний организма. Например, течение крови в микроциркуляторном русле (двумерная по пространству стационарная модель) [Isaikin et al., 2005; Kholodov et al., 2005; Kholodov et al., 2006], средние параметры при периодическом функционировании сердца (стационарная модель без детализации по пространству, то есть фактически параметрическая функциональная зависимость) [Холодов, Евдокимов, 2001; Симаков и др., 2008].

Детальное описание течения крови в крупных сосудах проводится с помощью уравнений Навье – Стокса в трехмерном или двумерном приближении [Formaggia et al., 2009]. Такой подход требует применения методов решения нелинейных уравнений в частных производных в трехмерных областях сложной формы [Blanco, Feijóo, 2010; Xiao et al., 2014]. При этом возникает проблема построения трехмерной геометрии, соответствующей форме сосуда или участка сосудистого русла. Эта проблема может быть решена методами сегментации медицинских изображений, полученных с помощью МРТ/КТ [Vassilevski et al., 2015; Danilov et al., 2016]. Использование трехмерных и двумерных моделей требует постановки граничных условий на границах, через которые происходит течение крови, задания реологических свойств крови, учета подвижности стенки сосудов, упругих свойств стенки, давления окружающих тканей. Все это делает использование моделей данного класса весьма сложным, трудоемким процессом, требующим достаточного большого количества вычислительных ресурсов. Характерной областью применения данных моделей является трехмерный анализ параметров кровотока в аорте [Sazonov et al., 2017], в магистральных церебральных сосудах [Liu et al., 2017], в аневризмах [Khe et al., 2016].

Анализ кровотока в сосудистой сети, включающей сотни сосудистых сегментов, проводится с помощью одномерных сетевых динамических моделей (см. [Abakumov et al., 1997; Холодов, 2001; Formaggia et al., 2003] и др.). В этих моделях кровоток рассматривается как течение вязкой несжимаемой жидкости в сети эластичных трубок. Наиболее распространенными предположениями при их выводе из уравнений Навье–Стокса являются сохранение круглого поперечного сечения у сосудов и сохранение параболического профиля скорости течения при пульсациях. Индивидуализация данного класса моделей требует задания сети одномерных прямолинейных сегментов, имеющих свойства соответствующих сегментов сосудистого русла. Данная проблема может быть решена при помощи анализа анатомических атласов, опубликованных физиологических данных [Caro et al., 2012; Schmidt, Thews, 1989], агрегированных данных лабораторных исследований и экспериментальных работ [Avolio, 1980; Stergiopoulos et al., 1992; Wang, Parker, 2004; Alastruey et al., 2009; Bunicheva et al., 2013; Simakov, Kholodov, 2008], путем использования детализированных трехмерных анатомических моделей [Blanco et al., 2015] или методами сегментации медицинских изображений, полученных с помощью МРТ/КТ для построения трехмерной структуры сосудистого русла и, затем, процедуры выделения центральных линий и их спрямления [Gamilov et al., 2014; Vassilevski et al., 2015; Danilov et al., 2016]. Данный класс моделей при объединении с моделью сердца и микроциркуляции позволяет описывать системный кровоток в рамках всего организма.

Осредненные динамические и стационарные модели

Осредненные по пространству динамические модели кровотока

Осредненные математические модели кровотока устанавливают взаимосвязь между средними характерными значениями объемного кровотока (Q), давления (P) и объема крови (V) во всем организме или его частях (компартаментах). Такие модели используются для описания сегмента одного сосуда [Milisic, Quarteroni, 2004], участка сети крупных кровеносных сосудов [Korakianitis, Shi, 2006], для описания параметров кровотока в микроциркуляторном русле [Kholodov et al., 2006], для описания сердечного выброса в динамике [Холодов, 2001] или осредненно [Холодов, Евдокимов, 2001], для постановки граничных условий на концах терминальных сосудов в моделях, учитывающих пространственную размерность, для замыкания таких моделей [Холодов, 2001; Simakov, Kholodov, 2008; Borzov et al., 2012a] и для объединения моделей, имеющих разные пространственные размерности [Dobroserdova et al., 2016]. Обзор различных аспектов, связанных с применением осредненных моделей для моделирования кровотока, может быть найден в [Shim et al., 2004; Shi et al., 2011; Kokalari et al., 2013; Quarteroni, Rozza, 2014; Caroccia, 2015]. В данном разделе обобщены идеи данного подхода и представлено несколько математических постановок задач для осредненного моделирования кровотока в сосуде, в сердце и в микроциркуляторном русле.

Рассмотрим принципы построения осредненных моделей для участка сосудистой сети. Модели рассматриваемого класса, как правило, основаны на законе сохранения массы в виде

$$\frac{dV}{dt} = Q_{in} - Q_{out}, \quad (1)$$

где Q_{in} — сумма всех потоков, втекающих в компармент, Q_{out} — сумма всех потоков, вытекающих из компармента, и широко используемого в физиологии закона Пуазейля:

$$\Delta P = RQ, \quad (2)$$

где ΔP — разность давлений между двумя компартаментами, Q — объемный кровоток между компартаментами, R — гидродинамическое сопротивление между компартаментами, которое может быть постоянным, зависящим от времени или от гемодинамических параметров (например,

ауторегуляторные изменения сопротивления микроциркуляторной сети в зависимости от кровотока). Используя объем компартмента (V) в качестве основной переменной и считая оболочку линейно растяжимой ($V = PC$), одно из простейших описаний динамики кровотока может быть дано в виде [Холодов, 2001]

$$I \frac{d^2 V}{dt^2} + R \frac{dV}{dt} + \frac{V}{C} = P^{ext}, \quad (3)$$

где I — массовая характеристика (инерционность) крови, R — гидродинамическое сопротивление, C — эластичность, P — давление внутри компартмента, P^{ext} — давление на стенки компартмента за счет действия внешних сил. Уравнения вида (3) хорошо известны. Они описывают свободные и вынужденные колебания гармонических осцилляторов различной физической природы. В том числе, в соответствии со вторым законом Кирхгофа, они описывают колебания переменного тока в электрической последовательно соединенной RLC цепи

$$L \frac{dI_e}{dt} + R_e I_e + U_C = E, \quad (4)$$

где I_e — сила тока, L — индуктивность, R_e — электрическое сопротивление, C — емкость, U_C — напряжение на конденсаторе, E — ЭДС внешнего источника (генератора). Учитывая, что

$$I_e = \frac{dq}{dt}, \quad U_C = \frac{q}{C_e}, \quad (5)$$

где q — электрический заряд, (4) может быть переписано в виде

$$L \frac{d^2 q}{dt^2} + R_e \frac{dq}{dt} + \frac{q}{C_e} = E. \quad (6)$$

Совпадение (6) и (3), а также схожесть (1) с первым законом Кирхгофа и (2) с законом Ома для участка цепи позволяют проводить электромеханическую аналогию между кровотоком в участке сосудистой сети и электрическим током в электрической цепи с набором последовательно и параллельно соединенных элементов. При этом электрический потенциал ассоциируется с гидродинамическим давлением (P); электрический заряд (q) — с объемом; электрический ток (I_e) — с объемным кровотоком (Q); электрическое сопротивление (R_e) — с гидродинамическим сопротивлением (R), обусловленным вязкой диссипацией; емкость конденсатора (C_e) — с эластичностью компартмента (C); индуктивность (L) — с инерционностью крови (I_e). Этот подход получил широкое распространение, поскольку математический аппарат для расчета электрических цепей хорошо развит и не требователен к вычислительным ресурсам, так как он сводится к решению задачи Коши для системы ОДУ. В [Milisic, Quarteroni, 2004] доказано, что решение, получаемое при моделировании сосудистой сети с помощью осредненного электромеханического подхода, аппроксимирует решение, получаемое с помощью линейризованной одномерной системы уравнений гемодинамики с первым порядком по пространству и времени.

Осредненные модели позволяют учитывать ряд физиологических эффектов, таких как нервная регуляция сосудистого русла [Shim et al., 2004; Štikonienė et al., 2004; Liang, Liu, 2006] и вязкоэластичность сосудистой стенки [Carossa, 2015].

Модели функции сердца

Аналогичный подход может быть использован для построения динамической четырехкамерной модели сердца, в которой компартментами являются камеры сердца (см. [Холодов, 2001; Симаков, Холодов, 2008; Симаков и др., 2008] и др.). Эта модель может быть дополнена осредненной моделью функционирования клапанов [Korakianitis, Shi, 2006] и объединена с осредненной,

одномерной и другими моделями кровотока. Каждая камера сердца рассматривается как сферический резервуар. Эластичность стенок может меняться во времени в соответствии с потенциалом действия, возбуждаемым в миокарде водителем ритма. Камеры соединены в определенной последовательности. Некоторые соединения перекрыты клапанами, обладающими благодаря своему анатомическому строению односторонней пропускной способностью, что обеспечивает преимущественно односторонний кровоток (за исключением небольшого обратного кровотока (регургитации) во время закрытия клапанов). Далее для индексов приняты следующие обозначения: d — фаза диастолы, fr — сила трения, \max — максимальное значение, \min — минимальное значение, p — сила давления, pb — начало P -волны, pw — длительность P -волны, r — сила сопротивления, s — систола, $s1$ — пик систолы, $s2$ — конец систолы, 0 — начальное значение.

По аналогии с (3) для объема каждой камеры записывается соотношение

$$I_j \frac{d^2 V_j}{dt^2} + R_j \frac{dV_j}{dt} + e_j(t) (V_j - V_j^d) = p_j, \quad j = 1, \dots, 4, \quad (7)$$

где e_j — коэффициент жесткости, определяемый как

$$e_j(t) = E_j^{syst} + \frac{E_j^{syst} + E_j^{diast}}{2} e(t), \quad (8)$$

где V_j^d — экспериментально определяемая константа, E_j^{syst} , E_j^{diast} — константы, определяемые независимо для каждой камеры сердца, $e(t)$ — периодическая функция активации, определяемая динамикой электрического потенциала в миокарде, возникающего в результате активности водителя ритма, и обусловленная проводящими свойствами миокарда (может изменяться, например, при аритмиях). При таком подходе предполагается, что сокращение миокарда обусловлено его переменной эластичностью, связанной с распространением потенциала действия [Suga et al., 1973; Sungawa, Sagawa, 1982]. Аналитический вид $e(t)$ для левого желудочка может быть выбран в виде

$$e_{lv}(t) = \begin{cases} 1 - \cos\left(\frac{t}{T_{s1}}\pi\right), & 0 \leq t \leq T_{s1}, \\ 1 - \cos\left(\frac{t - T_{s2}}{T_{s1} - T_{s2}}\pi\right), & T_{s1} < t < T_{s2}, \\ 0, & T_{s2} \leq t \leq T, \end{cases} \quad (9)$$

а для левого предсердия — в виде

$$e_{la}(t) = \begin{cases} 0, & 0 \leq t \leq T_{pb}, \\ 1 - \cos\left(\frac{t - T_{pb}}{T_{pw}}2\pi\right), & T_{pb} < t < T_{pb} + T_{pw}, \\ 0, & T_{pb} + T_{pw} \leq t \leq T. \end{cases} \quad (10)$$

Соединение камер между собой, а также с артериальными и венозными компартментами или другими моделями кровотока в сосудистой сети описывается законом Пуазейля (2) в виде

$$Q_{ij} = \frac{\alpha_{ij}}{r_{ij}} (P_j - P_i), \quad (11)$$

или [Korakianitis, Shi, 2006]

$$Q_{ij} = \frac{\alpha_{ij}}{r_{ij}} \sqrt{|(P_j - P_i)|}, \quad (12)$$

где i, j — пара индексов, соответствующая индексам стыкуемых камер или камеры и конца стыкуемого сосуда, r_{ij} — гидравлическое сопротивление потока между камерами или между камерой и сосудом, P_i — давление в камере сердца или на конце сосуда, Q_{ij} — объемный кровоток между камерами или между камерой и сосудом, $\alpha_{i,j}$ — функция угла открытия клапана:

$$\alpha_{ij} = \begin{cases} 0, & -\infty < \theta \leq \theta_{ij}^{\min}, \\ \frac{1 - \cos \theta_{ij}}{1 - \cos \theta_{ij}^{\max}}, & \theta_{ij}^{\min} < \theta \leq \theta_{ij}^{\max}, \\ 1, & \theta > \theta_{ij}^{\max}, \end{cases} \quad (13)$$

где θ — угол открытия клапана; законом сохранения массы (1) в виде

$$\frac{dV_i}{dt} = \sum_j \alpha_{ij} Q_{ij}, \quad i = 1, \dots, 4, \quad (14)$$

где i — индекс камеры сердца, j — индексы соседних камер или концов сосудов.

Движение клапанов описывается углом их открытия [Korakianitis, Shi, 2006] и определяется приложенными к клапанам силами, что может быть записано в виде

$$\frac{d^2 \theta_{ij}}{dt^2} = K^{fr} \frac{d\theta_{ij}}{dt} + K^p (P_j - P_i) \psi_{ij} \cos \theta_{ij} + F_{ij}^r, \quad (15)$$

где

$$\psi_{ij} = \begin{cases} 0, & P_i < P_j \text{ и } \theta_{ij} < \theta_{ij}^{\min}, \\ 1, & \text{иначе,} \end{cases} \quad (16)$$

$$F_{ij}^r = \begin{cases} 0, & \theta_{ij}^{\max} \theta_{ij} < \theta_{ij}^{\max}, \\ K^r \operatorname{tg} \left(10 (\theta_{ij} - \theta_{ij}^{\max}) \right), & \theta_{ij} \geq \theta_{ij}^{\max} \text{ и } \frac{d\theta_{ij}}{dt} > 0, \\ K^r \operatorname{tg} \left(10 (\theta_{ij} - \theta_{ij}^{\min}) \right), & \theta_{ij} \leq \theta_{ij}^{\min} \text{ и } \frac{d\theta_{ij}}{dt} < 0, \end{cases} \quad (17)$$

где K^{fr} , K^p , K^r — константы сил трения, давления и сопротивления.

В отличие от [Korakianitis, Shi, 2006] здесь явно учитываются анатомические особенности функционирования клапанов: в норме клапаны не могут выворачиваться внутрь после полного закрытия и удерживаются сухожилиями при полном открытии. В соответствии с этим введены функция ψ (16) и асимптотический рост силы сопротивления, описываемый (16).

Полученная в итоге модель состоит из четырех нелинейных ОДУ второго порядка, связанных между собой дополнительными алгебраическими соотношениями и дифференциальными соотношениями первого порядка. Описываемый процесс включает короткие интервалы быстрого роста (систола) и падения (диастола) решения. Из чего можно заключить, что система является жесткой. Для ее численной дискретизации могут быть использованы метод продолженных систем (пары Обрешкова) [Butcher, Sehnalová, 2013] и его реализация в виде A и L устойчивой схемы третьего порядка аппроксимации [Холодов и др., 1985].

Альтернативные подходы к моделированию функции сердца связаны с заданием сердечного выброса, как функции от времени, с использованием модели сердечного выброса из желудочков, согласованной с давлением наполнения предсердий [Abakumov et al., 1997; Abakumov et al., 2000; Ашметков и др., 2001], с заданием физиологических эмпирических закономерностей в виде диаграмм «давление–объем» [Schmidt, Thews, 1989; Холодов, Евдокимов, 2001; Симаков и др., 2008]. Все эти модели успешно используются для получения замкнутых моделей кровообращения и консервативного транспорта веществ в ней (см. [Холодов, 2001; Liang, Liu, 2005; Lagana et al., 2005; Liang, Liu, 2006; Симаков и др., 2008; Borzov et al., 2012a; Borzov et al., 2012b] и др.).

Интересный подход к моделированию церебральной гемодинамики предложен в [Cherevko et al., 2016]. Для моделирования динамики параметров церебрального кровотока предлагается использовать уравнение Ван дер Поля – Дуффинга, описывающее колебания с нелинейным затуханием:

$$\varepsilon q'' + P_2(q) q' + Q_3(q) = ku(t), \quad (18)$$

где q — нормализованное давление, u — скорость кровотока, $P_2(q) = a_0 + a_1q + a_2q^2$, $Q_3(q) = b_0 + b_1q + b_2q^2 + b_3q^3$. В данном подходе церебральный кровоток анализируется с помощью диаграмм «давление–скорость». Параметры модели подбираются путем сопоставления результатов моделирования с данными клинических измерений конкретных пациентов. Некоторые свойства этой модели также исследованы в [Parshin et al., 2016].

Микроциркуляторное русло

Микрососудистое русло обладает высоким гидродинамическим сопротивлением и небольшой эластичностью. Кровоток в микроциркуляторном русле является практически стационарным. Он обусловлен артериовенозным градиентом давления, действием регуляторных механизмов и реологическими свойствами крови. Одним из простейших подходов к моделированию течения крови в области микроциркуляции состоит в использовании закона Пуазейля (2), в котором свойства участка микроциркуляторного русла описываются коэффициентом гидродинамического сопротивления R , а перепад давления рассматривается между концами крупных терминальных артерий и вен. Такой подход используется при разработке сетевых моделей системного кровотока, включающих артериальный и венозный отделы (см. [Abakumov et al., 1997; Холодов, 2001; Simakov, Kholodov, 2008] и др.).

Существуют методы детального моделирования кровотока в микроциркуляторном русле. Рассматривается сеть из артериол, капилляров и венул. Данные о структуре микрососудистого русла могут быть получены путем сегментации данных микроКТ [Stamatelos et al., 2014] или сгенерированы на основе данных о статистическом распределении длин и диаметров микрососудов [Gorodnova et al., 2016]. Для каждого микрососуда и соединений между ними записываются соотношения типа (1), (2), считается, что производная объема компартментов от времени в (1) равна нулю [Stamatelos et al., 2014; Gorodnova et al., 2016]. На рассматриваемых пространственных масштабах большую роль играют реологические свойства крови и ее насыщение эритроцитами (гематокрит). Поэтому основной особенностью данного подхода является нелинейная обратная зависимость гидродинамического сопротивления от объемного кровотока, которая при подстановке (2) в (1) качественно может быть выражена как $Q = \psi(Q)$ [Geddes et al., 2010], например:

$$Q = \left(1 + \xi Q^2\right)^{-1} \frac{8\mu l}{\pi r^4} \Delta P, \quad (19)$$

где R — коэффициент гидродинамического сопротивления из (2), μ — вязкость, l — длина сосуда, r — радиус сосуда, ξ — параметр. Также следует учитывать возможность окклюзии микрососудов при росте тромбов [Bouchnita et al., 2016] или при чрезмерном замедлении кровотока, приводящем к росту вязкости. При численном моделировании микроциркуляторного кровотока с помощью такого подхода требуется решение системы алгебраических нелинейных уравнений высокого порядка, так как характерное количество капилляров в 1 мм^3 тканей тела человека составляет около $3 \cdot 10^2 - 3 \cdot 10^3$. Модели данного класса позволяют проводить численные расчеты изменений объемного кровотока в микроциркуляторном русле при опухолевом ангиогенезе [Kuznetsov et al., 2016].

Для моделирования кровотока в микроциркуляторной сети отдельного органа или достаточно большого участка ткани предложена модель, основанная на процессе фильтрации в пористой среде. В одном из вариантов такой модели область микроциркуляции предложено рассмат-

ривать как набор из трех и более двумерных пористых слоев, связанных между собой попарно по третьей координате алгебраическими соотношениями типа (2) [Холодов, Евдокимов, 2001; Kholodov et al., 2006]. В каждом двумерном слое решается эллиптическое уравнение, описывающее стационарную фильтрацию. Внутри первой и последней областей распределены точечные источники и стоки крови, соответствующие соединениям с терминальными сосудами.

$$\Delta p = qr, \quad (20)$$

где p — давление, q — плотность источников/стоков, r — гидродинамическое сопротивление. На границе области ставятся условия непротекания (задача Неймана):

$$\frac{\partial p}{\partial \mathbf{n}} = \mathbf{0}, \quad (21)$$

где \mathbf{n} — внешняя нормаль к границе. Численное решение данной задачи проводилось с помощью монотонной разностной схемы на нерегулярных сетках для эллиптических уравнений в области со многими несвязными границами [Kholodov, 1991]. Источники и стоки могут быть заданы на основе физиологических данных или на основе расчетов кровотока с помощью сетевой вычислительной модели [Isaikin et al., 2005; Kholodov et al., 2005]. Модели данного класса позволяют проводить достаточно детальные численные расчеты транспорта веществ в организме человека.

Одномерные модели

Модели течения крови в одном сосуде

Детальное численное моделирование кровотока в сосудистой сети, включающей десятки и более сосудов, с помощью трехмерных моделей затруднительно в силу ряда причин как технологического, так и практического характера. В частности, требуется учет взаимодействия потока с подвижными стенками сосуда в силу их вязкоупругой деформации; требуется достаточно точное задание трехмерной области сосудистого русла, упругих свойств материала стенки, граничных условий др. С другой стороны, модели, использующие полностью осредненное описание кровотока, не способны описывать такие динамические явления, как распространение пульсовой волны, звуки Короткова и другие. В качестве компромиссного решения был предложен подход, основанный на одномерной модели течения вязкой несжимаемой жидкости по сети эластичных трубок.

Анализ и весьма обширные обзоры различных аспектов, связанных с использованием одномерного подхода для моделирования кровотока, могут быть найдены в [Quarteroni, Formaggia, 2004; Formaggia et al., 2009; Van de Vosse, Stergiopoulos, 2011; Johnson et al., 2011; Shi et al., 2011; Ambrosi et al., 2012; Bessonov et al., 2016]. В данном разделе обсуждаются основные допущения и предположения данного подхода, представлен один из вариантов математической постановки задачи на основе [Холодов, 2001; Simakov, Kholodov, 2008], обсуждаются альтернативные постановки, рассмотрены модификации модели, позволяющие учесть ряд физиологических эффектов.

Одномерные модели кровотока в большинстве случаев основаны на следующих предположениях или на их части. Кровь считается ньютоновской вязкой несжимаемой жидкостью. Вязкость крови считается постоянной. Течение крови в сосудах является радиально-симметричным. Профиль скорости течения в фиксированном поперечном сечении считается постоянным (от почти плоского до пуазейлевского (параболического)). Давление считается постоянным в каждом сечении. Продольное растяжение (удлинение) сосудов считается пренебрежимо малым. Толщина стенок сосудов считается достаточно малой и постоянной. Силы, действующие на стенку, направлены по нормали к ней. Форма поперечного сечения сосудов является круговой. Смещения стенки происходят только в радиальном направлении. Градиент деформации стенки сосуда

меняется вдоль оси непрерывно. Материал стенки сосуда считается несжимаемым, а деформации — линейными. Таким образом, модели данного вида наиболее адекватно описывают кровотоки в крупных и средних артериях и поверхностных венах. Однако они иногда используются и для моделирования кровотока в глубоких венах, поскольку, как правило, в положении стоя глубокие вены под действием силы тяжести расправлены и имеют круглое сечение. Эллиптическая форма поперечного сечения сосуда может быть включена в модель путем модификации уравнения, описывающего эластичность стенки [Simakov et al., 2013; Müller, Toro, 2014; Vassilevski et al., 2015].

С учетом приведенных предположений существует несколько способов получения одномерной модели кровотока. Один из способов состоит в осреднении и асимптотическом анализе уравнений Навье–Стокса по параметру r/L , где r — радиус и L — длина сосуда [Barnard, 1966; Amadori et al., 2007]. Другой способ состоит в интегрировании уравнения Навье–Стокса и уравнения неразрывности по произвольному поперечному сечению [Quarteroni, Formaggia, 2004]. В [Čanić, Kim, 2003] анализируются свойства начальных и граничных условий для одномерной квазилинейной системы уравнений гемодинамики, обеспечивающих гиперболичность на гладких решениях, и доказывається, что в рамках данной модели гладкие граничные условия пульсирующего вида на входе в эластичную трубку неизбежно приводят к образованию ударных волн. Одним из примеров успешного применения такого рода моделей является изучение механизмов генерации звуков Короткова в плечевой артерии [Григорян и др., 1980; Григорян и др., 1981]. В [Olufsen et al., 2000] исследуется один из вариантов постановки граничных условий для терминальных артерий, связанный с использованием самоподобных древовидных структур, имитирующих области микроциркуляции.

Осредненные по поперечному сечению уравнения неразрывности и Навье–Стокса для течения вязкой несжимаемой жидкости в эластичной трубке могут быть записаны в виде

$$\partial \mathbf{V} / \partial t + \partial \mathbf{F}(\mathbf{V}) / \partial x = \mathbf{G}(\mathbf{V}), \quad (22)$$

где

$$\mathbf{V} = \begin{pmatrix} A \\ u \end{pmatrix}, \quad \mathbf{F} = \begin{pmatrix} Au \\ \frac{u^2}{2} + \frac{p}{\rho} \end{pmatrix}, \quad \mathbf{G} = \begin{pmatrix} f_A \\ f_{fr} \end{pmatrix}. \quad (23)$$

Здесь t — время, x — координата вдоль сосуда, $A(t, x)$ — площадь поперечного сечения сосуда, $u(t, x)$ и p — усредненные по поперечному сечению линейная скорость и давление, ρ — плотность крови (считается постоянной), f_A — источник или сток массы (например, в случае кровопотери или переливания крови), f_u — ускорение потока под действием различных сил (трение, гравитация и др.).

В большинстве случаев (непроницаемые сосуды и отсутствие внешних притоков крови) $f_A = 0$. При моделировании кровопотери или переливании крови может быть использован вид

$$f_A = \gamma A, \quad (24)$$

где γ — интенсивность источника или стока массы. При этом при значительной кровопотере наблюдается централизация кровотока [Симаков, 2006]. Действие силы тяжести может быть описано следующим образом:

$$f_u^g = g \sin \theta_k, \quad (25)$$

где g — ускорение свободного падения, θ — угол между сосудом и направлением приложенного силового поля (силы тяжести). Такой подход был использован для моделирования влияния гравитационных перегрузок на системный кровоток [Bunicheva et al., 2004; Bunicheva et al., 2013]. Сила вязкого трения может быть представлена в виде [Холодов, 2001]

$$f_u^{fr} = -\frac{4\pi\mu u}{A^2} (\eta + \eta^{-1}), \quad (26)$$

где μ — вязкость крови, $\eta = A/A_0$, A_0 — площадь поперечного сечения сосуда в нерастянутом состоянии. Благодаря данной зависимости сила трения существенно возрастает как при $\eta \gg 1$, так и при $\eta \rightarrow 0$. В результате она ограничивает размеры сосуда: препятствует бесконечному увеличению поперечного сечения при $\eta \gg 1$ и полному схлопыванию при $\eta \rightarrow 0$. Вторым фактором, лимитирующим размер сосуда, является уравнение, описывающее упругие свойства стенки (30). Характерным анатомическим отличием некоторых глубоких вен от остальных сосудов является наличие клапанов, препятствующих обратному кровотоку. Интенсивность кровотока в таких венах невелика, поэтому динамика угла открытия венозных клапанов существенно ниже, чем у клапанов сердца. В связи с этим влияние венозных клапанов на кровоток в одномерном подходе было предложено учитывать следующим образом [Simakov et al., 2013]:

$$f_u^{vl} = \begin{cases} f_u^{fr}, & u > 0, \\ f_\infty^{fr}, & u < 0, \end{cases} \quad (27)$$

где $f_\infty^{fr} = 100f_{fr}$ — условно бесконечная сила трения, препятствующая обратному кровотоку. Для венозного кровотока с хорошей точностью выполняется приближение $\lim_{u \rightarrow 0+0} \frac{\partial u}{\partial t} \approx 0$. Другие подходы к моделированию функционирования венозных клапанов могут быть найдены, например, в [Snyder, Rideout, 1969], где предложена осредненная модель, и в [Buxton, Clarke, 2006; Ohashi et al., 2000], где используются методы трехмерного моделирования. Осредненный объемный кровоток может быть выражен как $Q = Au$, (22) может быть представлено в переменных (A, Q, p) в неконсервативном виде [Formaggia et al., 2009; Alastruey et al., 2011; Larrabidea et al., 2012; Müller et al., 2013]:

$$\partial A / \partial t + \partial Q / \partial x = f_A, \quad (28)$$

$$\partial Q / \partial t + \partial (\alpha Q^2 / A) \partial x + A / \rho \partial p / \partial x + K_R Q / A = f_Q, \quad (29)$$

где K_R — коэффициент вязкого трения на единицу длины сосуда, α — коэффициент коррекции профиля потока (для пуазейлевского профиля $\alpha = 1$). Эта формулировка одномерных уравнений гемодинамики является довольно распространенной. Она использовалась, например, в работах [Olufsen et al., 2000; Čanić et al., 2006; Mynard, Nithiarasu, 2008; Van de Vosse, Stergiopoulos, 2011; Pan et al., 2014]. Более детальный анализ течения вязкой несжимаемой жидкости в сосудах со слабо нелинейно-упругими стенками в длинноволновом приближении позволяет получить солитонные решения для колебаний давления с помощью уравнения Кортевега – де Фриза [Стереау, Сорине, 2007; Gaik, Demiray, 2008; Elgarayhi et al., 2013]. Однако обобщения этого подхода на кровоток в сосудистой сети, по всей видимости, отсутствуют.

Уравнения (22) или (28), (29) содержат три переменных: A, u, p или A, Q, p . Они дополняются соотношением вида $p = p(A)$, устанавливающим зависимость давления от поперечного сечения в зависимости от упругих свойств стенок сосуда. Эта зависимость может быть измерена экспериментально, в том числе *in vivo* [Armentano et al., 1995; Studinger et al., 2003]. Такая процедура требует использования дорогостоящих ультразвуковых датчиков и инвазивного внутрисосудистого исследования для всех сосудов, включаемых в модель. Это делает невозможным использование данной технологии для настройки параметров модели по данным пациента, получаемым при регулярном обследовании. Вместо этого зависимость $p(A)$ в одномерных моделях задается в аналитическом виде и параметризуется либо строится на основе предварительного моделирования с помощью моделей упругости.

Качественный анализ экспериментальных физических [Pedley, Luo, 1998] и клинических [Armentano et al., 1995; Studinger et al., 2003] данных позволяет заключить, что зависимость $p(A)$ должна иметь вид монотонной S-образной кривой. Такой подход позволяет удовлетворительно описать эластичность сосудов, имеющих круговое, эллиптическое, гантелеобразное

сечения и другие [Григорян и др., 1980; Григорян и др., 1981; Pedley, Luo, 1998; Caro et al., 2012; Müller, Toro, 2014]. Один из вариантов S -образной зависимости представлен в [Холодов, 2001]:

$$p(A) = \rho c_0^2 f(A/A_0), \quad f(\eta) = \begin{cases} \exp(\eta - 1) - 1, & \eta > 1, \\ \ln(\eta), & \eta \leq 1, \end{cases} \quad (30)$$

где c_0 — скорость распространения малых возмущений в материале стенки сосуда. Величина c_0 характеризует эластичность стенки сосуда: большие значения c_0 соответствуют сосудам с большей эластичностью. Другой вариант данной зависимости представлен в [Müller et al., 2013; Müller, Toro, 2014]:

$$f(\eta) \sim \eta^m - \eta^n, \quad m > 0, \quad n \in (-2, 0). \quad (31)$$

Некоторые формы S -образных зависимостей и их линеаризованные версии представлены в [Bunicheva et al., 2004]. Зависимости, основанные на приближении линейно-упругой оболочки, также дают удовлетворительный результат для осредненной линейной скорости кровотока в артериях [Formaggia et al., 2009; Olufsen et al., 2000; Larrabidea et al., 2012; Alastruey et al., 2011; Low et al., 2012].

Один из наиболее развитых подходов к моделированию упругих свойств стенок сосудов основан на комплексной волоконно-упругой модели [Holzapfel et al., 2000; Mori, Peskin, 2009]. В работах [Ozawa et al., 2001; Čanić et al., 2006; Alastruey et al., 2011; Blanco, Feijóo, 2010] учитываются вязкоэластичные эффекты. В такого рода моделях зависимость давления от площади поперечного сечения принимает вид $p(A) = F\left(A, \frac{\partial A}{\partial t}\right)$. Учет изгибов и продольных удлинений приводит к зависимостям типа $p(A) = F\left(A, \frac{\partial A}{\partial t}, \frac{\partial^2 A}{\partial t^2}, \frac{\partial^2 A}{\partial x^2}\right)$. Модели такого рода позволяют объяснить происхождение звуков Короткова [Григорян и др., 1980; Григорян и др., 1981]. Описание основных физиологических факторов, влияющих на эластичность стенок сосудов, а также обзор наиболее распространенных видов $p(A)$ и их влияния на распространение пульсовой волны в одном сосуде представлены в [Vassilevski et al., 2015]. При этом отмечается, что важен не только вид $p(A)$, позволяющий во многих случаях подобрать параметризацию, позволяющую правильно воспроизвести среднюю линейную скорость кровотока в сосудах даже в линейном по радиусу приближении, но и вид производной $\frac{\partial p}{\partial A}$, влияющий на скорость распространения пульсовой волны и ее форму — параметры, которые анализируются гораздо реже.

Во всех упомянутых выше случаях зависимость $p(A)$ характеризует пассивную эластичность сосудистой стенки. Однако на давление в сосуде также оказывают влияние: сокращение и расслабление окружающих мышц и тканей; такие физиологические факторы, как барорецепторная регуляция в ответ на изменение среднего центрального артериального давления в организме; ауторегуляция в ответ на локальные средние изменения механических параметров кровотока, влияющих на проницаемость стенки для некоторых химических веществ (касательное напряжение на стенке); хеморецепторная регуляция в ответ на изменение концентрации кислорода и углекислого газа в крови; такие сосудистые патологии, как атеросклероз и аневризмы. Перечисленные выше факторы могут оказывать существенное влияние при моделировании переходных и динамических процессов в кровеносной системе.

В [Chernyavsky, Kudryashov, 2008] представлена модель ауторегуляции сосуда в ответ на изменение касательного напряжения на его стенке. Изменение касательного напряжения изменяет проницаемость эндотелия для оксида азота NO и в результате влияет на биохимические реакции в тканях стенки сосуда, влияющие на концентрацию ионов кальция Ca^{2+} и фосфорилированного миозина, что в результате приводит к изменению мышечного тонуса и упругих

свойств стенки [Chernyavsky, Kudryashov, 2008]. Аналогичная модель использовалась для моделирования ауторегуляции церебральных сосудов [David et al., 2009].

Решение уравнений химической кинетики для каждого сосуда одновременно с расчетом гемодинамических параметров в нем является отдельной задачей и требует значительных вычислительных ресурсов и специальных численных методов из-за жесткости и нелинейности системы ОДУ. Для моделирования ауторегуляторной функции в большой сосудистой сети в [Simakov et al., 2013] было предложено производить пересчет параметра c_0 из (30):

$$\frac{c_0^{n+1}}{c_0^n} = \sqrt{\frac{\bar{p}_n}{\bar{p}_{n-1}}}, \quad (32)$$

где \bar{p}_n — среднее давление за сердечный цикл n . В соответствии с (32) эластичность стенки остается постоянной при квазистационарном пульсационном режиме течения. В переходных режимах эластичность возрастает с уменьшением среднего за период давления. Эта зависимость может быть получена путем усреднения (30) в предположении, что $f(\eta)$ описывает упругий отклик стенки, связанный с ее анатомическим строением, которое не изменяется. Модель барорецепторной регуляции сосудистого тонуса предложена в [Koshelev et al., 2007]. В ней изменения зависимостей $p(A)$ для периферических сосудов связаны с изменением среднего артериального давления. Регуляторные механизмы в церебральных сосудах, обусловленные изменением концентрации кислорода O_2 , описывались в [Alastruey et al., 2009] путем адаптации периферического гидродинамического сопротивления. Модель регуляции, позволяющая поддерживать дозвучиваемый режим течения крови при гравитационных перегрузках, была предложена в [Bunicheva et al., 2013]. В [Kim et al., 2004] также предложена модель ауторегуляции в церебральных сосудах при изменении силы тяжести. Ряд моделей ауторегуляции и нейрорегуляции в одномерных моделях кровотока рассматривается в [Shi et al., 2011].

Результаты моделирования изменений эластичности сосудистой стенки при атеросклерозе представлены в [Vassilevski et al., 2011c]. Эта математическая модель разработана на основе волоконно-упругого представления произвольного несжимаемого линейно-упругого материала [Mori, Peskin, 2009]. Модель эластичности стенок сосуда с аневризмой представлена в [Low et al., 2012]. Она основана на параметризации $p(A)$ вдоль пораженного сосуда.

Граничные условия

Одномерная модель пульсирующего течения вязкой несжимаемой жидкости в одной эластичной трубке, например в виде (22), (30), обобщается на поток в сети путем постановки граничных условий на входах и выходах из сети (терминальные сосуды или соединения со входами в предсердия и выходами из желудочков сердца), в точках стыковки сосудов (бифуркации артерий, слияния вен, анастомозы, артериовенозные соединения). Поскольку рассматривается гиперболическая система, то граничные условия должны включать уравнения совместности вдоль характеристик, покидающих область. Во многих работах [Abakumov et al., 2000; Formaggia et al., 2003; Sherwin et al., 2003; Simakov, Kholodov, 2008; Müller et al., 2013; Van de Vosse, Stergiopoulos, 2011] отмечено, что в большинстве физиологических режимов выполняется условие $|u| < \sqrt{\frac{A}{\rho} \frac{\partial p}{\partial A}}$; соответственно, в граничных точках всех сосудов существует две характеристики, одна из которых направлена внутрь области интегрирования, а вторая покидает ее. Таким образом, на концах каждого сосуда требуется учет одного уравнения совместности для (22):

$$\mathbf{w}_{ki} \cdot \left(\frac{\partial \mathbf{V}_k}{\partial t} + \lambda_{ki} \frac{\partial \mathbf{V}_k}{\partial x} \right) = \mathbf{0}, \quad k = k_1, k_2, \dots, k_{M_i}, \quad (33)$$

и еще одного граничного условия. Здесь $\{k_1, \dots, k_{M_l}\}$ — индексы сосудов в точке стыковки; M_l — количество сосудов в области стыковки с номером l ; λ , \mathbf{w} — собственное значение и соответствующий левый собственный вектор матрицы Якоби $\frac{\partial \mathbf{F}}{\partial \mathbf{V}}$ (в соответствии с обозначениями (23)), $i = 1, 2$. Выбор значения i производится в соответствии с наклоном характеристики и типом концевой точки сосуда (начало или конец). В начале сосуда $\lambda_{ki} < 0$, в конце сосуда $\lambda_{ki} > 0$. Выражения для λ_{ki} , \mathbf{w}_{ki} найдены, например, в [Simakov, Kholodov, 2008].

В каждой точке стыковки сосудов предполагается выполнение закона сохранения массы в виде

$$\sum_{k=k_1, k_2, \dots, k_{M_l}} \varepsilon_k A_k(t, \tilde{x}_k) u_k(t, \tilde{x}_k) = 0, \quad (34)$$

где $\varepsilon_k = 1$, $\tilde{x}_k = 0$ для исходящего из точки стыковки сосуда, $\varepsilon_k = -1$, $\tilde{x}_k = L_k$ для входящего в точку стыковки сосуда.

В зависимости от предположения о характере течения в области стыковки рассматриваются еще несколько вариантов граничных условий. Предполагая стационарность потока в области стыковки сосудов, пренебрегая в (22) производными по времени и продолжая результат на границу области интегрирования, получаем M_l соотношений, выражающих мгновенное сохранение интеграла Бернулли или сохранение полного давления в точке стыковки [Formaggia et al., 2003; Alastruey et al., 2009; Olufsen et al., 2000; Sherwin et al., 2003; Ozawa et al., 2001; Blanco, Feijóo, 2010; Müller et al., 2013; Low et al., 2012]:

$$\frac{u_k^2(t, \tilde{x}_k)}{2} + \frac{p_k(A_k(t, \tilde{x}_k))}{\rho} = I^l, \quad k = k_1, k_2, \dots, k_{M_l}. \quad (35)$$

Это условие может быть модифицировано с учетом углов между стыкующимися сосудами [Sherwin et al., 2003].

Пренебрегая изменением кинетической энергии при протекании через область стыковки, (35) может быть переписано в виде M_l условий:

$$p_k(A_k(t, \tilde{x}_k)) = \rho I^l, \quad k = k_1, k_2, \dots, k_{M_l}. \quad (36)$$

В случае сложной формы течения в точке стыковки могут быть использованы M_l условий на перепады давлений, известные в физиологии как закон Пуазейля [Холодов, 2001; Simakov, Kholodov, 2008]:

$$p_k(A_k(t, \tilde{x}_k)) - p^l(t) = \varepsilon_k R_k^l A_k(t, \tilde{x}_k) u_k(t, \tilde{x}_k), \quad k = k_1, k_2, \dots, k_{M_l}. \quad (37)$$

Эти соотношения определяют потери давления при прохождении кровотока через точку стыковки, обусловленные гидродинамическим сопротивлением узла R_k^l .

Комбинации (33), (34), (35), или (33), (34), (36), или (33), (34), (37) являются системами, содержащими $2M_l + 1$ алгебраических и дифференциальных уравнений. Дискретизация (33) позволяет записать линейно соотношение между значениями сеточных функций в начальных или конечных точках A_{k_m} и u_{k_m} на верхнем временном слое (сеточные индексы опущены):

$$u_{k_m} = \alpha_{k_m} A_{k_m} + \beta_{k_m}, \quad m = 1, 2, \dots, M_l. \quad (38)$$

В результате каждая из упомянутых выше систем может быть сведена к системе из M_l нелинейных уравнений $\mathbf{A} = \{A_{k_m}\}_{m=1}^{M_l}$ относительно вектора неизвестных $\mathbf{A} = \{A_{k_m}\}_{m=1}^{M_l}$. В общем для всех трех случаев в виде эта система может быть представлена в виде

$$\mathbf{Q}(\mathbf{A}) = \mathbf{C}\mathbf{A}^{\mathbf{II}} + \mathbf{B}\mathbf{A} + \mathbf{R}\mathbf{P}(\mathbf{A}) + \mathbf{D} = \mathbf{0}, \quad (39)$$

где \mathbf{C} , \mathbf{B} , \mathbf{R} — матрицы размерности M_l на M_l ,

$$\mathbf{A}^{\Pi} = \{A_{k_m}^2\}_{m=1}^{M_l}, \quad \mathbf{P} = \{p_{k_m}(A_{k_m})\}_{m=1}^{M_l}.$$

Для системы (33), (34), (35) коэффициенты имеют вид

$$\begin{aligned} C_{mm} &= \delta\alpha_{k_m}, \quad C_{mn} = 0, \quad m \neq n, \\ B_{mm} &= \frac{\beta_{k_m}}{2\alpha_{k_m}} \left(\delta - \frac{\varepsilon_{k_m}}{2\alpha_{k_m}} \right), \quad B_{mn} = -\varepsilon_{k_n}\beta_{k_n}, \quad m \neq n, \\ R_{mm} &= 2 \left(\delta - \frac{1}{\alpha_{k_m}} \right), \quad R_{mn} = -\frac{2}{\alpha_{k_n}}, \quad m \neq n, \\ D_m &= \beta_{k_m}^2 \left(\delta - \frac{\varepsilon_{k_m}}{\alpha_{k_m}} \right), \quad \delta = \sum_{m=1}^{M_l} \frac{\varepsilon_{k_m}}{\alpha_{k_m}}, \quad m, n = 1, \dots, M_l. \end{aligned} \quad (40)$$

Поскольку зависимость $p(A)$ является монотонной (например, (30) или (31)), то уравнения (36) могут быть однозначно разрешены относительно A_{k_m} :

$$A_{k_m} = \tilde{p}_{k_m}(p_{node}^l), \quad (41)$$

где $\tilde{p}(p)$ — функция, обратная к $p(A)$. Подстановка (41) и (38) в (34) позволяет получить одно нелинейное уравнение относительно неизвестной p_{node}^l :

$$\sum_{k=k_1, k_2, \dots, k_{M_l}} \varepsilon_k \left(\alpha_k \tilde{p}_k^2(p_{node}^l) + \beta_k \tilde{p}_k(p_{node}^l) \right) = 0. \quad (42)$$

Система (33), (34), (37) может быть представлена в виде [Vassilevski et al., 2011a]

$$\begin{aligned} C_{mm} &= \Delta\varepsilon_{k_m}\alpha_{k_m}, \quad C_{mn} = 0, \quad m \neq n, \\ B_{mm} &= \Delta\varepsilon_{k_m}\beta_{k_m}, \quad B_{mn} = 0, \quad m \neq n, \\ R_{mm} &= -\sum_{\substack{n=1 \\ j \neq m}}^{M_l} \prod_{\substack{p=1 \\ p \neq m \\ p \neq n}}^{M_l} R_{k_p}^l, \quad R_{mn} = \prod_{\substack{p=1 \\ p \neq m \\ p \neq n}}^{M_l} R_{k_p}^l, \\ D_{mn} &= 0, \quad \Delta = \sum_{i=1}^{M_l} \prod_{\substack{j=1 \\ j \neq i}}^{M_l} R_{k_j}^l, \quad m, n = 1, \dots, M_l. \end{aligned} \quad (43)$$

Система (39) и, в частности, уравнение (42) могут быть численно решены методом Ньютона. Для (39) он имеет вид

$$\mathbf{A}^{r+1} = \mathbf{A}^r - \mathbf{J}(\mathbf{A}^r)^{-1} \mathbf{Q}(\mathbf{A}^r), \quad \mathbf{J} = \left\{ \frac{\partial \mathbf{Q}_i}{\partial A_j} \right\}. \quad (44)$$

Начальное приближение \mathbf{A}^0 для итераций на текущем временном слое может быть выбрано равным соответствующему значению на предыдущем временном слое. Это позволяет надеяться на сходимость метода в случае, если шаг по времени достаточно мал.

Различные варианты постановки граничных условий в областях стыковки сосудов и камер сердца, а также в терминальных сосудах и в областях артериовенозных стыковок обсуждались в разделе, посвященном осредненным моделям. Отметим еще раз работы, содержащие основные модели [Abakumov et al., 2000; Холодов, 2001; Formaggia et al., 2006; Kholodov et al., 2006; Simakov, Kholodov, 2008; Larrabidea et al., 2012; Müller, Toro, 2014; Shi et al., 2011; Van de Vosse, Stergiopoulos, 2011; Pan et al., 2014].

Численные методы и валидация моделей

Математические формулировки одномерных сетевых моделей кровотока представляют собой системы алгебродифференциальных уравнений, состоящие, как правило, из подсистемы нелинейных гиперболических уравнений, описывающей кровотоки в каждом сосуде, и системы нелинейных уравнений, описывающих граничные условия в областях стыковок сосудов. Численные методы, используемые для решения такой задачи, весьма разнообразны: разрывный метод Галёркина и метод Тэйлора–Галёркина [Formaggia et al., 2003], локально-консервативный метод Галёркина второго порядка [Mynard, Nithiarasu, 2008; Low et al., 2012], метод конечных объемов высокого порядка [Müller et al., 2013; Müller, Toro, 2014], метод конечных разностей с искусственной вязкостью [Abakumov et al., 2000], упрощенный метод трапеций [Kroon et al., 2012], метод ортогональной прогонки [Бибердорф, Попова, 2009], сеточно-характеристический метод и аналоги [Холодов, 2001; Simakov, Kholodov, 2008; Vassilevski et al., 2011a; Sherwin et al., 2003; Sherwin et al., 2003].

Одномерные и многомасштабные модели кровотока основаны на ряде весьма существенных предположений и допущений. Проверка адекватности таких моделей включает сравнение с экспериментальными и лабораторными данными, с результатами моделирования с помощью различных методов, с результатами трехмерного моделирования с учетом эластичности и подвижности стенок (FSI). Сравнение с данными *in vitro* приведены в [Alastruey et al., 2011]. Тестирование одномерной модели на клинических данных выполнено, например, в [Sughimoto et al., 2013]. Результаты сравнения нескольких одномерных подходов на тестовых задачах приведены в [Boileau et al., 2015]. Те же тестовые случаи рассматривались в [Dobroserdova et al., 2016] для модели типа [Холодов, 2001; Simakov, Kholodov, 2008]. Сравнение влияния постановки различных граничных условий для одномерной модели с помощью модели Виндкесселя и структурированных деревьев представлено в [Guan et al., 2016]. Сравнение результатов моделирования с помощью одномерной и трехмерной модели приведено в [Xiao et al., 2014]. Несмотря на порой весьма существенные различия в математических постановках и используемых численных методах, в большинстве случаев удается достичь удовлетворительного совпадения результатов, полученных с помощью разных подходов. Это говорит о том, что в целом данный подход верно описывает кровоток в сердечно-сосудистой системе и его использование вполне оправданно для решения прикладных задач в области физиологии и медицины.

Заключение

Анализ современных работ по моделированию кровотока с использованием различных способов осреднения показывает, что такие методы способны дать адекватное математическое описание гемодинамики в определенном приближении. Полностью осредненные по пространству модели позволяют адекватно описывать динамику сердечного выброса и интегральные параметры кровотока во всем организме. Стационарные распределенные модели позволяют описывать квазистационарные распределения давления в микрососудистом русле. Одномерные динамические модели успешно справляются с описанием процессов в сетях крупных и средних сосудов. Их интеграция с осредненными и трехмерными моделями позволяет моделировать кровоток в замкнутой кровеносной сети, включающей сотни и тысячи сосудистых сегментов.

Сравнение результатов моделирования с экспериментальными и лабораторными данными, как правило, дает удовлетворительное совпадение. Таким образом, параметры моделей могут быть корректно подобраны, хотя они не всегда имеют прямые физиологические аналоги или могут быть измерены прямыми методами. Дальнейшее развитие данной области связано с разработкой математических моделей и методов численного моделирования кровотока для конкретных

пациентов. В связи с этим крайне важным является требование использования параметров, измеряемых регулярными методами диагностики. Существующие пациентоориентированные модели вполне успешно справляются с такими задачами, как моделирование церебрального кровотока [Alastruey et al., 2008; Liang et al., 2011; Spronck et al., 2012], коронарного кровотока [Zhang et al., 2015; Boileau, Nithiarasu, 2015; Vassilevski et al., 2015], в том числе фракционированного резерва кровотока (ФРК) [Gamilov et al., 2015; Gognieva et al., 2018]. Численное моделирование ФРК на основе неинвазивно измеряемых данных имеет большое практическое значение в кардиологии при анализе показаний к стентированию коронарных артерий, поскольку позволяет избежать дорогостоящего внутрисосудистого вмешательства и дает принципиально новые возможности для виртуального анализа многососудистого поражения и интенсивного кровотока, недоступные при традиционном клиническом обследовании.

Список литературы (References)

- Ашметков И. В., Буничева А. Я., Лукишин А. В., Кошелев В. Б., Мухин С. И., Соснин Н. В., Фаворский А. П., Хруленко А. Б.* Математическое моделирование кровообращения на основе программного комплекса CVSS // В сб. Компьютерные модели и прогресс медицины. — М.: Наука, 2001. — С. 194–218.
- Ashmetkov I. V., Bunicheva A. Ya., Lukshin A. V., Koshelev V. B., Mukhin S. I., Sosnin N. V., Favorskii A. P., Khrulenko A. B.* Matematicheskoe modelirovanie krovoobrasheniya na osnove programmnoogo kompleksa CVSS [Mathematical modelling of blood circulation based on CVSS software] // Computer models and medicine progress. — Moscow: Nauka, 2001. — P. 194–218 (in Russian).
- Бибердорф Э. А., Попова Н. И.* Численное решение задачи гемодинамики методом прямых и методом ортогональной прогонки. — Новосибирск: ИЯФ, 2009. — С. 35.
- Biberdorf E. A., Popova N. I.* Chislennoe reshenie zadachi gemodinamiki metodom pryamikh i metodom ortogonalnoi progonki [Numerical solution of the task of haemodynamics by the methods of lines and orthogonal crout algorithm]. — Novosibirsk: INP, 2009. — P. 35 (in Russian).
- Григорян С. С., Саакян Ю. З., Цатурян А. К.* О механизме генерации звуков Короткова // ДАН СССР. — 1980. — Т. 251, № 3. — С. 570–574.
- Grigoryan S. S., Saakyan Yu. Z., Tsaturyan A. K.* Mechanism of generation of Korotkov sounds // Soviet Physics Doklady. — 1980. — Vol. 25. — P. 177.
- Григорян С. С., Саакян Ю. З., Цатурян А. К.* О причинах возникновения «бесконечного» тона Короткова // ДАН СССР. — 1981. — Т. 259, № 4. — С. 739–740.
- Grigoryan S. S., Saakyan Yu. Z., Tsaturyan A. K.* On the origin of “infinite” Korotkov tones // Soviet Physics Doklady. — 1981. — Vol. 26. — P. 739–740.
- Симаков С. С.* Численное исследование динамики системного кровотока при кровопотере // Информационные технологии моделирования и управления. — 2006. — Т. 8, № 33. — С. 931–938.
- Simakov S. S.* Chislennoe issledovanie dinamiki sistemnogo krovotoka pri krovopotere [Computational simulation of the systemic haemodynamics during hemorrhage] // Informatcionnye tekhnologii modelirovaniya i upravleniya [Informational technologies]. — 2006. — Vol. 8, No. 33. — P. 931–938 (in Russian).
- Симаков С. С., Холодов А. С.* Численный анализ воздействия акустических возмущений на функцию легких и гемодинамику малого круга кровообращения // Медицина в зеркале информатики: сборник. — М.: Наука, 2008. — С. 124–144.
- Simakov S. S., Kholodov A. S.* Chislennii analiz vozdeistviya akusticheskikh vozmuschenii na funktsiu legkikh i gemodinamiku malogo kruga krovoobrascheniya [Computational analysis of acoustical impacts to the lungs function and pulmonary circulation] // Meditsina v zerkale informatiki [Medicine in the mirror of informatics]: sbornik. — Moscow: Nauka, 2001. — P. 124–144 (in Russian).
- Симаков С. С., Холодов А. С., Евдокимов А. В.* Методы расчета глобального кровотока в организме человека с использованием гетерогенных вычислительных моделей // Медицина в зеркале информатики: сборник. — М.: Наука, 2008. — С. 145–170.
- Simakov S. S., Kholodov A. S., Evdokimov A. V.* Metodi rascheta globalnogo krovotoka v organizme chloveka s ispolzovaniem geterogennikh vichislitelnykh modeley [The methods of computation global blood flow in the human organism using heterogenous computational models] // Meditsina v zerkale informatiki [Medicine in the mirror of informatics]: sbornik. — Moscow: Nauka, 2001. — P. 145–170 (in Russian).

- Холодов А. С., Лобанов А. И., Евдокимов А. В.* Разностные схемы для решения жестких обыкновенных дифференциальных уравнений в пространстве неопределенных коэффициентов. — М.: МФТИ, 1985. — С. 49.
- Kholodov A. S., Lobanov A. I., Evdokimov A. V.* Raznostnie skhemi dlya resheniya jestkikh obiknovennikh differentsialnikh uravnenii v prostranstve neopredelennikh koeffitsientov [Numerical schemes for solving stiff ordinary differential equations in the space of undetermined coefficients]. — Moscow: MFTI, 1985. — P. 49 (in Russian).
- Холодов А. С.* Некоторые динамические модели внешнего дыхания и кровообращения с учетом их связности и переноса веществ // Компьютерные модели и прогресс медицины: сборник. — М.: Наука, 2001. — С. 127–163.
- Kholodov A. S.* Nekotorye dinamicheskie modeli vneshnego dyhaniya i krovoobrashcheniya s uchetom ih svyaznosti i perenosa veshchestv [Some dynamical models of multi-dimensional problems of respiratory and circulatory systems including their interaction and matter transport] // Komp'yuternye modeli i progress meditsiny [Computer models and medicine progress]: sbornik. — Moscow: Nauka, 2001. — P. 127–163 (in Russian).
- Холодов А. С., Евдокимов А. В.* Квазистационарная пространственно распределенная модель замкнутого кровообращения организма человека // Компьютерные модели и прогресс медицины: сборник. — М.: Наука, 2001. — С. 164–193.
- Kholodov A. S., Evdokimov A. V.* Kvazistacionarnaya prostranstvenno raspredelennaya model zamknutogo krovoobrashcheniya organizma cheloveka [Pseudo-steady distributed model of closed circulation in human organism] // Komp'yuternye modeli i progress meditsiny [Computer models and medicine progress]: sbornik. — Moscow: Nauka, 2001. — P. 164–193 (in Russian).
- Abakumov M. V., Gavriilyuk K. V., Esikova N. B., Koshelev V. B., Lukshin A. V., Mukhin S. I., Sosnin N. V., Tishkin V. F., Favorskii A. P.* Mathematical model for hemodynamics of cardiovascular system // Differential equations. — 1997. — Vol. 33, No. 7. — P. 892–898.
- Abakumov M. V., Ashmetkov I. V., Esikova N. B., Koshelev V. B., Mukhin S. I., Sosnin N. V., Tishkin V. F., Favorskii A. P., Khrulenko A. B.* Strategy of mathematical cardiovascular system modeling // Matematicheskoe modelirovanie. — 2000. — Vol. 12, No. 2. — P. 106–117.
- Alastruey J., Moore S. M., Parker K. H., David T., Peiro J., Sherwin S. J.* Reduced modelling of blood flow in the cerebral circulation: Coupling 1-D, 0-D and cerebral auto-regulation models // International journal for numerical methods in fluids. — 2008. — Vol. 56, No. 8. — P. 1061–1067.
- Alastruey J., Parker K. H., Peiró J., Sherwin S. J.* Analysing the pattern of pulse waves in arterial networks: a time-domain study // Journal of engineering mathematics. — 2009. — Vol. 64, No. 4. — P. 331–351.
- Alastruey J., Khir A. W., Matthys K. S., Segers P., Sherwin S. J., Verdonck P. R., Parker K. H., Peiró J.* Pulse wave propagation in a model human arterial network: Assessment of 1-D visco-elastic simulations against in vitro measurements // Journal of biomechanics. — 2011. — Vol. 44, No. 12. — P. 2250–2258.
- Amadori D., Ferrari S., Formaggia L.* Derivation and analysis of a fluid-dynamical model in thin and long elastic vessels // Networks & Heterogeneous Media. — 2007. — Vol. 2, No. 1. — P. 99–125.
- Ambrosi D., Quarteroni A., Rozza G.* Modeling of Physiological Flows. — Springer Science & Business Media, 2012. — 418 p.
- Armentano R., Megnien J. L., Simon A., Bellenfant F., Barra J., Levenson J.* Effects of hypertension on viscoelasticity of carotid and femoral arteries in humans // Hypertension. — 1995. — Vol. 26, No. 1. — P. 48–54.
- Avolio A. P.* Multi-branched model of the human arterial system // Medical & biological engineering & computing. — 1980. — Vol. 18. — P. 709–718.
- Barnard A. C. L., Hunt W. A., Timlake W. P., Varley E.* A theory of fluid flow in compliant tubes // Biophysical journal. — 1966. — Vol. 6, No. 6. — P. 717–724.
- Bessonov N., Sequeira A., Simakov S., Vasilevski Yu., Volpert V.* Methods of blood flow modelling // Mathematical modelling of natural phenomena. — 2016. — Vol. 11, No. 1. — P. 1–25.

- Blanco P. J., Feijóo R. A.* A 3D-1D-0D Computational model for the entire cardiovascular system. — Computational Mechanics, eds. E. Dvorking, M. Goldschmit, M. Storti, 2010. — Vol. XXIX. — P. 5887–5911.
- Blanco P. J., Watanabe S. M., Passos M. A. R. F., Lemos P. A., Feijóo R. A.* An anatomically detailed arterial network model for one-dimensional computational hemodynamics // IEEE Transaction on Biomedical Engineering. — 2015. — Vol. 62, No. 11. — P. 736–753.
- Boileau E., Nithiarasu P., Blanco P. J., Müller L. O., Fossan F. E., Hellevik L. R., Donders W. P., Hubberts W., Willemet M., Alastruey J.* A benchmark study of numerical schemes for one-dimensional arterial blood flow modelling // International journal for numerical methods in biomedical engineering. — 2015. — Vol. 31, No. 10. — P. e02732.
- Boileau E., Nithiarasu P.* One-dimensional modelling of the coronary circulation. Application to noninvasive quantification of fractional flow reserve (FFR) // Lecture Notes in Computational Vision and Biomechanics. — 2015. — Vol. 21. — P. 137–155.
- Borzov A. G., Mukhin S. I., Sosnin N. V.* Conservative algorithm of substance transport over a closed graph of cardiovascular system // Russian journal of numerical analysis and mathematical modelling. — 2012. — Vol. 27, No. 5. — P. 413–429.
- Borzov A. G., Mukhin S. I., Sosnin N. V.* Conservative schemes of matter transport in a system of vessels closed by the heart // Differential equations. — 2012. — Vol. 48, No. 7. — P. 919–928.
- Bouchnita A., Galochkina T., Kurbatova P., Nony P., Volpert V.* Conditions of microvessel occlusion for blood coagulation in flow // International journal for numerical methods in biomedical engineering. — 2016. — Vol. 33, No. 9. — P. e2850.
- Bunicheva A. Ya., Mukhin S. I., Sosnin N. V., Favorskii A. P.* Numerical experiment in hemodynamics // Differential equations. — 2004. — Vol. 40, No. 7. — P. 984–999.
- Bunicheva A. Ya., Menyailova M. A., Mukhin S. I., Sosnin N. V., Favorskii A. P.* Studying the influence of gravitational overloads on the parameters of blood flow in vessels of greater circulation // Mathematical models and computer simulations. — 2013. — Vol. 5, No. 1. — P. 81–91.
- Butcher J. C., Sehnalová P.* Predictor–corrector Obreshkov pairs // Computing. — 2013. — Vol. 95, No. 5. — P. 355–371.
- Buxton G. A., Clarke N.* Computational phlebology: the simulation of a vein valve // Journal of biological physics. — 2006. — Vol. 32, No. 6. — P. 507–521.
- Čanić S., Kim E. H.* Mathematical analysis of the quasilinear effects in a hyperbolic model blood flow through compliant axi-symmetric vessels // Mathematical Methods in the Applied Sciences. — 2003. — Vol. 26, No. 8. — P. 1161–1186.
- Čanić S., Tambača J., Guidoboni G., Mikelić A., Hartley C. J., Rosenstrauch A.* Modeling viscoelastic behaviour of arterial walls and their interaction with pulsatile blood flow // SIAM Journal of applied mathematics. — 2006. — Vol. 67, No. 1. — P. 164–193.
- Capoccia M.* Development and characterization of the arterial windkessel and its role during left ventricular assist device assistance // Artificial organs. — 2015. — Vol. 39, No. 8. — P. E138–E153.
- Caro C. G., Pedley T. J., Schroter R. C., Seed W. A.* The Mechanics of the Circulation. — 2nd Edition. — Cambridge University Press, 2012.
- Cherevko A. A., Mikhaylova A. V., Chupakhin A. P., Ufimtseva I. V., Krivoschapkin A. L., Orlov K. Yu.* Relaxation oscillation model of hemodynamic parameters in the cerebral vessels // Journal of physics: conference series. — 2016. — Vol. 722, No. 1. — P. 012045.
- Chernyavsky I. L., Kudryashov N. A.* A Mathematical model for autoregulation of the arterial lumen by endothelium-derived relaxing factor // Advanced science letters. — 2008. — Vol. 1, No. 2. — P. 226–230.

- Crepeau E., Sorine M.* A reduced model of pulsatile flow in an arterial compartment // *Chaos Solitons & Fractals*. — 2007. — Vol. 34, No. 2. — P. 594–605.
- David T., Alzaidi S., Farr H.* Coupled autoregulation models in the cerebro-vasculature // *Journal of engineering mathematics*. — 2009. — Vol. 64. — P. 403–415.
- Danilov A., Ivanov Yu., Pryamonosov R., Vassilevski Yu.* Methods of graph network reconstruction in personalized medicine // *International journal for numerical methods in biomedical engineering*. — 2016. — Vol. 32, No. 8. — P. e02754.
- Dobroserdova T., Olshanskii M., Simakov S.* Multiscale coupling of compliant and rigid walls blood flow models // *International journal for numerical methods in fluids*. — 2006. — Vol. 82, No. 12. — P. 799–817.
- Dobroserdova T., Simakov S., Gamilov T., Pryamonosov R., Sakharova E.* Patient-specific blood flow modelling for medical applications // *MATEC Web of Conferences*. — 2016. — Vol. 76. — P. 05001.
- Elgarayhi A., El-Shewy E. K., Mahmoud A. A., Elhakem A. A.* Propagation of nonlinear pressure waves in blood // *ISRN Computational biology*. — 2008. — Article ID 436267.
- Formaggia L., Lamponi D., Quarteroni A.* One-dimensional models for blood flow in arteries // *Journal of Engineering Mathematics*. — 2003. — Vol. 47. — P. 251–276.
- Formaggia L., Lamponi D., Tuveri M., Veneziani A.* Numerical modeling of 1D arterial networks coupled with a lumped parameters description of the heart // *Computer methods in biomechanics and biomedical engineering*. — 2006. — Vol. 9, No. 5. — P. 273–288.
- Formaggia L., Quarteroni A., Veneziani A.* *Cardiovascular mathematics*. — Springer, Heidelberg. — 2009. — Vol. 1.
- Gaik T. K., Demiray H.* Forced Korteweg-de Vries-Burgers equation in an elastic tube filled with a variable viscosity fluid // *Chaos solitons & fractals*. — 2008. — Vol. 38, No. 4. — P. 1134–1145.
- Gamilov T., Ivanov Yu., Kopylov P., Simakov S., Vassilevski S.* Patient specific haemodynamic modeling after occlusion treatment in leg // *Mathematical modelling for natural phenomena*. — 2014. — Vol. 9, No. 6. — P. 85–97.
- Gamilov T. M., Kopylov P. Yu., Pryamonosov R. A., Simakov S. S.* Virtual fractional flow reserve assessment in patient-specific coronary networks by 1D hemodynamic model // *Russian journal of numerical analysis and mathematical modelling*. — 2015. — Vol. 30, No. 5. — P. 269–276.
- Gognieva D., Gamilov T., Pryamonosov R., Betelin V., Ternovoy S., Serova N., Abugov S., Shchekochikhin D., Mitina Yu., El-Manaa H., Kopylov Ph.* One-dimensional mathematical model-based automated assessment of fractional flow reserve in a patient with silent myocardial ischemia // *The American journal of case reports*. — 2018. — Vol. 19. — P. 724–728.
- Gorodnova N. O., Kolobov A. V., Mynbaev O. A., Simakov S. S.* Mathematical modeling of blood flow alteration in microcirculatory network due to angiogenesis // *Lobachevskii Journal of Mathematics*. — 2016. — Vol. 37, No. 5. — P. 541–549.
- Geddes J. B., Carr R. T., Wu F., Lao Y., Maher M.* Blood flow in microvascular networks: a study in nonlinear biology // *Chaos*. — 2010. — Vol. 20, No. 4. — P. 045123.
- Guan D., Liang F., Gremaud P. A.* Comparison of the Windkessel model and structured-tree model applied to prescribe outflow boundary conditions for a one-dimensional arterial tree model // *Journal of biomechanics*. — 2016. — Vol. 49, No. 9. — P. 1583–1592.
- Holzapfel G. A., Gasser T. C., Ogden R. W.* A new constitutive framework for arterial wall mechanics and a comparative study of material models // *Journal of elasticity and the physical science of solids*. — 2000. — Vol. 61, No. 13. — P. 1–48.

- Isaikin D. I., Evdokimov A. V., Kholodov A. S., Simakov S. S.* 2D computational model of blood circulation in organs coupled with the net model of large vessels // Proceedings of the 2005 Summer Bioengineering Conference. — 2005. — P. 59–60.
- Johnson D. A., Rose W. C., Edwards J. W., Naik U. P., Beris A. N.* Application of 1D blood flow models of the human arterial network to differential pressure predictions // Journal of Biomechanics. — 2011. — Vol. 44, No. 5. — P. 869–876.
- Khe A. K., Cherevko A. A., Chupakhin A. P., Bobkova M. S., Krivoschapkin A. L., Orlov K. Yu.* Haemodynamics of giant cerebral aneurysm: A comparison between the rigid-wall, one-way and two-way FSI models // Journal of physics conference series. — 2016. — Vol. 722, No. 1. — P. 012042.
- Kholodov A. S., Simakov S. S., Evdokimov A. V., Kholodov Ya. A.* Matter transport simulations using 2D model of peripheral circulation coupled with the model of large vessels // Proceedings of II International conference on computational bioengineering. — 2005. — P. 479–490.
- Kholodov A. S., Evdokimov A. V., Simakov S. S.* Numerical simulation of peripheral circulation and substance transfer with 2D models // Mathematical biology: recent trends, eds. Chandra P., Kumar R. — 2006. — P. 22–29.
- Kholodov A. S.* Monotonic difference schemes on irregular grids for elliptic equations in domains with multiple boundaries // Matematicheskoe modelirovanie. — 1991. — Vol. 3, No. 9. — P. 104–113.
- Kim C. S., Kris C., Kwak D.* Numerical models of human circulatory system under altered gravity: brain circulation // AIAA Paper No. 2004-1092, AIAA 42nd Aerospace Sciences Meeting and Exhibit, Reno, NV, January 2004.
- Kokalari I., Karaja T., Guerrisi M.* Review on lumped parameter method for modeling the blood flow in systemic arteries // Journal of biomedical science and engineering. — 2013. — Vol. 6. — P. 92–99.
- Korakianitis Th., Shi Y.* Numerical simulation of cardiovascular dynamics with healthy and diseased heart valves // Journal of biomechanics. — 2006. — Vol. 39, No. 11. — P. 1964–1982.
- Koshelev V., Mukhin S., Sokolova T., Sosnin N., Favorski A.* Mathematical modelling of cardio-vascular hemodynamics with account of neuroregulation // Matematicheskoe Modelirovanie. — 2007. — Vol. 19, No. 3. — P. 15–28 (in Russian).
- Kroon W., Huberts W., Bosboom M., van de Vosse F.* A Numerical method of reduced complexity for simulating vascular hemodynamics using coupled 0D lumped and 1D wave propagation models // Computational and mathematical methods in medicine. — 2012. — P. 156094.
- Kuznetsov M. B., Gorodnova N. O., Simakov S. S., Kolobov A. V.* Multiscale modeling of angiogenic tumor growth, progression and therapy // Biophysics. — 2016. — Vol. 61, No. 6. — P. 1042–1051.
- Larrabidea I., Blanco P. J., Urquiza S. A., Dari E. A., Vénéref M. J., De Souza e Silvac N. A., Feijóo R. A.* HeMoLab — hemodynamics modelling laboratory: an application for modelling the human cardiovascular system // Computers in biology and medicine. — 2012. — Vol. 42. — P. 993–1004.
- Liang F., Liu H.* A closed-loop lumped parameter computational model for human cardiovascular system // JSME International journal: Series C. — 2005. — Vol. 48. — P. 484–493.
- Liang F., Liu H.* Simulation of hemodynamic responses to the valsalva maneuver: an integrative computational model of the cardiovascular system and the autonomic nervous system // Journal of physiological sciences. — 2006. — Vol. 56, No. 1. — P. 45–65.
- Liang F., Fukasaku K., Liu H., Takagi S.* A computational model study of the influence of the anatomy of the circle of willis on cerebral hyperperfusion following carotid artery surgery // BioMedical Engineering OnLine. — 2011. — Vol. 10. — P. 84.

- Liu J., Yan Z., Pu Y., Shiu W.S., Wu J., Chen R., Leng X., Qin H., Liu X., Jia B., Song L., Wang Y., Miao Z., Wang Y., Liu L., Cai X.C. Functional assessment of cerebral artery stenosis: A pilot study based on computational fluid dynamics // *Journal of the cereb blood flow & metabolism*. — 2017. — Vol. 37, No. 7. — P. 2567–2576.
- Low K., van Loon R., Sazonov I., Bevan R. L. T., Nithiarasu P. An improved baseline model for a human arterial network to study the impact of aneurysms on pressure-flow waveforms // *International journal of numerical methods in biomedical Engineering*. — 2012. — Vol. 28. — P. 1224–1246.
- Mori Y., Peskin C. A universal programmable fiber architecture for the representation of a general incompressible linearly elastic material as a fiber-reinforced fluid // *Advances in applied mathematics*. — 2009. — Vol. 43, No. 1. — P. 75–100.
- Ohashi T., Liu H., Yamaguchi T. Computational fluid dynamic simulation of the flow through venous valve // *Clinical application of computational mechanics to the cardiovascular system*. — Springer, 2000. — P. 186–189.
- Ozawa E., Bottom K., Xiao X., Kamm R. D. Numerical simulation of enhanced external counterpulsation // *Annals of biomedical engineering*. — 2001. — Vol. 29. — P. 284–297.
- Lagana K., Balossino R., Migliavacca F., Pennati G., Bove L. W., de Leval M. R., Dubini G. Multiscale modeling of the cardiovascular system: application to the study of pulmonary and coronary perfusions in the univentricular circulation // *Journal of Biomechanics*. — 2005. — Vol. 38, No. 5. — P. 1129–1141.
- Milicic V., Quarteroni A. Analysis of lumped parameter models for blood flow simulations and their relation with 1D models // *ESAIM: Mathematical modelling and numerical analysis*. — 2004. — Vol. 38, No. 4. — P. 613–632.
- Mynard J. P., Nithiarasu P. A 1D arterial blood flow model incorporating ventricular pressure, aortic valve and regional coronary flow using the locally conservative Galerkin (LCG) method // *Communications in numerical methods in engineering*. — 2008. — Vol. 24, No. 5. — P. 367–417.
- Müller L. O., Parés C., Toro E. Well-balanced high-order numerical schemes for one-dimensional blood flow in vessels with varying mechanical properties // *Journal of computational physics*. — 2013. — Vol. 242. — P. 53–85.
- Müller L. O., Toro E. A global multiscale mathematical model for the human circulation with emphasis on the venous system // *International journal for numerical methods in biomedical engineering*. — 2014. — Vol. 30, No. 7. — P. 681–725.
- Pan Q., Wang R., Reglin B., Cai G., Yan J., Pries A.R., Ning G. A one-dimensional mathematical model for studying the pulsatile flow in microvascular networks // *Journal of Biomedical Engineering*. — 2014. — Vol. 136, No. 1. — P. 011009.
- Parshin D. V., Ufimtseva I. V., Cherevko A. A., Khe A. K., Orlov K. Yu., Krivoshepin A. L., Chupakhin A. P. Differential properties of Van der Pol–Duffing mathematical model of cerebrovascular haemodynamics based on clinical measurements // *Journal of physics: conference series*. — 2016. — Vol. 722, No. 1. — P. 012030.
- Pedley T. J., Luo X. Y. Modelling flow and oscillations in collapsible tubes // *Theoretical and computational fluid dynamics*. — 1998. — Vol. 10, No. 1. — P. 277–294.
- Pedley T. J. *The fluid mechanics of large blood vessels*. — Cambridge University Press, 1980.
- Olufsen M. S., Peskin C. S., Kim W. Y., Pedersen E. M., Nadim A., Larsen J. Numerical simulation and experimental validation of blood flow in arteries with structured-tree outflow conditions // *Annals of Biomedical Engineering*. — 2000. — Vol. 28. — P. 1281–1299.
- Quarteroni A., Formaggia L. Mathematical modelling and numerical simulation of the cardiovascular system. — *Handbook of numerical analysis*. — Elsevier, 2004. — Vol. 7.

- Quarteroni A., Rozza G.* Reduced order methods for modeling and computational reduction. — Springer International Publishing, 2014.
- Sazonov I., Khir A. W., Hacham W. S., Boileau E., Carson J. M., van Loon R., Ferguson C., Nithiarasu P.* A novel method for non-invasively detecting the severity and location of aortic aneurysms // *Biomechanics and modeling in mechanobiology*. — 2017. — Vol. 16. — P. 1225–1242.
- Schmidt R. F., Thews G.* Human Physiology. — 2nd ed. — Berlin: Springer-Verlag, 1989.
- Sherwin S., Franke V., Peiró J., Parker K.* One-dimensional modelling of a vascular network in space-time variables // *Journal of engineering mathematics*. — 2003. — Vol. 47. — P. 217–250.
- Sherwin S. J., Formaggia L., Peiró J., Franke V.* Computational modelling of 1D blood flow with variable mechanical properties and its application to the simulation of wave propagation in the human arterial system // *International journal for numerical methods in fluids*. — 2003. — Vol. 43. — P. 673–700.
- Shi Y., Lawford P., Hose R.* Review of zero-D and 1-D models of blood flow in the cardiovascular system // *Biomedical Engineering Online*. — 2011. — Vol. 10, No. 33.
- Shim E. B., Sah J. Y., Youn C. H.* Mathematical modeling of cardiovascular system dynamics using lumped parameter method // *Japanese journal of physiology*. — 2004. — Vol. 54. — P. 545–553.
- Simakov S. S., Kholodov A. S.* Computational study of oxygen concentration in human blood under low frequency disturbances // *Mathematical models and computer simulations*. — 2008. — Vol. 1, No. 2. — P. 283–295.
- Simakov S. S., Gamilov T. M., Soe Ya. N.* Computational study of blood flow in lower extremities under intense physical load // *Russian Journal of Numerical Analysis and Mathematical Modelling*. — 2013. — Vol. 28, No. 5. — P. 485–504.
- Snyder M. F., Rideout V. C.* Computer simulation studies of the venous circulation // *IEEE Transactions on Bio-Medical Engineering*. — 1969. — Vol. 4. — P. 325–334.
- Spronck B., Martens E., Gommer E., van de Vosse F.* A lumped parameter model of cerebral blood flow control combining cerebral autoregulation and neurovascular coupling // *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. — 2012. — Vol. 303. — P. H1143–H1153.
- Stamatelos S. K., Kim E., Pathak A. P., Popel A. S.* A bioimage informatics based reconstruction of breast tumor microvasculature with computational blood flow predictions // *Microvascular Research*. — 2014. — Vol. 91. — P. 8–21.
- Stüding P., Lenard Z., Kovats Z., Kocsis L., Kollai M.* Static and dynamic changes in carotid artery diameter in humans during and after strenuous exercise // *The journal of physiology*. — 2003. — Vol. 550, No. 2. — P. 575–583.
- Stergiopoulos N., Young D. F., Rogge T. R.* Computer simulation of arterial flow with applications to arterial and aortic stenoses // *Journal of biomechanics*. — 1992. — Vol. 25, No. 12. — P. 1477–1488.
- Štikoniene O., Čiegis R., Stankus A.* A mathematical model of the cardiovascular system // *Progress in industrial mathematics at ECMI 2002. The european consortium for mathematics in industry*. — 2004. — Vol. 5. — P. 381–385.
- Suga H., Sagawa K., Shoukat A. A.* Load independence of the instantaneous pressure-volume ratio of the canine left ventricle and effects of epinephrine and heart rate on the ratio // *Circulation Research*. — 1973. — Vol. 32, No. 3. — P. 314–322.
- Sugimoto K., Liang F., Takahara Y., Mogi K., Yamazaki K., Takagi S., Liu H.* Assessment of cardiovascular function by combining clinical data with a computational model of the cardiovascular system // *The journal of thoracic and cardiovascular surgery*. — 2013. — Vol. 145, No. 5. — P. 1367–1372.

- Sungawa K., Sagawa K.* Models of ventricular contraction based on time-varying elastance // *Critical Reviews in Biomedical Engineering*. — 1982. — Vol. 7, No. 3. — P. 193–228.
- Van de Vosse F.N., Stergiopoulos N.* Pulse wave propagation in the arterial tree // *Annual Review of Fluid Mechanics*. — 2011. — Vol. 43, No. 1. — P. 467–499.
- Vassilevskii Yu., Simakov S., Salamatova V., Ivanov Yu., Dobroserdova T.* Numerical issues of modelling blood flow in networks of vessels with pathologies // *Russian journal of numerical analysis and mathematical modelling*. — 2011a. — Vol. 26, No. 6. — P. 605–622.
- Vassilevskii Yu., Simakov S., Salamatova V., Ivanov Yu., Dobroserdova T.* Blood flow simulation in atherosclerotic vascular network using fiber-spring representation of diseased wall // *Mathematical modelling of natural phenomena*. — 2011b. — Vol. 6, No. 5. — P. 333–349.
- Vassilevskii Yu., Simakov S., Salamatova V., Ivanov Yu., Dobroserdova T.* Vessel wall models for simulation of atherosclerotic vascular networks // *Mathematical modelling of natural phenomena*. — 2011c. — Vol. 6, No. 7. — P. 82–99.
- Vassilevski Yu. V., Salamatova V. Yu., Simakov S. S.* On the elasticity of blood vessels in one-dimensional problems of hemodynamics // *Computational mathematics and mathematical physics*. — 2015. — Vol. 55, No. 9. — P. 1567–1578.
- Vassilevski Yu., Danilov A., Ivanov Yu., Simakov S., Gamilov T.* Personalized anatomical meshing of human body with applications // *Modeling the heart and the circulatory system*. — Springer, 2015. — P. 221–236.
- Wang J.J., Parker K.H.* Wave propagation in a model of the arterial circulation // *Journal of biomechanics*. — 2004. — Vol. 37, No. 4. — P. 457–470.
- Xiao N., Alastruey-Armon J., Figueroa C.A.* A systematic comparison between 1D and 3D hemodynamics in compliant arterial models // *International journal for numerical methods in biomedical engineering*. — 2014. — Vol. 30, No. 2. — P. 204–231.
- Zhang J.-M., Luo T., Yaw S., Aileen T., Lomarda M., Sung A., Wong L., Yung F., Keng J. et al.* Hemodynamic analysis of patient-specific coronary artery tree // *International Journal for Numerical Methods in Biomedical Engineering*. — 2015. — Vol. 31, No. 4. — P. e02708.