

*Оригінальна стаття**БІОФІЗИКА СКЛАДНИХ СИСТЕМ*<https://doi.org/10.26565/2075-3810-2018-40-03>

УДК 577.3+616-005

МАТЕМАТИЧНЕ МОДЕЛЮВАННЯ РОЗПОВСЮДЖЕННЯ ПУЛЬСОВИХ ХВИЛЬ ВЗДОВЖ АОРТИ ЛЮДИНИ**Н.М. Кізілова¹, О.М. Соловійова²**

¹Харківський національний університет ім. В.Н. Каразіна, пл. Свободи, 4, 61022, Харків, Україна
²Національний технічний університет «Харківський політехнічний інститут», вул. Кирпичова, 2, 61002, Харків, Україна

e-mail: helenfilippova@yahoo.co.uk

Надійшла до редакції 11 листопада 2017 р.

Прийнято 24 липня 2018 р.

Актуальність. Фізичні характеристики пульсових хвиль, які генеруються при скороченнях серця та розповсюджуються по артеріях, використовуються в медицині для діагностики системи кровообігу, стану артерій та кровопостачання в органи і тканини. За наявності ділянок зі значним відбиттям хвиль утворюються області з великими осциляціями тиску, що може привести до пошкодження ендотелію, утворенню атеросклеротичних бляшок, аневризми аорти тощо. Таким чином, актуальною є задача побудови біофізичної моделі аорти пацієнта за даними томографії та виявлення небезпечних ділянок зі значним відбиттям хвиль.

Мета роботи. Дослідити закономірності розповсюдження та відбиття пульсових хвиль вздовж аорти та запропонувати нові методи діагностики порушень в системі кровообігу людини.

Матеріали та методи. Для проведення розрахунків використані дані детальних вимірювань діаметрів та довжин сегментів аорти та її відгалужень на 5 трупних препаратах. Розрахунки хвильових провідностей та коефіцієнтів відбиття хвиль проведено на основі лінійної теорії пульсових хвиль Дж. Лайтхілла.

Результати. Показано, що з точки зору біофізики аорта являє собою оптимальний хвилевод, який забезпечує близькі до нуля локальні відбиття хвиль. Більшість з розгалужень має негативний коефіцієнт відбиття, що сприяє руху крові та зменшенню навантаження на серце за рахунок ефекту підсмоктування. Розраховані значення коефіцієнтів розгалужень та швидкостей пульсових хвиль відповідають даним попередніх експериментальних вимірювань. Показано, що більшість розгалужень мають коефіцієнт оптимальності Мюрера близький до одиниці, тобто аорта забезпечує також оптимальну об'ємну витрату руху крові за період серцевого скорочення з мінімальними витратами енергії.

Висновки. Таким чином, аорта та її відгалуження мають оптимальні біофізичні властивості, які забезпечують рух крові з мінімальними витратами енергії. Аорта як оптимальний хвилевод забезпечує розповсюдження пульсових хвиль майже без відбиття. Запропонований метод дослідження біофізичних властивостей аорти як хвилеводу може бути корисним для медичної діагностики, дозволяючи заздалегідь виявити небезпечні з погляду розвинення судинних патологій ділянки в індивідуальній геометрії русла пацієнта.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: пульсові хвилі; хвильова провідність; відбиття хвиль; медична діагностика.

МАТЕМАТИЧЕСКОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ РАСПРОСТРАНЕНИЯ ПУЛЬСОВЫХ ВОЛН ВДОЛЬ АОРТЫ ЧЕЛОВЕКА**Н.Н. Кизилова¹, Е.Н. Соловьёва²**

¹Харьковский национальный университет им. В.Н. Каразина, пл. Свободы, 4, 61022, Харьков, Украина
²Национальный технический университет «Харьковский политехнический институт», ул. Кирпичева, 2, 61002, Харьков, Украина

Актуальность. Физические характеристики пульсовых волн, генерируемых при сокращениях сердца и распространяющихся по артериям, используются в медицине для диагностики системы кровообращения, состояния артерий и кровоснабжения органов и тканей. При наличии участков со значительным отражением волн образуются области с большими осцилляциями давления, что может привести к повреждению эндотелия, образованию атеросклеротических бляшек и аневризмы аорты. Таким образом, актуальной является задача построения биофизической модели

аорты пациента по данным томографии и выявления опасных участков со значительным отражением волн.

Цель работы. Исследовать закономерности распространения и отражения пульсовых волн вдоль аорты и предложить новые методы диагностики нарушений в системе кровообращения человека.

Материалы и методы: Для проведения расчетов использованы данные детальных измерений диаметров и длин сегментов аорты и ее ветвей на 5 трупных препаратах. Расчеты волновых проводимостей и коэффициентов отражения волн проведены на основе линейной теории пульсовых волн Дж. Лайтхилла.

Результаты. Показано, что с точки зрения биофизики аорта представляет собой оптимальный волновод, который обеспечивает близкие к нулю локальные отражения волн. Большинство из разветвлений имеют отрицательный коэффициент отражения, способствуя движению крови и уменьшению нагрузки на сердце за счет подсосывающего эффекта. Рассчитанные значения коэффициентов разветвлений и скоростей пульсовых волн соответствуют данным предыдущих экспериментальных измерений. Показано, что большинство разветвлений имеют коэффициент оптимальности Мюррея близкий к единице, то есть аорта обеспечивает также оптимальный объемный расход движения крови за период сердечного сокращения с минимальными затратами энергии.

Выводы. Таким образом, аорта и ее ответвления имеют оптимальные биофизические свойства, которые обеспечивают движение крови с минимальными затратами энергии. Аорта как оптимальный волновод обеспечивает распространение пульсовых волн практически без отражений. Предложенный метод исследования биофизических свойств аорты как волновода может быть полезным для медицинской диагностики, позволяя заранее выявить опасные с точки зрения развития сосудистых патологий участки в индивидуальной геометрии русла пациента.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: пульсовые волны; волновая проводимость; отражение волн; медицинская диагностика.

MATHEMATICAL MODELING OF PULSE WAVE PROPAGATION ALONG HUMAN AORTA

N.N. Kizilova¹, O.M. Solovyova²

¹V.N. Karazin Kharkiv National University named after, 4 Svobody Sq., 61022, Kharkov, Ukraine

²National Technical University "Kharkiv Polytechnic Institute", 2 Kirpicheva Str., 61002, Kharkov, Ukraine

Background: Physical characteristics of pulse waves, which are generated by the heart contractions and propagated along the arteries, are used in medicine for diagnostics of the blood circulation system and blood supply to the organs and tissues. At the sites with significant wave reflections the high local pressure oscillations appear that may lead to damage of the endothelium, development of atherosclerotic plaques and aortic aneurysm. Therefore, elaboration of a detailed biophysical model of the individual aorta based on tomography and determination of the dangerous sites with high wave reflections are important for medical diagnostics.

Objectives: The aim of the work is to study the regularities of the pulse wave propagation and reflection along the aorta and to propose new methods for early diagnosis of disorders in the blood circulation system.

Materials and methods: The measurement data on diameters and lengths of segments of aorta and its branches conducted on 5 corpses have been used. Calculations of the wave conduction and reflection coefficients are based on the linear theory of pulse waves developed by J. Lighthill.

Results: It is shown that from the biophysical point of view, the aorta is an optimal waveguide, which provides almost zero local reflections of the pulse waves. Most of the branches possess negative reflection, which accelerates the blood flow and decreases the load on the heart due to the suction effect. The calculated values of the branching coefficients and pulse waves speeds correspond to the data of the previous experimental measurements. It is shown that most of the branches have an optimal Murray coefficient close to one. It implies, aorta also provides the optimal volumetric blood flow over the period of cardiac contraction with minimal energy expenses.

Conclusions: Human aorta and its branches possess optimal biophysical properties, which ensure the blood flow with minimal energy consumption. Aorta as an optimal waveguide provides pulse wave propagation with almost without reflection. The proposed method of estimation of the biophysical properties of aorta as a waveguide can be useful for medical diagnostics, allowing early identification of the regions which are dangerous in terms of the progressive development of vascular pathologies in the individual geometry of the patient's vasculature.

KEY WORDS: pulse waves; wave conductivity; wave reflection; medical diagnostics.

У сучасній медичній діагностиці стану системи кровообігу людини широко використовуються такі фізичні параметри як швидкість розповсюдження пульсових хвиль c (pulse wave velocity, PWV), локальна лінійна швидкість кровотоку $u(t)$, коливання артеріального тиску $p(t)$, осциляції діаметрів судин $d(t)$ та напружень в'язкого тертя на їх стінках $\tau_w(t)$, а також різні інтегральні індекси [1]. Періодичні скорочення серця генерують на вході в артеріальну систему малі збурення тиску та швидкості, які поширюються по артеріях як хвилі з PWV $c = 5-10$ м/с, що значно перевищує середню швидкість руху крові в аорті $u = 0,6-0,8$ м/с. Протягом поширення пульсових хвиль по дереву системних артерій ці хвилі багатократно відбиваються на розгалуженнях, звуженнях (стенозах), розширеннях (аневризмах), на ділянках атеросклеротично або дегенеративно змінених стінок артерій, так що вимірювані за допомогою ультразвукового (УЗ) обладнання, магніторезонансної томографії (МРТ) або прямим методом [2] криві $p(t)$, $u(t)$ і $d(t)$ в довільній артерії є результат суперпозиції падаючої і численних відбитих хвиль. Аналіз параметрів зареєстрованих кривих та їх інтерпретація з точки зору медичної фізики істотно важливі для медичної діагностики [3].

Збільшення жорсткості стінок артерій внаслідок атеросклерозу, стійкої гіпертонії або інших захворювань веде до збільшення швидкості пульсових хвиль до $c = 10-15$ м/с в аорті та до $c = 15-20$ м/с в малих артеріях [4]. При цьому відбиті хвилі повертаються до кореня аорти значно раніше, ніж у здорової людини, а саме під часу систоли, а не діастоли, що приводить к збільшенню амплітуди коливань артеріального тиску біля аортального клапану, в корені і дузі аорти, що з часом веде до серйозних пошкоджень клапанного апарату, стінок дуги аорти та її головних розгалужень. У молодих здорових індивідів PWV хвиль помітно збільшується протягом їх розповсюдження вздовж аорти за рахунок поступового звуження аорти та її відносно гладких стінок, в той час як у літніх людей з дегенеративними віковими змінами стінок PWV висока і слабо залежить від діаметра артерії [5]. Істотні зміни фізичних характеристик стінок судин спостерігаються також при діабеті. Було показано, що величина PWV є статистично значущим незалежним індексом ризику смерті в групах пацієнтів з діабетом II типу та порушенням толерантності до глюкози [6].

В діагностичних цілях використовуються також контурний, спектральний і вейвлет-аналіз кривих $p(t)$, $u(t)$, $d(t)$ [1, 7]. Важливим фізичним параметром, який визначає розвинення судинних патологій, є середні за період скорочень серця значення $\langle \tau_w(t) \rangle$. Ділянки з хронічно зниженими значеннями $\langle \tau_w(t) \rangle$ корелюють з зонами розташування атеросклеротичних бляшок [8]. В останні роки були запропоновані методи аналізу кривих $p(u)$, фазових кривих $p'(p)$, $u'(u)$ та $d'(d)$, де штрих означає похідну за часом [7]. Для отримання останніх залежностей з вихідних даних $p(t)$, $u(t)$, $d(t)$ шляхом чисельного диференціювання отримують залежності $p'(t)$, $u'(t)$, $d'(t)$, а потім для кожної пари функцій $p(t)$, $p'(t)$ залежності типу $p'(p)$ отримуються шляхом вилучення часу. Процедура вилучення часу ретельно пояснена, наприклад, в роботі [9]. Для чисельного диференціювання найкращим є алгоритм Савіцького-Голайя [10], який не змінює пікові значення зареєстрованих кривих. В теорії динамічних систем залежності типу $p'(p)$ називаються фазовими кривими; вони широко використовуються в біофізиці складних систем, у тому числі для аналізу роботи серця та судинної системи. Для періодично працюючих систем, таких як серцево-судинна система, фазові криві мають тип «центр» та декілька варіюють у зв'язку з варіацією серцевого ритму та активними змінами діаметрів артерій *in vivo*. Фазові криві

дозволяють оцінювати параметри, які неможливо оцінити на часових залежностях $p(t)$ та інших, наприклад, форму та розмір площини, що обмежена кривими $p'(p)$, наявність на них і кількість само пересічень, а також інших індексів [11, 12]. Вилучення часу із зареєстрованих кривих $p(t)$, $u(t)$, $d(t)$ дозволяє отримувати нові індекси для діагностики стенозу [13], стану стінок артерій [14], роботи серця [15] та багатьох інших.

Важливим для медичної діагностики є метод розкладення пульсових кривих $p(t)$, $u(t)$ на падаючі $p^+(t)$, $u^+(t)$ та відбиті $p^-(t)$, $u^-(t)$ компоненти, де $p(t) = p^+(t) + p^-(t)$, $u(t) = u^+(t) - u^-(t)$ [16,17], а також аналіз інтенсивностей $I^\pm(t) = p^\pm(t) \cdot u^\pm(t)$, тобто щільності енергії, яка переноситься падаючими та відбитими хвилями [18, 19]. Падаючі хвилі розповсюджуються вниз за течією крові та несуть діагностичну інформацію о стані серця та аорти, а відбиті хвилі розповсюджуються проти течії крові, тому їх параметри залежать від стану кровообігу внутрішніх органів, м'язів та тканин.

Останнім часом спостерігається значне збільшення інтересу як до нових методів обробки та аналізу фізичних характеристик пульсових хвиль для цілей медичної діагностики, в тому числі в зв'язку з методами традиційної пульсової діагностики східної медицини, які з давніх часів використовуються в клініках США, Європи, Китаю, Індії та інших країн [20, 21], а також до розробки нових біофізичних моделей теорії пульсових хвиль в артеріях з урахуванням нелінійних властивостей стінки артерій, ньютонівських властивостей крові, слабо- та сильно нелінійної динаміки хвиль, яка може приводити до хаотичної динаміки [1, 22, 23].

БІОФІЗИЧНІ МОДЕЛІ ПУЛЬСОВИХ ХВИЛЬ В АРТЕРІЯХ

Одновимірною (1d) теорією плоских пульсових хвиль в артеріях була сформульована Л. Ейлером (1775) для нев'язкої рідини. Лінійною 1d теорією хвиль в заповнених в'язкою рідиною деформованих трубках була розвинена Дж. Лайтхіллом [24]. Для чисельного розв'язання 1d рівнянь використовується метод характеристик, розвинений Б. Ріманом (1860). 2d теорія осесиметричних циліндричних пульсових хвиль в артеріях була сформульована в циклі праць J.R. Womersley (1955-1957).

У випадку 1d теорії плоских хвиль біофізична модель дозволяє обчислити коливання тиску та швидкості в довільному перерізі артеріальної судини у вигляді суперпозиції бігучих хвиль [9-12]:

$$p(t, x) = p_0(f(t - x/c) + \Gamma f(t + x/c)), \quad u(t, x) = \frac{p_0}{\rho c}(f(t - x/c) - \Gamma f(t + x/c)), \quad (1)$$

де p_0 – амплітуда хвилі на вході в артерію, $\Gamma = p_r/p_f$ – коефіцієнт відбиття хвилі на неоднорідності (звуження, розширення, розгалуження) артерій, який дорівнює відношенню амплітуд p_r і p_f відбитої та падаючої хвилі.

Метод характеристик дозволяє проводити чисельні розрахунки за 1d моделлю на достатньо складних системах артерій, наприклад, на поширеній моделі русла системних артерій людини як бінарного дерева, яке утворене 55 артеріальними сегментами від кореня аорти до головних артерій верхніх і нижніх кінцівок [25]. При цьому розв'язки вигляду (1) характеризують динаміку процесів розповсюдження та відбиття хвиль за часом, по мірі їх взаємодії та суперпозиції. Діаметри та довжини 55 артерій були виміряні на трупному препараті [25] та пізніше узагальнені до моделі з 79 артерій [39].

Якщо вхідна хвиля тиску, генерована серцем, задана у вигляді розкладення Фур'є $p(t)|_{x=0} = \sum_{k=0}^{\infty} p_k^0 e^{i\omega_k t}$, де p_k^0, ω_k – амплітуда і частота k -ї гармоніки, то вирази для тиску та швидкості можна отримати у вигляді [1]

$$\begin{aligned} p_j(t, x_j) &= \sum_{k=0}^{\infty} p_{kj}^0 e^{i\omega_k t} (e^{-i\omega_k x_j / c_{jk}} + \Gamma_j e^{i\omega_k (x_j - 2L_j) / c_{jk}}) \\ Q_j(t, x_j) &= \sum_{k=0}^{\infty} Y_{kj}^0 p_{kj}^0 e^{i\omega_k t} (e^{-i\omega_k x_j / c_{jk}} - \Gamma_j e^{i\omega_k (x_j - 2L_j) / c_{jk}}) \end{aligned} \quad (2)$$

де індекс j відноситься до номеру трубки у дереві, L_j – довжина трубки, Q_j – об'ємна витрата потоку крові крізь переріз артерії, $Y_{kj}^0 = (\pi d_j^2) / (4\rho c_{jk})$ – характеристична хвильова провідність j -ї трубки для k -ї гармоніки хвилі, $c_{jk} = \left(\frac{E_j h_j (1 - F_{jk})}{\rho d_j (1 - \sigma_j^2)} e^{i\theta_j} \right)^{1/2}$, $h_j, E_j, \sigma_j, \theta_j$ – товщина, модуль Юнга, коефіцієнт Пуасона та динамічна в'язкість стінки трубки, $F_{jk} = 2J_1(\beta_{jk}) / (\beta_{jk} J_0(\beta_{jk}))$, $\beta_{jk} = \alpha_{jk} i^{3/2}$, $\alpha_{jk} = d_j \sqrt{\omega_k \rho / \mu_j} / 2$ – число Womersley, μ_j – в'язкість крові, яка залежить від d_j в силу неньютонівських властивостей крові в малих артеріях, $J_{0,1}$ – функції Бесселя першого роду порядків 0,1 відповідно.

При використанні розкладень Фур'є значення артеріального тиску, витрати, швидкості пульсових хвиль, характеристичної хвильової провідності та інших параметрів стають комплексними, тобто $p = p_r + ip_i$ і т.д. Відомо, що довільне комплексне число можна записати також в стандартному вигляді $p = Amp(p) e^{i\varphi}$, де $Amp(p) = \sqrt{p_r^2 + p_i^2}$ – амплітуда сигналу, $\varphi = \arctg(p_i / p_r)$ – фаза сигналу. В деяких випадках не тільки дійсні, але й уявні частини параметрів мають фізичний зміст. Наприклад, для хвильового імпедансу $Z_{kj}^0 = (Y_{kj}^0)^{-1}$ дійсна $Re(Z_{kj}^0)$ та уявна $Im(Z_{kj}^0)$ частини відповідають резистивним та ємнісним властивостям артерії, тобто її властивості оказувати опір течії та здібності запасати деякий об'єм крові в систолу за рахунок розтягнення еластичної стінки. Таким чином, $c = c_r + ic_i$, а величина $\gamma = ic / \omega$ називається постійною розповсюдження хвиль [24]; її дійсна та уявна частини $Re(\gamma) = \omega \cdot c_i (c_r^2 + c_i^2)^{-2}$ та $Im(\gamma) = \omega \cdot c_r (c_r^2 + c_i^2)^{-2}$ мають фізичний смисл коефіцієнту затухання хвиль та хвильового числа відповідно [24]. Найчастіше при обробці сигналів використовується лише амплітудний спектр, але фазовий спектр надає нову інформацію о системі [7].

Коли характеристичні хвильові провідності всіх сегментів артеріального дерева обчислені, можна розрахувати коефіцієнти відбиття хвиль на розгалуженнях материнської судини $j = 0$ на дві дочірні $j = 1, 2$ за формулою Лайтхілла [24]:

$$\Gamma_k = \frac{Y_{0k}^0 - Y_{1k}^0 - Y_{2k}^0}{Y_{0k}^0 + Y_{1k}^0 + Y_{2k}^0} \quad (3)$$

Формула (3) отримана з умов безперервності тиску та об'ємної витрати при переході хвилі крізь розгалуження

$$\begin{aligned} p_f + p_r &= p_h, \\ Y_0^0(p_f - p_r) &= (Y_1^0 + Y_2^0)p_h, \end{aligned} \quad (4)$$

де p_f, p_r, p_h – амплітуди хвиль, що падає, відбивається та проходить далі в дочірні судини, індекс k опущено, тому що (4) вірне для будь-яких гармонік пульсової хвилі.

Перше рівняння (4) відповідає складанню амплітуд тиску при суперпозиції хвиль, а друге – зменшенню об'ємної витрати в материнській судині, тому що відбита хвиля переносить кров проти напрямку кровотоку. Підстановкою виразу для p_h з першого рівняння (4) в друге отримуємо $Y_0^0(p_f - p_r) = (Y_1^0 + Y_2^0)(p_f + p_r)$, звідки $p_f(Y_0^0 - Y_1^0 - Y_2^0) = p_r(Y_0^0 + Y_1^0 + Y_2^0)$ і звідси для $\Gamma = p_r/p_f$ отримуємо (3). Формула Лайтхилла (3) відповідає визначенню коефіцієнта відбиття хвиль і завжди використовується при розрахунках розповсюдження хвиль в заповнених рідиною деформівних трубках, в тому числі, в кровоносних судинах людини.

Коли провідності трубок погоджені ($Y_0^0 = Y_1^0 + Y_2^0$), то $\Gamma = 0$ і відбиття відсутнє, а коли материнська трубка має закритий кінець ($Y_1^0 = Y_2^0 = 0$), то $\Gamma = 1$ і хвиля повністю відбивається, так що $p_h = 0$. Величина $Amp(\Gamma) \in [0;1]$ показує, наскільки амплітуда відбитої хвилі менша ніж амплітуда падаючої, а $arctg(\text{Im}(\Gamma)/\text{Re}(\Gamma))$ відповідає зсуву фаз між хвилями, що відбивається та падає. Якщо трубка чисто пружна, а рідина нев'язка, то $\text{Im}(\Gamma) = 0$ і відбита хвиля має на розгалуженні ту ж саму фазу, як і падаюча [24]. Якщо $\text{Re}(\Gamma) > 0$, об'ємна витрата Q_j зменшується за рахунок зворотного переносу крові відбитою хвилею, однак якщо $\text{Re}(\Gamma) < 0$, то об'ємна витрата може зростати за рахунок того, що відбита хвиля рухається в тому ж напрямку, що і падаюча, а саме в напрямку кровотоку. Цей фізичний ефект добре відомий як в акустиці, гідравліці (негативне відбиття хвиль на кінці труби, яка закінчується великим резервуаром [26]), так і в системі кровообігу людини [27]. Детально вплив $\text{Re}(\Gamma)$ та $\text{Im}(\Gamma)$ на розповсюдження та відбиття хвиль в моделях артеріальних русел був досліджений в [28]. Негативне відбиття хвиль завжди має місце, коли сумарна хвильова провідність двох (або більшого числа) дочірніх артерій більше, ніж провідність материнської. Вперше такі біфуркації біли виявлені в артеріальному дереві легенів [27], але потім були виявлені в коронарних [29] та в інших артеріальних руслах [7, 18, 22]. Коли $\text{Re}(\Gamma) < 0$, то величина $Amp(\Gamma)$ характеризує амплітуду хвилі, відбитої у позитивному напрямку (вздовж течії), у порівнянні з амплітудою падаючої [27-29].

Зазвичай обчислюються провідності та коефіцієнти відбиття хвиль на головній гармоніці $k = 1$, яка переносить найбільшу порцію крові та сприяє кровопостачанню. Результати порівняння результатів розрахунків локальних PWV та коливань $p(t)$ і $u(t)$ з результатами вимірювань в різних ділянках аорти та крупних судинах показали добру відповідність результатів [1, 3-5]. Розв'язки виду (2) широко використовуються для спектрального аналізу пульсових хвиль та обчислень імпедансу окремих ділянок системи кровообігу [1].

Рівняння 2d теорії базуються на рівняннях Нав'є-Стокса для руху крові як в'язкої нестисливої рідини та рівнянь класичної теорії в'язкопружності для стінки артерії. Аналітичні розв'язки системи можна отримати у вигляді суперпозиції малих збурень (розкладень Фур'є) [1], у тому числі для багаточислової нелінійно в'язкопружної стінки [23]. 2d моделі дуже корисні для моделювання та аналізу нестійкості руху крові по артеріям, які схлопуються, а також для аналізу високочастотних коливань стінки та генерації патологічних шумів крупних артерій та вен [1].

ПОСТАНОВКА ЗАДАЧІ

Діаметри та довжини окремих сегментів артерії від аортального клапану до малих позаорганних артерій тіла людини були виміряні на п'яти трупних препаратах; точність вимірювань складала $\pm 0,1$ мм [30]. В даному стані діаметри артерій відповідають їх максимально дилатованому стану, що це дає можливість дослідити геометрію цілої системи до малих артерій з діаметрами 1-1,5 мм, що неможливо зробити неінвазивними методами. Побудовані схеми артеріальних систем у вигляді дерев з коренем на вході в аорту. Вузли та сегменти мають спільні для всіх дерев нумерації. Внаслідок індивідуальних відрізень геометрії артеріального русла моделі налічують від 753 до 883 сегментів. Для біофізичного аналізу хвильових властивостей аорти, швидкостей розповсюдження та інтенсивності відбиття хвиль з бази даних вибрані результати вимірювань на ділянці аорти між її коренем та біфуркацією довжиною 60-68 см. Головні відгалуження аорти пронумеровані та представлені на рис. 1. Всього на цій ділянці представлено 29 дихотомічних або трихотомічних розгалужень, на яких має місце відбиття хвиль.

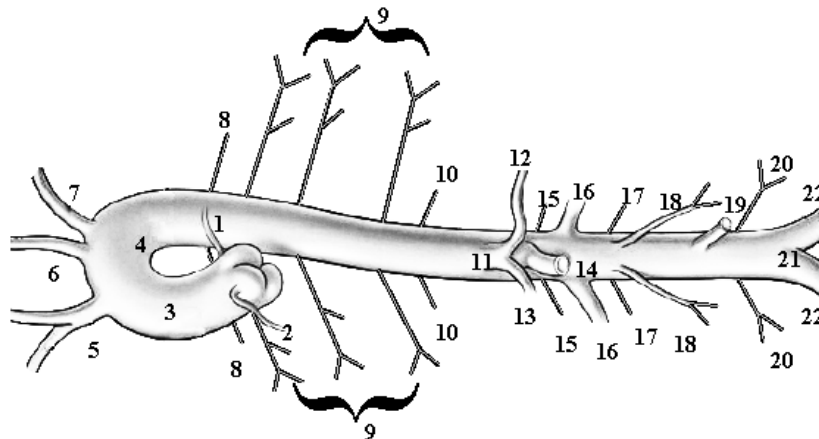


Рис. 1. Схема будови аорти людини: лева (1) та права (2) коронарні артерії, корінь (3) та дуга (4) аорти, плечоголовний стовбур (5), ліві сонна (6) та підключична (7), бронхіальні (8), 10 пар хребтних (9), діафрагмальні (10), черевний стовбур (11), селезіночна (12), печінкова (13), верхня мезенхімна (14), надниркові (15), ниркові (16), люмбарні (17), тестикулярні (18), нижня мезенхімна (19), крижні (20), здухвинні (22) артерії, біфуркація аорти (21).

В роботі досліджуються особливості розповсюдження пульсових хвиль вздовж аорти людини, обчислюються швидкості та коефіцієнти відбиття хвиль на індивідуальній (patient-specific) геометрії. Результати є новими, оскільки вперше такі розрахунки проводяться на п'яти різних індивідуальних наборах даних вимірювань геометрії аорти людини та її 27 відгалужень. Геометричні моделі аорти, які існують в літературі, базуються на даних вимірювань 55 артерій [25] на одному трупному препараті, в якому аорта налічує тільки 7 відгалужень. Розрахунки [31] показали, що для даних [25] вздовж аорти є значне відбиття хвиль, що погіршує її транспортні властивості. Там же була висловлена гіпотеза, що аорта має бути оптимальним хвилеводом і тому її розгалуження добре погоджені, так що $\Gamma \approx 0$ і пульсова хвиля проходить крізь всі розгалуження майже без відбиття [31]. Було висловлене припущення, що діаметри артеріальних сегментів, вимірювані в [25], відповідають не розгалуженням, а серединам відповідних артеріальних сегментів. Маючи на увазі поступове звуження артерій в дистальному напрямку, значення діаметрів на розгалуженнях були в [31] підкоректовані (у вхідному перерізі збільшені, а у вихідному – зменшені), щоб отримати на кожному розгалуженні $\Gamma = 0$. Наскільки відповідає ця

гіпотеза реальному стану артерій, залишається невідомим, але очевидно, що аорта не є цілком оптимальним хвилеводом. Наприклад, на її біфуркації завжди існує позитивне, і часто досить значне, відбиття хвиль, що приводить до майже подвоєння амплітуди коливань тиску в черевному відділі аорти та недостатньому кровопостачанні до нижніх кінцівок, що є однією з головних причин поступового розвинення аневризми черевної аорти [32]. Таким чином, на сьогодні невідомо, чи є аорта хвилеводом, який забезпечує розповсюдження пульсових хвиль майже без відбиття (окрім біфуркації аорти), чи вона має розгалуження з позитивними або/та негативними відбиттями. Дослідженню цієї задачі на найбільш детальній на сьогодні геометричній моделі аорти присвячена дана робота.

АНАЛІЗ ЧИСЕЛЬНИХ РОЗРАХУНКІВ

Для вимірних геометричних даних були розраховані:

– коефіцієнт розгалуження $K = \frac{d_1^2 + d_2^2}{d_0^2}$ в біфуркації або $K = \frac{d_1^2 + d_2^2 + d_3^2}{d_0^2}$ – в

трифуркації; якщо $K > 1$, сумарна площа перерізу судин за розгалуженням стає більшою, що веде до уповільнення швидкості крові, і навпаки;

– коефіцієнт оптимальності за Мюреєм [7] $M = \frac{d_1^3 + d_2^3}{d_0^3}$ або $M = \frac{d_1^3 + d_2^3 + d_3^3}{d_0^3}$;

якщо $M \approx 1$, розгалуження оказує мінімальний опір до стаціонарної течії;

– локальна швидкість пульсових хвиль c на першій гармоніці $f = 1$ Гц (по (2));

– характеристична хвильова провідність артерії наниз за течією крові (по (2));

– коефіцієнт відбиття хвиль Γ (по (3)).

Детальні таблиці необхідних для розрахунків значень $h_j, E_j, \sigma_j, \theta_j$ для стінок артерій можна знайти як в підручниках та монографіях [32, 30], так і в статтях, присвячених моделюванню судинних систем [31]. Реологічні параметри вимірюються *in vitro* на препаратах стінок судин та перевіряються шляхом порівняння ультразвукових (*in vivo*) кривих осциляцій діаметру артерій $d(t)$ та артеріального тиску $p(t)$ в тому ж перерізі артерії. Як показали результати статистичної обробки результатів вимірювань на препаратах артерій, величина $K_i = E_i h_i / d_i / (1 - \sigma_i^2)$ практично не залежить від локалізації артерії (номеру i), але суттєво залежить від її діаметра. Були отримані апроксимації $K_i(d_i) = 437,84 d_i^{-0,953}$ кг/(м·с²) [28], $K_i(d_i) = k_1 \exp(k_2 d_i) + k_3$ г/(см·с²), де $k_1 = 2 \cdot 10^7$ г/(см·с²), $k_2 = -22,53$ (см)⁻¹, $k_3 = 8,65 \cdot 10^5$ г/(см·с²) [33] та деякі інші, які дають близькі між собою значення. В даній роботі були використані результати вимірювань, які наведені в [30]. Для динамічної в'язкості крові вважалась її залежність від діаметра судини за рахунок неньютонівських властивостей у вигляді $\mu = (-1,6 + 4,45 \lg(d) - 0,85 \lg^2(d)) \cdot 10^{-3}$ (Па) [34].

Використання апроксимацій для визначення реологічних параметрів стінок судин та крові добре себе зарекомендувало як для дерева 55 системних артерій, так і, наприклад, для обчислення пульсових кривих центральної гемодинаміки в грудній аорті за результатами реєстрації кривих периферійного пульсу на пальцевих [35] або радіальних [36] артеріях, коли немає можливості безпосередньо виміряти реологічні параметри стінок артерій даного пацієнта. Ці апроксимації використовуються в сучасному реанімаційному обладнанні для обчислення артеріального тиску в аорті з використанням даних сенсору пальцевої пульсооксиметрії. Для корекції реологічних параметрів на випадок літніх пацієнтів або при наявності судинних хвороб

використовуються відповідні статистичні залежності, отримані на групах пацієнтів з тією чи іншою хворобою (див., наприклад, [37, 38]). Індивідуальні значення в'язкості крові можуть бути визначені за допомогою апроксимаційних формул, які враховують гематокрит [34] або, якщо є можливість, можна достатньо швидко провести дослідження реологічних параметрів нативної крові пацієнта (в'язкості плазми та асимптотичної в'язкості) [34]. На відміну від дослідження реологічних параметрів судинної стінки, проби крові індивіда можна легко одібрати та дослідити *in vitro*.

Типові результати розрахунків коефіцієнтів розгалуження вздовж аорти, розраховані на п'яти наборах даних, наведені на рис. 2, де L_{Σ} – відстань від аортального клапана до заданого перерізу аорти. Для порівняння приведені результати обчислень за оригінальними даними вимірювань [25] та відкоректованих даних [31].

Осереднені за 5 наборами даних значення $\langle K \rangle = 0,2 \sum_{i=1}^5 K_i$ позначені квадратами, а вертикальна лінія відповідає стандартному відхиленню ΔK , так що всі виміряні значення $\Delta K \in [\langle K \rangle - \Delta K, \langle K \rangle + \Delta K]$. З рис. 2 видно, що всі розгалуження крім плечоголового стовбура та біфуркації аорти мають значення K близько до одиниці, а саме в діапазоні значень $1 \pm 0,1$. Таким чином, при течії крові вздовж аорти лінійна швидкість кровотоку залишається практично постійною [39]. На відгалуженні плечоголового стовбура $K \approx 1,3$ і тому, відповідно до умови безперервності об'ємної витрати, течія кровотоку при проходженні розгалуження трохи сповільнюється. На біфуркації аорти, навпаки, $K \approx 0,75$ і кровоток прискорюється. Як показали вимірювання на біфуркаціях аорти у собак [39], за наявності розвиненої хвостової артерії на біфуркації аорти теж $K \approx 1$. Таким чином, прискорення лінійної швидкості кровотоку після біфуркації може служити деякою компенсацією за позитивне відбиття хвиль на біфуркаціях людини і переніс деякої порції крові проти напрямку кровотоку. Відомо, що у літніх людей з утрудненою циркуляцією крові в нижніх кінцівках кровоток в аорті під час діастолі стає негативним (тобто рухається в напрямку до серця), на відміну від молодих здорових випробуваних [1, 15, 32, 39]. Результати розрахунків на 9 розгалуженнях аорти (сегментів 5, 6, 7, 11, 14, 16, 19 на рис. 1) за даними вимірювань [25] виявляють значні коливання коефіцієнту розгалуження в обидві сторони (ромби на рис. 2), тобто аорта являє цілком неоптимальний хвилевод зі значними відбиттями хвиль та відповідною втратою енергії кровотоку. Дані, підкоректовані для отримання нульового коефіцієнту відбиття (трикутники на рис. 2), для деяких розгалужень (сегменти 6, 7, 19 на рис. 1) дають значення ближчі до $K = 1$, ніж вихідні дані вимірювань, але для інших відгалужень – мають навіть більший розкид в обидві сторони від $K = 1$, ніж невідкоректовані дані.

Аналогічні розрахунки коефіцієнту оптимальності за Мюреєм для даних вимірювань на 5 наборах даних у порівнянні з [25, 31] наведені на рис.3. Більшість розгалужень за даними 5 наборів даних відповідають оптимальним ($M = 1 \pm 0,1$) для стаціонарної течії крові, яка відповідає нульовій гармонії розкладення Фур'є, що переносить більшість маси ударного об'єму крові, який лівий шлуночок викидає в аорту [32]. Раніше було показано, що відхилення значень M на $\pm 0,1$ від одиниці відповідає розгалуженням, які лише на 5% перевищує мінімальні витрати енергії кризь розгалуження [39]. Найменш оптимальним для стаціонарної течії залишається біфуркація аорти (рис. 3). У порівнянні з цими результатами розрахунки за даними вимірювань [25] та підкоректованих даних [31] вказують на близьку до оптимальної геометрію ($M = 1 \pm 0,15$) у 6 розгалужень з 9, однак розкид значень M залишається значним.

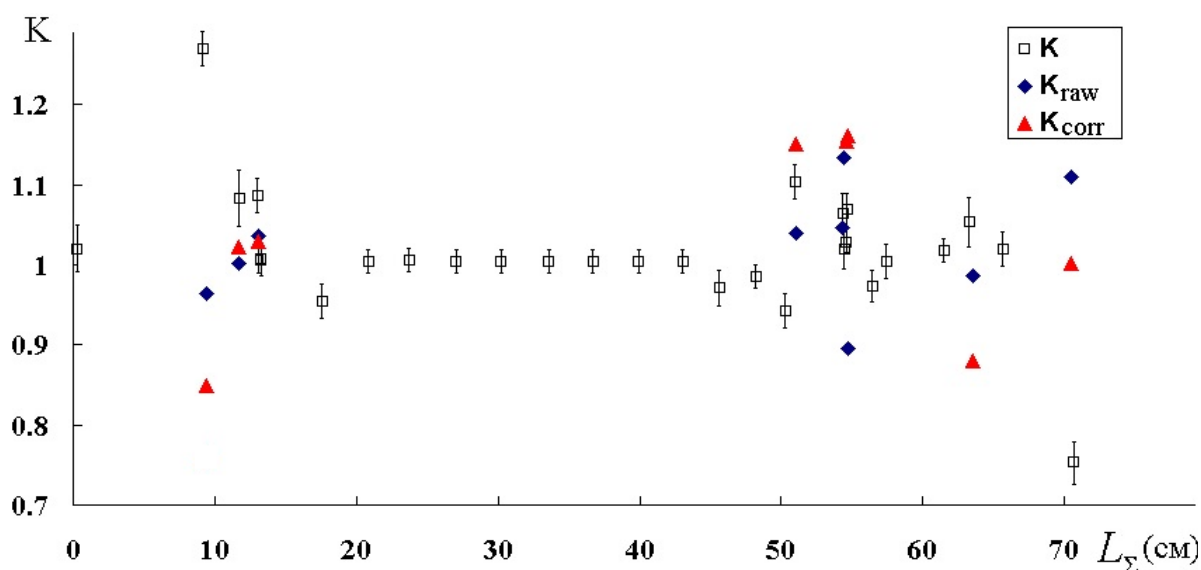


Рис. 2 Типові розподілення коефіцієнту K вздовж аорти: \square – результати власних обчислень на 5 наборах даних, \diamond – за даними [25], Δ – за даними [31].

Результати розрахунків швидкості розповсюдження пульсових хвиль $Amp(c)$ наведені на рис. 4. Для порівняння наведені також значення швидкості, обчислені за даними [25] та результатами вимірювань *in vivo* в 6 локаціях аорти людини [31]. Обчислені нами значення PWV добре відповідають попереднім результатам вимірювань та розрахунків [25, 31]. В крупних еластичних судинах $c=5-6$ м/с, що відповідає артеріям здорової людини. Повільне зростання PWV пов'язано з поступовим звуженням аорти, яке особливо виражене при переході від грудної до чревної аорти після діафрагми ($L_\Sigma \sim 50$ см на рис. 2-4). Незначне зниження швидкості при $L_\Sigma \sim 72$ см пов'язано з незначним розширенням аорти поблизу місця її біфуркації [1].

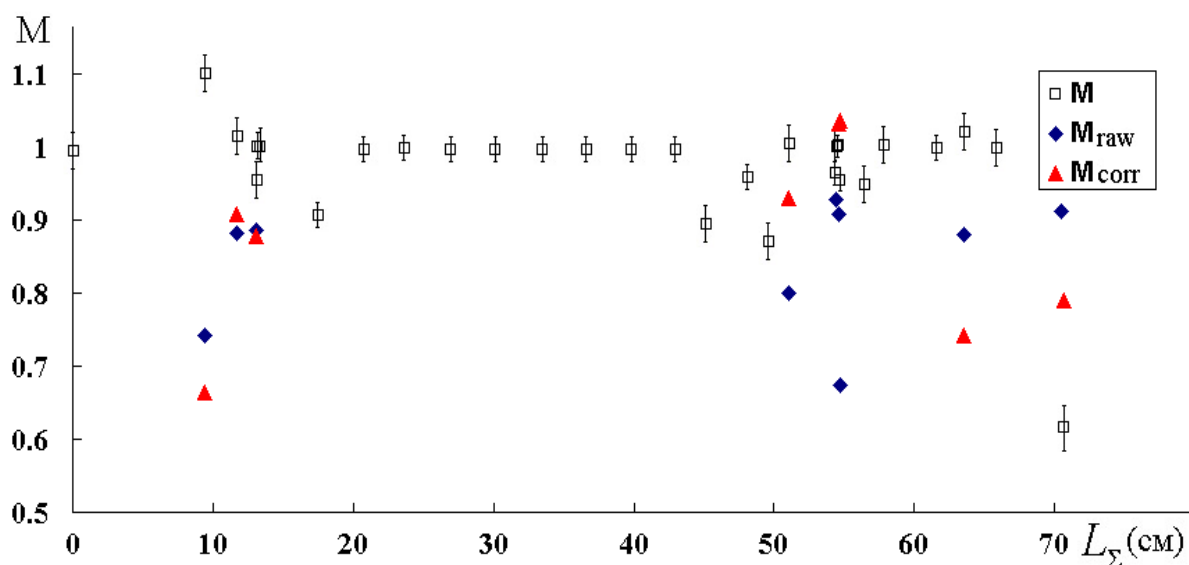


Рис. 3 Типові розподілення коефіцієнту M вздовж аорти: \square – результати власних обчислень на 5 наборах даних, \diamond – за даними [25], Δ – за даними [31].

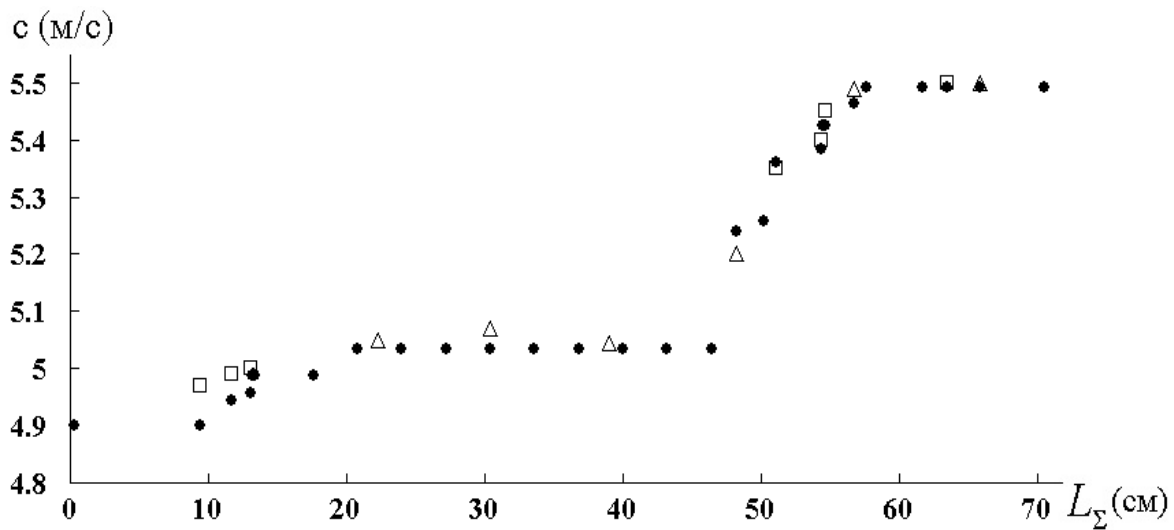


Рис. 4. Швидкість розповсюдження пульсових хвиль вздовж аорти: ● – результати власних розрахунків, □ – розрахунки за даними [25], Δ – результати вимірювань в 6 локаціях вздовж аорти [31].

Розрахунки коефіцієнту відбиття хвиль за формулою (3) показали, що аорта людини є майже оптимальним хвилеводом, якщо кровоносні судини знаходяться в стані вазодилатації (рис. 5). Значення Γ близькі до нуля практично для всіх розгалужень крім деяких характерних ділянок (позначені стрілками на рис. 5), причому на більшості розгалужень $\Gamma \in [-0,2; 0]$, отже будова аорти забезпечує не просто відсутність відбиття, але й слабкий підсмоктуючий ефект за рахунок негативного відбиття хвиль, що сприяє течії крові та зменшує навантаження на серце. Найбільш значні негативні відбиття мають місце на ділянках от розгалуження лівих сонної та підключичної, верхньої та нижньої мезенхімних артерій (рис. 5), тобто на тих ділянках, де $K > 1$ (рис. 2).

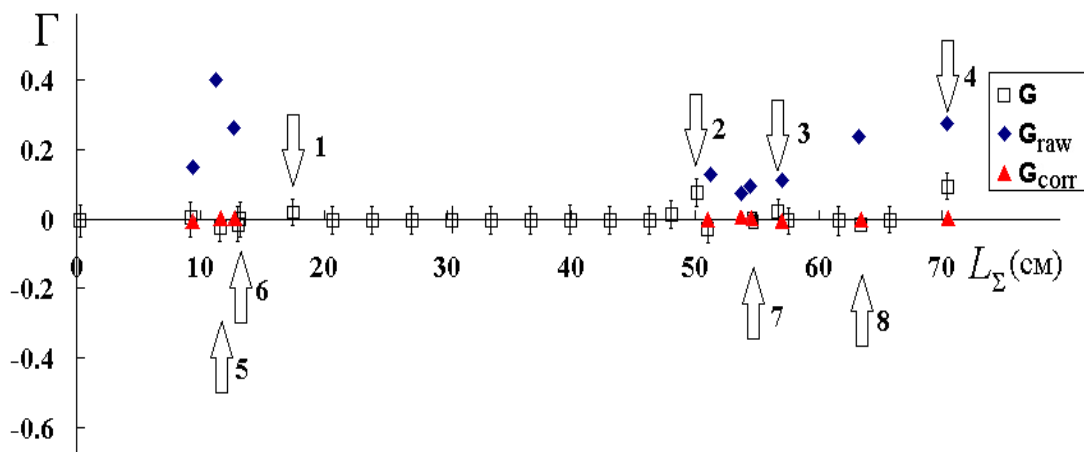


Рис. 5. Розподілення коефіцієнту відбиття хвиль Γ вздовж аорти. Стрілки позначають: початок (1) та кінець (2) ділянки відгалужень хребетних артерій, ниркових артерій (3), біфуркації аорти (4), лівих сонної (5) та підключичної (5), верхньої (6) та нижньої (7) мезенхімних артерій; □ – результати власних розрахунків, ◇ – розрахунки за даними [25], Δ – розрахунки на підкоректованих даних [31].

Позитивне відбиття хвиль, але з незначними коефіцієнтами $\Gamma < 0,05$ (тобто з втратою $< 5\%$ початкової енергії хвилі) має місце на початку та кінці ділянки відгалужень хребетних артерій, ниркових артерій та біфуркації аорти. Добре відомо, що зона біфуркації аорти є зоною ризику, позитивне відбиття хвиль на якій поступово веде

до ушкодження стінок та розвиненню аневризми аорти [1]. Також небезпечною з точки зору будови аорти як хвилеводу є зона відгалуження ниркових артерій, в яких найчастіше розвивається стеноз однієї або обох ниркових артерій [32], що відповідає даним наших розрахунків.

Дані вимірювань [25] дають значно більші за величиною позитивні коефіцієнти відбиття (ромби на рис. 5) практично на всіх розгалуженнях. Слід зауважити, що на рівні біфуркації аорти Γ входить в діапазон коефіцієнтів відбиття, розрахованих на 5 наборах даних вимірювань. Очевидно, що для підкоректованих даних [31] отримуємо нульові значення Γ вздовж аорти (трикутники на рис.5).

Розраховані нами коефіцієнти відбиття дозволяють запропонувати новий погляд на аорту людини як оптимальний хвилевод. При розповсюдженні пульсової хвилі, яка генерується під час скорочення серця та викиду ударного об'єму крові в аорту, хвиля на більшості розгалужень практично не відбивається та її енергія не втрачається ($\Gamma = 0$), але на цілому ряді розгалужень має місце підсмоктування за рахунок негативного відбиття хвиль на розгалуженнях з $\Gamma < 0$. Слід зауважити, що отримані нами підтвердження про будову аорти як оптимального хвилеводу з ефектом підсмоктування є новими. В роботі [31] за оптимальний дизайн було прийнято умову відсутності будь-яких відбиттів ($\Gamma = 0$), але за результатами нашого дослідження більшість відгалужень мають невеликий негативний коефіцієнт відбиття, що дозволяє поступово збільшувати швидкість руху крові від розгалуження до розгалуження вздовж аорти. В той самий час в усіх досліджених індивідуальних геометріях наявні ті ж самі ділянки (1-3 на рис. 4) з позитивним відбиттям хвиль, а також біфуркація аорти (ділянка 4). Відомо, що у тварин з розвинутою хвостовою артерією (криси, собаки, вовки та ін.) замість біфуркації є трифуркація аорти, в якій є узгодження хвильових провідностей ($\Gamma = 0$), а головне місце відбиття хвиль розташоване на рівні стегнових артерій, на відміну від людей [15].

ВИСНОВКИ

На основі розрахунків біофізичних параметрів пульсових хвиль, що поширюються вздовж аорти, з використанням даних вимірювань *in situ* на 5 трупних препаратах показано, що аорта являє собою практично оптимальний хвилевод, який не викликає значного відбиття хвиль на відгалуженнях, а навпаки, більшість відгалужень має негативний коефіцієнт відбиття хвиль, окрім деяких ділянок в дузі аорти, на рівню перших та останніх відгалужень хребетних артерій і ниркових артерій. Негативне відбиття веде до зменшення артеріального тиску на дистальному кінці аорти і, таким чином, до підвищення транспорту крові разом з пульсовою хвилею, що в результаті веде до зменшення постнавантаження на серце. Таке визначення оптимальності є новим як для акустики, так і для біофізики серцево-судинної системи, оскільки оптимальним в акустиці вважається хвилевід без відбиття, який забезпечує передачу сигналів без змін характеристик та втрат енергії. Для м'яких хвилеводів, таких як артеріальні русла, наявність негативного відбиття означає підвищення перепаду тиску від розгалуження до розгалуження з відповідним прискоренням потоку крові тільки за рахунок індивідуальної геометрії розгалужень, біофізичних властивостей стінки судин та реології крові.

Розраховані значення коефіцієнтів розгалужень та швидкостей пульсових хвиль відповідають даним попередніх експериментальних вимірювань в аорті катетером з мікроманометром *in vivo*. Запропонований математичний метод дослідження біофізичних властивостей аорти як хвилеводу є простим і швидким, і може використовуватися в медичній діагностиці. Для цього потрібні тільки дані вимірювань індивідуальної геометрії артерій вздовж аорти (УЗ або МРТ). Сучасні системи МРТ

дозволяють за 30-40 хв зісканувати геометрію аорти та її відгалужень, обчислити відповідні довжини та діаметри на ділянках відгалужень та виявити в аорті ділянки, на яких будуть генеруватися значні відбиті хвилі, що, як відомо [1, 32], поступово приводить до розвинення судинних патологій поблизу цих ділянок за рахунок постійної дії шкідливих механічних факторів, таких як підвищені амплітуди коливань артеріального тиску та напружень зсуву на стінці. Найбільш відомі патології – стеноз ниркових артерій, мультистенозів біфуркацій артерій, уражень аортального клапану [1, 15]. Таким чином, нескладна процедура автоматичних обчислень за запропонованою методикою дозволить заздалегідь виявити в індивідуальній геометрії русла пацієнта ділянки, які потенційно небезпечні з точки зору утворення судинних патологій.


ПОДЯКА


Праця виконана в рамках дослідницького проекту НДР № 0116U000823 «Дослідження якісної поведінки динамічних систем різної природи».

КОНФЛІКТ ІНТЕРЕСІВ

Автори повідомляють про відсутність конфлікту інтересів, який міг вплинути на результати, інтерпретацію та висновки дослідження.

Authors' ORCID ID

N. N. Kizilova  <https://orcid.org/0000-0001-9981-7616>

O. M. Solovyova  <https://orcid.org/0000-0003-3704-8350>

REFERENCES

1. Nichols, W., & O'Rourke, M. (2005). *McDonald's blood flow in arteries. Theoretical, Experimental and Clinical Principles*. Oxford: Hodder Arnold Oxford University Press.
2. Grotenhuis, H. B., Westenberg, J. M., Steendijk, P., et al. (2009). Validation and Reproducibility of Aortic Pulse Wave Velocity as Assessed with Velocity-Encoded MRI. *J. Magn. Res. Imag.*, 30(3), 521–526.
3. Latham, R. D., Westerhof, N., Sipkema, P., et al. (1985). Regional Wave Travel and Reflections Along the Human Aorta: A Study with Six Simultaneous Micromanometric Pressures. *Circul.*, 72(6), 1257-1269.
4. Rogers, W. J., Hu, Y.-L., Coast, D., et al. (2001). Age-Associated Changes in Regional Aortic Pulse Wave Velocity. *J. Amer. College Cardiol.*, 38(4), 1123–1129.
5. O'Rourke, M. F., Blazek, J. V., Morreels, Ch. L., & Krovetz, L. J. (1968). Pressure Wave Transmission along the Human Aorta. *Circul. Res.*, 23(4), 567-579.
6. Cruickshank, K., Riste, L., Anderson, S. G., et al. (2002). Aortic Pulse-Wave Velocity and its Relationship to Mortality in Diabetes and Glucose Intolerance. *Circul.*, 106(16), 2085-2090.
7. Kizilova, N. N. (2006). Novye Napravleniia i Perspektivy Teorii Pulsovykh Voln v Arteriiakh. In: *Sovremennye Problemy Biomekhaniki*. Moscow: Moskow University Press. 11, 44-63. (in Russian)
8. Caro, C. G., Fitz-Gerald, J. M., & Schroter, R. C. (1971). Atheroma and Arterial Wall Shear: Observations, Correlation and Proposal of a Shear Dependent Mass Transfer Mechanism for Atherogenesis. *Proc. Royal Soc. London, Ser.B.*, 177(1046), 109-159.
9. Khir, A. W., O'Brien, A., Gibbs, J. S. R., & Parker, K. H. (2001). Determination of Wave Speed and Wave Separation in the Arteries. *J. Biomech.*, 34(9), 1145–1155
10. Savitzky, A., & Golem, M. (1964). Smoothing and Differentiation of Data by Simplified Least Squares Procedures. *Analyt. Chemistry*, 36(8), 1627–1639.
11. Michoux, N., Joannides, R., Gouesbet, G., et al. (1999). Physical Determinism in Human Arterial Dynamics. *Eur. Phys. J.*, 8(3), 265-268.
12. Sugawara, M., Uchida, K., Kondoh, Y., et al. (1997). Aortic Blood Momentum - the More the Better for the Ejecting Heart *in vivo*? *Cardiovasc. Res.*, 33(2), 433-446.
13. Ovadia-Blechman, Z., Einav, S., Zaretsky, U. et al. (2002). The Area of the Pressure – Flow Loop for Assessment of Arterial Stenosis: A New Index. *Technol. Health Care*, 10(1), 39–56.
14. Quick, Ch. M., Mohiuddin, M. W., Laine, G. A., & Noordergraaf, A. (2005). The Arterial System Pressure–Volume Loop. *Physiol. Meas.*, 26(1), 29–35.
15. Milnor, W. R. (1989). *Hemodynamics*. Baltimore: Williams & Wilkins.
16. Westerhof, N., Sipkema, P., Bos, C. G. V., & Elzinga, G. (1972). Forward and Backward Waves in the Arterial System. *Cardiovasc. Res.*, 6(6), 648-656.

17. Parker, K. H., & Jones, J. H. (1990). Forward and Backward Running Waves in Arteries: Analysis Using the Method of Characteristics. *ASME J. Mech. Eng.*, 112(3), 322-326.
18. Sun, Y.- H., Anderson, T. J., Parker, K. H., & Tyberg, J. V. (2000). Wave-Intensity Analysis: a New Approach to Coronary Hemodynamics. *J. Appl. Physiol.*, 89(4), 1636-1644.
19. Li, Y., Parker, K. H., & Khir, A. W. (2016). Using Wave Intensity Analysis to Determine Local Reflection Coefficient in Flexible Tubes. *J. Biomech.*, 49(13), 2709-2717.
20. Flaws, B. (1995). *The Secret of Chinese Pulse Diagnosis*, 2nd Ed. Boulder: Blue Poppy Press.
21. Flaws, B., & Sionneau, Ph. (2005). *The Treatment of Modern Western Medical Diseases with Chinese Medicine*. Boulder: Blue Poppy Press.
22. Kizilova, N. (2003). Pulse Wave Reflections in Branching Arterial Networks and Pulse Diagnosis Methods. *J. Chinese Inst. Engin.*, 26(6), 869-880.
23. Kizilova, N. (2013). Blood Flow in Arteries: Regular and Chaotic Dynamics. In: *Dynamical Systems. Applications* / ed. Awrejcewicz, J., Kazmierczak, M., Olejnik, P., & Mrozowski, K. Lodz: Politechnical University Press.
24. Lighthill, M. J. (1978). *Waves in Fluids*. Cambridge: Cambridge University Press.
25. Westerhof, N., Bosman, F., de Vries, C. J., & Noordegraaf, A. (1969). Analog Studies of the Human Systemic Arterial Tree. *J. Biomech.*, 2(1), 121-143.
26. Zujkov, A., & Volgina, L. (2014). *Hydraulics. Vol. 2. Pressurized and Open Flows. Hudraulics of Constructions*. Moscow: MGSU. (in Russian)
27. Hollander, E. H., Wang, J. J., Dobson, G. M., Parker, K. H., & Tyberg, J. V. (2001). Negative Wave Reflections in Pulmonary Arteries. *Am. J. Physiol.*, 281(2), 895-902.
28. Kizilova, N. N. (2007). Modeling of interorgan arterial beds. II. Propagation of Pressure Waves. *Biophysics*, 52(1), 131-136. (in Russian)
29. Zenin, O. K., Kizilova, N. N., & Philippova, E. N. (2007). Investigation of Regularities of Construction of Human Coronary Vasculatures. *Biophysics*, 52(5), 924-930.
30. Zenin, O. K., Gusak, V. K., Kiriakulov, G. S. et al. (2006). *Arterialnaia Sistema Cheloveka v Cyfrah i Formulakh*. Donetsk: «Donbass». (in Russian)
31. Alastruey, J., Khir, A. W., Matthys, K. S., et al. (2011). Pulse Wave Propagation in a Model Human Arterial Network: Assessment of 1-D Visco-Elastic Simulations Against *in vitro* Measurements. *J. Biomech.*, 44(12), 2250-2258.
32. Folkov, B., & Nil, E. (1976). *Circulation*. Moscow: Mir.
33. Olufsen, M. S. (1999). Structured Tree Outflow Condition for Blood Flow in Larger Systemic Arteries. *Am. J. Physiol.*, 276(1), 257-268.
34. Levto, V. A., Regirer, S. A., & Shadrina, N. Kh. (1982). *Blood Rheology*. Moscow: Medicine. (in Russian)
35. Karamanoglou, M., O'Rourke, M. F., Avolio, A. P., et al. (1993). An Analysis of the Relationship Between Central Aortic and Peripheral Upper Limb Pressure Waves in Man. *Europ. Heart J.*, 14(2), 160-167.
36. Gao, M., Rose, W. C., Fetis, B., et al. (2016). A Simple Adaptive Transfer Function for Deriving the Central Blood Pressure Waveform from a Radial Blood Pressure Waveform. *Sci. Rep.*, 14(6), 33230.
37. Mitchell, G.F., Hwang, Sh.-J., Larson, M.G., et al. (2016). Transfer Function-Derived Central Pressure and Cardiovascular Disease Events: the Framingham Heart Study. *J. Hypert.*, 34(8), 1528-1534.
38. Sharman, J.E., Lim, R., Qasem, A.M., et al. (2006). Validation of a Generalized Transfer Function to Noninvasively Derive Central Blood Pressure During Exercise. *Hypertension*, 47(6), 1203-1208.
39. Shoshenko, K. A. (1982). *Architectonics of Blood Vasculature*. Novosibirsk: Nauka. (in Russian)
40. Zamir, M., & Bigelow, D.C. (1984). Cost of Departure from Optimality in Arterial Branching. *J. Theor. Biol.*, 109(3), 401-409.