

**РАСПРЕДЕЛЕНИЕ СДВИГОВЫХ НАПРЯЖЕНИЙ
НА СТЕНКАХ АРТЕРИЙ КАК ГЛАВНЫЙ ФАКТОР АТЕРОГЕНЕЗА:
ЧИСЛЕННЫЕ И КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ**

Мищенко Е.Л.

к.х.н., научный сотрудник,

Институт цитологии и генетики Сибирского отделения РАН,

Россия, Новосибирск

Мищенко А.М.

к. ф-м. н., доцент,

Новосибирский национальный исследовательский государственный

университет,

Россия, Новосибирск

Иванисенко В.А.

к.б.н., заведующий лабораторией

Институт цитологии и генетики Сибирского отделения РАН,

Россия, Новосибирск

Аннотация

Атеросклероз представляет собой медленно прогрессирующий хронический воспалительный процесс в артериальной сети, ведущий к образованию атеросклеротических бляшек (фиброатером) в средних и крупных артериях. Рост атеросклеротических бляшек и их разрыв приводят к очень тяжелым нарушениям функционирования сердца, часто влекущим смертельный исход. Данный обзор посвящен современным исследованиям атеросклероза, компьютерным расчетам сдвиговых напряжений в различных областях коронарных артерий и ассоциации этих расчетов с клиническими

исследованиями развития атеросклероза у пациентов, страдающих ишемической болезнью сердца.

Ключевые слова: атерогенез, гемодинамические факторы, сдвиговое напряжение, ишемическая болезнь сердца

***SHEAR-STRESS DISTRIBUTION
ON ARTERY WALLS AS THE MAIN FACTOR OF ATHEROGENESIS:
NUMERICAL AND CLINICAL STUDIES***

Mishchenko E.L.

*PhD of Chemical Sciences, research associate,
The Institute of Cytology and Genetics SB RAS,
Russia, Novosibirsk*

Mishchenko A.M.

*PhD of Physics and mathematics, assistant professor,
Novosibirsk State University,
Russia, Novosibirsk*

Ivanisenko V.A.

*PhD of Biological Sciences, head of the Laboratory
The Institute of Cytology and Genetics SB RAS,
Russia, Novosibirsk*

Annotation

Atherosclerosis is a slowly progressing chronic inflammatory process in the arterial network, leading to the formation of atherosclerotic plaques (fibroatheromas) in the medium-sized and large arteries. The growth of atherosclerotic plaques and their rupture lead to very severe cardiac dysfunction, often resulting in a fatal outcome. This review is devoted to current studies of atherosclerosis, shear stress computer calculations in various areas of coronary arteries and their association with clinical studies of the atherosclerosis development in patients suffering from ischemic heart disease

Key words: atherogenesis, hemodynamic factors, shear stress, ischemic heart disease

Стадии атерогенеза артерий и их особенности. Системные факторы риска

Текущие эпидемиологические данные свидетельствуют о том, что распространенность сердечно-сосудистых заболеваний и заболеваний периферических артерий как важного индикатора риска развития атеросклероза других (коронарных, сонных, церебральных) артерий выросла во всем мире [3, 5]. Развитие патологического процесса может происходить даже в раннем возрасте, включая период внутриутробного развития, и длительное время скрыто прогрессировать [8]. Доказано, что развитие атеросклероза связано с распространенными факторами риска – гипертонией, сахарным диабетом, курением, низкой физической активностью, жирной диетой, почечной недостаточностью, увеличением возраста, повышенным уровнем фибриногена, липопротеинов низкой плотности, холестерина, С-реактивного белка в плазме и другими факторами [1, 5, 17]. Так, например, распространенность сердечно-сосудистых заболеваний среди детей в США варьирует от <1% для некурящих детей со здоровым рационом питания до > 80% для курящих детей и детей с повышенным артериальным давлением [17].

Современные исследования свидетельствуют, что удерживание липопротеинов низкой плотности и активация эндотелиальных клеток, выстилающих внутреннюю стенку артерий и прямо контактирующих с током крови, инициируют процесс атерогенеза в интима¹. Также на ранней стадии развития заболевания происходит рекрутизация и удерживание моноцитов в артериальной стенке, поглощение ими липидов и превращение их в пенистые клетки. На более поздних стадиях происходит внеклеточное накопление липидов и образование фиброзной крышки, в составе которой присутствуют сосудистые

¹Интима (tunica intima), внутренний слой артерии, состоящий из одного слоя эндотелиальных клеток и субэндотелиальной оболочки. ²Медия (tunica media), средняя оболочка артерии, образована гладкомышечными клетками, а также коллагеновыми и эластичными волокнами.

гладкомышечные клетки (ГМК), белки внеклеточного матрикса, инфильтрованные макрофаги и Т-лимфоциты. Согласно модифицированной классификации Американской Ассоциации Сердца (American Heart Association, АНА), процесс формирования и развития коронарных атеросклеротических повреждений включает: (i) адаптивное утолщение интимы, (ii) жировые полосы, (iii) патологическое утолщение интимы (ПУИ), (iv) раннюю и (v) позднюю фиброатерому [10].

При адаптивном утолщении интимы (i) в ней происходит накопление ГМК и внеклеточного матрикса, содержащего протеогликаны. При этом инфильтрация воспалительных клеток (макрофагов, Т-лимфоцитов) незначительна, а накопление липидов отсутствует. Жировые полосы (ii) в пределах интимы представлены в основном пенистыми клетками (макрофагами, нагруженными липидами и их комплексами) и в меньшей степени ГМК, нагруженными липидами. ПУИ (iii) разделяют на 2 группы – группу, включающую инфильтрацию макрофагов и группу без инфильтрации макрофагов. В обеих группах во внеклеточном матриксе в направлении к просвету артерии присутствуют ГМК, а также внеклеточные липидные пулы вблизи меди². Фиброатеромы (iv, v) представляют собой образования с фиброзной капсулой, покрывающей некротический кор. В составе фиброзной капсулы присутствуют ГМК, инфильтрованные макрофаги и Т-лимфоциты, а также внеклеточный матрикс, содержащий коллаген и протеогликаны. Ранняя фиброатерома (iv) образуется при инфильтрации макрофагов в липидный пул с образованием очагов некроза, содержащих несколько кристаллов свободного холестерина и его эфиров. Поздняя фиброатерома (v) представляет собой обширный некротический кор с включениями клеточного дебриса и большого количества кристаллов свободного холестерина и его эфиров. В поздней фиброатероме практически отсутствуют ГМК и внеклеточный матрикс (протеогликаны и коллаген). В процессе развития ПУИ в позднюю фиброатерому происходит накопление макрофагов, апоптических тел (образующихся в результате апоптоза макрофагов и Т-лимфоцитов),

кальцинированных микрозерен, блокируется фагоцитоз апоптических тел макрофагами, уменьшается содержание гиалуроновой кислоты и протеогликанов [10]. В целом, молекулярные механизмы, вызывающие программируемую клеточную смерть (апоптоз), имеют важное значение на поздних стадиях атерогенеза.

Атерогенез представляет собой чрезвычайно сложный многофакторный процесс, развитие которого приводит к большинству случаев смерти среди больных с ишемической болезнью сердца. Исследованием атерогенеза занимаются ведущие научные группы по всему миру.

Гемодинамические факторы риска развития атеросклероза

Несмотря на то, что системные факторы риска действуют на организм в целом, атеросклероз преимущественно развивается в отдельных областях изгибов и разветвлений артерий, где происходит изменение характера течения крови [13, 15, 20]. Пульсирующий (нестационарный) ток крови оказывает на стенки разветвленной артериальной сети несколько типов воздействий: силу трения (сдвиговое напряжение), гидростатическое давление, а также циклическую деформацию. Напряжение сдвига (НС) является наиболее важной механической силой, действующей на эндотелиальные клетки. НС представляет собой пространственно-локализованный вектор, величина и направление которого меняются во времени [7]. Его можно представить формулой $\vec{\tau}_w = \mu \frac{d\vec{V}(t)}{dr}$, где μ – коэффициент вязкости крови; $\vec{V}(t)$ – параллельная стенке скорость потока, зависящая от времени t ; r – радиальная координата. Исследования показали, что области стенок артерий с низкими усредненными значениями НС более всего подвержены развитию атерогенеза у людей [13, 15, 16] и модельных животных, в частности, мышей [2, 4].

Прямолинейные участки артерий характеризуются равномерным током крови (линии тока параллельны стенкам), в то время как в районах изгибов и разветвлений артерий вблизи стенок может образовываться вихревое течение из-за изменения направления основного потока. Это приводит к значительным

временным и пространственным градиентам НС на поверхности артерий. В настоящее время признано, что низкое усредненное НС на стенках в районах разветвлений артерий является ключевым гемодинамическим фактором развития атеросклеротических повреждений, поэтому для раннего обнаружения областей формирования бляшек проводят анализ распределения НС в артериях. В ранних исследованиях для измерения профиля скорости тока крови и расчета НС использовалась искусственная анатомически-точная модель района бифуркации сонной артерии человека [7, 19]. Значения максимального, минимального и усредненного НС для окружных (внешнего, внутреннего и двух боковых) сайтов каждого из пяти аксиальных уровней района бифуркации артерии сопоставлялись с толщиной интимы соответствующего сайта артерии, извлеченной из трупов. Была установлена корреляция усредненных низких значений НС (сайты внешней стенки от точки разветвления артерии) с наибольшей толщиной интимы в этих сайтах.

В настоящее время разрабатываются численные методы определения пациент-специфичных полей скорости и градиентов скорости тока крови во всей интересующей области артерии, для которой создается ее компьютерная модель [11, 13, 14]. Эти методы основаны на численном решении уравнений Навье-Стокса для вязкой, несжимаемой ньютоновской жидкости. При этом, как правило, исходят из предположений, что стенки артерий жесткие (не эластичные), а скорость потока крови на их поверхности равна нулю. Для проведения расчетов используют как можно более точную трехмерную компьютерную модель геометрии артерии, а также профиль скорости потока крови на входе расчетной области. Определение этих параметров является сложной технической задачей. Для реконструкции 3D-геометрии артерий применяют данные внутрисосудистого УЗИ, а также технологию рентгеновской микрокомпьютерной томографии (микро-КТ) с использованием контрастных агентов, позволяющую визуализировать контур просвета сосуда в пуле крови. Среди контрастных агентов для микро-КТ используют, в частности, йод-содержащий коллоидный полидисперсный агент eXIA 160 [18], а также AuroVist

15 nm (наночастицы золота) [4], ExiTron nano 12000 (наночастицы на основе щелочноземельных металлов) [9] и др. Профиль скорости потока крови на входе расчетной области также определяют экспериментально с помощью Допплеровского измерителя скорости. Численное моделирование позволяет получить распределение всех основных физических характеристик потока (скорость, давление, НС и др.) и их зависимость от времени во всех участках моделируемого сегмента артерии, включая наиболее интересные области вблизи стенок. Определенные численно значения НС на стенках артерии усредняют по времени сердечного цикла, получая скалярное распределение НС.

В целом современные методы вычислительной гидродинамики и созданные на их основе инженерные пакеты программ (например, ANSYS Fluent, OpenFOAM и др.) дают широкие возможности моделирования разнообразных стационарных и нестационарных течений, реализующихся в гидродинамических системах сложной геометрической конфигурации, и, в частности, для моделирования потоков крови в разных областях артерий.

Применение численного моделирования НС в клинических исследованиях

На сегодняшний день данные численного моделирования тока крови применяются в клинической практике. Моделирование пациент-специфичного распределения НС в коронарном дереве совместно с данными внутрисосудистого УЗИ дают ценную информацию о локализации атеросклеротических бляшек, их площади и составе (фиброзной ткани, фиброзно-жировых включений, некротического кора, включений кальция), динамике изменения как общей площади, так и компонент бляшек, а также их стабильности. Эта информация очень важна для разработки своевременной терапевтической стратегии (с применением статинов, антикоагулянтов), препятствующей развитию острого инфаркта миокарда [14, 15]. В результате комплексное применение численных и измерительных методов является новым высокотехнологичным средством исследования индивидуальных особенностей развития атеросклероза у пациентов, страдающих ишемической болезнью

сердца. Так, например, в [12] в течение 6 месяцев проводилось наблюдение за пациентами, которым была назначена терапия аторвастатином (ингибитор эндогенного синтеза холестерина). Исследование показало, что в сегментах левой нисходящей коронарной артерии с низким НС происходил рост общей площади бляшек, некротического кора и фиброзной ткани, что свидетельствовало о развитии атеросклероза. В то же время в сегментах со средним и высоким НС наблюдалось уменьшение общей площади бляшек. В исследованиях, направленных на изучение влияния осциллирующего НС (которое характеризует угол отклонения мгновенного вектора НС относительно усредненного вектора НС за время сердечного цикла) на динамику развития бляшек и их компонент [15], было обнаружено, что в секторах артерии с одновременно низким усредненным НС и высоким осциллирующим НС ($> 90^\circ$) происходит уменьшение общей площади бляшек и фиброзной ткани. Вместе с тем в этих секторах одновременно наблюдался рост площади некротического кора и кальцинатов, что свидетельствовало о трансформации бляшек в неустойчивый фенотип. Исследование влияния β_1 блокаторов (небиволол, атенолол) на проатеросклеротический эффект коронарного НС у пациентов, страдающих ишемической болезнью сердца показало [6], что в присутствии β_1 блокаторов в сегментах коронарной артерии с низким НС происходит рост бляшек и сужение просвета артерии, т.е. происходит прогрессия атеросклероза.

Таким образом, в настоящее время совместное использование современных медицинских измерительных технологий и численного моделирования тока крови в артериях является мощным инструментом изучения механизмов и динамики атерогенеза в клинических исследованиях. Комбинированные методы изучения атерогенеза представляют собой динамично развивающимся научным направлением.

Благодарности

Работа была выполнена при поддержке гранта РНФ «Программируемая клеточная гибель, индуцируемая через рецепторы смерти: идентификация

молекулярных механизмов инициации апоптоза с помощью молекулярного моделирования» № 14-44-00011.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Библиографический список

1. Berrougui H. Age-associated decrease of high-density lipoprotein-mediated reverse cholesterol transport activity / H. Berrougui, A. Khalil // *Rejuvenation Res.* - 2009. - V. 12. - № 2. - P. 117-126.
2. Cheng C., Tempel D., van Haperen R., et al. Atherosclerotic lesion size and vulnerability are determined by patterns of fluid shear stress / C. Cheng, D. Tempel, R. van Haperen, et al // *Circulation.* - 2006. - V. 113. - № 23. - P. 2744-2753.
3. Dahlöf B. Cardiovascular disease risk factors: epidemiology and risk assessment / B. Dahlöf // *Am J Cardiol.* - 2010. - V. 105. - № 1(Suppl). - P. 3A-9A.
4. De Wilde D. Vulnerable plaque detection and quantification with gold particle-enhanced computed tomography in atherosclerotic mouse models / D. De Wilde, B. Trachet, C. Van der Donckt, et al // *Mol Imaging.* - 2015. - V. 14.
5. Fowkes F.G. Comparison of global estimates of prevalence and risk factors for peripheral artery disease in 2000 and 2010: a systematic review and analysis / F.G. Fowkes, D. Rudan, I. Rudan, et al // *Lancet.* - 2013. - V. 382. - № 9901. - P. 1329-1340.
6. Hung O.Y. Comprehensive Assessment of Coronary Plaque Progression With Advanced Intravascular Imaging, Physiological Measures, and Wall Shear Stress: A Pilot Double-Blinded Randomized Controlled Clinical Trial of Nebivolol Versus Atenolol in Nonobstructive Coronary Artery Disease / O.Y. Hung, D. Molony, M.T. Corban, et al // *J Am Heart Assoc.* - 2016. - V. 5, - № 1. - P. e002764.
7. Ku D.N. Pulsatile flow and atherosclerosis in the human carotid bifurcation. Positive correlation between plaque location and low oscillating shear stress /

- Ku D.N., Giddens D.P., Zarins C.K., et al. // *Arteriosclerosis*. - 1985. - V. 5. - № 3. - P. 293-302.
8. Napoli C. Influence of maternal hypercholesterolaemia during pregnancy on progression of early atherosclerotic lesions in childhood: Fate of Early Lesions in Children (FELIC) study / C. Napoli, C.K. Glass, J.L. Witztum, et al // *Lancet*. - 1999. - V. 354. - № 9186. - P. 1234-1241.
 9. Nebuloni L. A comparative analysis of water-soluble and blood-pool contrast agents for in vivo vascular imaging with micro-CT / L. Nebuloni, G.A. Kuhn, R. Müller // *Acad Radiol*. - 2013. - V. 20. - № 10. - P. 1247-1255.
 10. Otsuka F. Natural progression of atherosclerosis from pathologic intimal thickening to late fibroatheroma in human coronary arteries: A pathology study / F. Otsuka, M.C. Kramer, P. Woudstra, et al // *Atherosclerosis*. - 2015. - V. 241. - № 2. - P. 772-782.
 11. Rubenstein D.A. In silico biofluid mechanics: an introduction to fluid mechanics, macrocirculation, and microcirculation / D.A. Rubenstein, W. Yin, M.D. Frame // - 2015. - P. 461-494. Stony Brook, NY, USA, Elsevier.
 12. Samady H. Coronary artery wall shear stress is associated with progression and transformation of atherosclerotic plaque and arterial remodeling in patients with coronary artery disease / H. Samady, P. Eshtehardi, M.C. McDaniel, et al // *Circulation*. - 2011. - V. 124. - № 7. - P. 779-788.
 13. Soulis J.V. Wall shear stress in normal left coronary artery tree / J.V. Soulis, T.M. Farmakis, G.D. Giannoglou, et al // *J Biomech*. - 2006. - V. 39. - № 4. - P. 742-749.
 14. Timmins L.H. Focal association between wall shear stress and clinical coronary artery disease progression / L.H. Timmins, D.S. Molony, P. Eshtehardi, et al // *Ann Biomed Eng*. - 2015. - V. 43. - № 1. - P. 94-106.
 15. Timmins L.H. Oscillatory wall shear stress is a dominant flow characteristic affecting lesion progression patterns and plaque vulnerability in patients with coronary artery disease / L.H. Timmins, D.S. Molony, P. Eshtehardi, et al // *J R Soc Interface*. - 2017. - V. 14 - № 127. - Pii. 20160972.

16. Wang J.C. Coronary artery spatial distribution of acute myocardial infarction occlusions / J.C. Wang, S.L. Normand, L. Mauri, et al // *Circulation*. - 2004. - V. 110. - № (3). - P. 278-284.
17. Writing Group Members. Heart Disease and Stroke Statistics-2016 Update: A Report From the American Heart Association / Writing Group Members, D. Mozaffarian, E.J. Benjamin, et al // *Circulation*. - 2016. - V. 133. - № 4. - P. 447-454.
18. Xing R. Contrast-enhanced micro-CT imaging in murine carotid arteries: a new protocol for computing wall shear stress / R. Xing, D. De Wilde, G. McCann, et al. // *Biomed Eng Online*. - 2016. - V. 15(Suppl 2). - P. 156.
19. Zarins C.K. Carotid bifurcation atherosclerosis. Quantitative correlation of plaque localization with flow velocity profiles and wall shear stress / C.K. Zarins, D.P. Giddens, B.K. Bharadvaj, et al // *Circ Res*. - 1983. - V. 53(4). - P. 502-14.
20. Zou Y. Localization of in-stent neoatherosclerosis in relation to curvatures and bifurcations after stenting / Y. Zou, X. Huang, L. Feng, et al // *J Thorac Dis*. - 2016. - V. 8. - № 12. - P. 3530-3536.