

**ПОДХОДЫ К МАТЕМАТИЧЕСКОМУ МОДЕЛИРОВАНИЮ ВЗАИМОДЕЙСТВИЙ
МАТЕРИНСКОГО И ПЛОДОВОГО КРОВотоКА****А. А. Климашкин, Ю. Г. Расуль-Заде, С. Т. Джурабекова**

Ташкентский педиатрический медицинский институт, Ташкент, Узбекистан

Ключевые слова: кровоток плода; маточно-плацентарное русло, беременность, синдром ограничения роста плода.**Tayanch soʻzlar:** homilada qon aylanishi; bachadon-yoʻldosh oqimi, homiladorlik, homila oʻsishi cheklanishi sindromi.**Key words:** fetal blood flow; uteroplacental blood flow, pregnancy, fetal growth restriction.**ONANING VA HOMILANING QON OQIMI O'RTASIDAGI O'ZARO TA'SIRLARNI MATEMATIK
MODELLASHTIRISH YONDASHUVLARI****A. A. Klimashkin, Yu. G. Rasul-Zade, S. T. Djurabekova**

Toshkent pediatriya tibbiyot instituti, Toshkent, O'zbekiston

**APPROACHES TO MATHEMATICAL MODELING OF INTERACTIONS BETWEEN
MATERNAL AND FETAL BLOOD FLOW****A. A. Klimashkin, Yu. G. Rasul-Zade, S. T. Dzhurabekova**

Tashkent pediatric medical institute, Tashkent, Uzbekistan

Стратегии многомасштабного вычислительного моделирования, простирающиеся от клеточного до органного уровня, являются первичными инструментами для исследования динамического взаимодействия факторов, участвующих в развитии плацентарной дисфункции. Последние годы ознаменовались значимыми эволюционными достижениями в понимании физиологии и патофизиологии беременности с помощью вычислительных методов оценки сосудистой системы не только матки и плаценты, но и организмов матери и плода в целом. Так, новые подходы в области визуализации *in vivo* и *ex vivo* открыли ученым доступ к созданию новых многомасштабных моделей матки и плаценты. Многомасштабность моделей обеспечивает новое клинически значимое понимание патологии беременности и определяет те грани, на которых различные научные дисциплины, от клеточной биологии до визуализации *in vivo*, могут объединяться с помощью вычислительных подходов.

Ключевым вкладом вычислительных моделей в изучение осложнений гестационного процесса является интерпретация клинических данных доплерометрии, полученных при исследовании кровотока в системе мать-плацента - плод на различных уровнях.

Большинство математических моделей кровотока маточной артерии опирается на теорию передачи волн, в допущениях которой кровеносные сосуды представляются в виде пар резисторов, а «волны» генерируются по аналогии генерации в контуре переменного электрического тока, что и позволяет интерпретировать модели в виде кровотока через различные сети кровеносных сосудов [6]. Впервые драматические структурные изменения в спиральных артериях, сочетающиеся с повышением резистентности нисходящих потоков в маточных артериях, продукцией высоких пульсовых индексов и выемки, были показаны в вычислительных моделях работ Adamson и соавт. (1989), а также Мо и соавт. (1988). Эти же исследователи одними из первых интерпретировали эти изменения, как характерные для патологии, связав их появление с неадекватной перестройкой спиральных артерий [4]. Однако ранние математические модели включали все компоненты маточного кровотока (аркуатные, радиальные, спиральные артерии, артерио-венозные анастомозы и межворсинчатое пространство) в один общий импеданс, а резистор был представлен парой одиночных конденсаторов, что не учитывало всю сложность васкулярной анатомии матки.

Необходимость точного учета анатомии кровеносных сосудов матки в математических моделях кровотока матки была определена в работах Talbert и соавт. (1995), который отошел от теории передачи волн и предложил решение линейного уравнения Навье-Стокса,

подходящее для прогнозирования формы доплерометрических волн. Ученым удалось учесть анатомические характеристики маточного кровотока и впервые показать, что высокая резистентность спиральных артерий не являлась первичной причиной изменений доплерометрических волн [12]. Группа других ученых предположила, что патологически измененные доплерометрические волны кровотока маточной артерии вероятнее всего связаны с плохой адаптацией к беременности прочих маточных сосудов, обладающих повышенным мышечным тонусом в сравнении с нормальными сосудами, прошедшими адекватную перестройку [6]. Анатомический фокус исследования привел к созданию одной из самых полных, к настоящему времени, математических моделей сети сосудов матки, включающей в себя все возможные структуры и артерио-венозные анастомозы [9].

В последних работах, проведенных в данном направлении, также были получены доказательства, что для наиболее лучшей интерпретации доплерометрических волн сосудов матки, полученных в клинических условиях, и понимания патофизиологии гестационных осложнений, требуется не фокусироваться лишь на спиральных артериях, но воссоздать полную картину сосудистого русла [3, 13, 15]. С другой стороны, при математическом моделировании маточно-плацентарной гемодинамики следует учитывать, что кровоток в этой системе является частью системы общего кровотока беременной женщины. В данном направлении к настоящему времени было проведено лишь несколько исследований. Carson и соавт., применив метод одномерного моделирования потока на основе усредненных уравнений Навье-Стокса, включили в общую модель кровотока матери анатомические детали кровотока маточных сосудов.

Проделанная исследовательская работа одной из первых предложила важные шаги для понимания комплекса гемодинамических взаимодействий между матерью и плодом. Кроме того, предложенный тип моделирования использован и другими авторами, так как обладает потенциалом выбора персональных параметров, соответствующих конкретным клиническим данным доплерометрии маточной артерии, и способен помочь в определении весо-мых материнских и плацентарных факторов, влияющих на общий гемодинамический статус при беременности [4].

Вплоть до конца второго триместра плацента продолжает расти, образуя новые ворсины, увеличиваются ее общий объем и площадь, повышается потенциал обмена [11]. В то же самое время кровеносные сосуды внутри ворсинок развиваются отдельными дискретными этапами. В течение первых 7 недель гестации доминирует васкулогенез, при котором из примитивных эндотелиальных трубок внутри существующих ворсинчатых структур формируются новые сосуды. [1]. Эта васкулярная сеть постепенно расширяется путем разветвленного ангиогенеза, который доминирует с 6 до 24 недели беременности [16]. Ярко выраженные различия между ворсинчатой и васкулярной архитектурой можно наблюдать в плаценте при синдроме ограничения роста плода (СОРП), которая обычно меньше по размерам, в ней отмечаются редукция ветвления ворсинок, снижение их плотности, ветвления крупных хориальных сосудов, а также наблюдаются уменьшение ветвления, элонгации и спирализации капиллярных петель в терминальных ворсинах [2]. Вместе с указанными анатомическими изменениями в плаценте при СОРП наблюдается снижение обменного потенциала.

Однако до настоящего времени остается неизученной проблема функционального взаимодействия различных компонентов плацентарного кровообращения при различных степенях его нарушения.

К числу широко применяемых измеряемых маркеров здоровья фето-плацентарных сосудов относят доплерометрические показатели пупочной артерии [18]. Так же, как в случае с маточной артерией, изучение кровотока пупочной артерии может предоставить косвенные данные о степени резистентности кровотоку в сосудах плаценты.

Поскольку существуют количественные различия в структуре ветвления фето-плацентарных сосудов, наблюдаемые при нормально протекающей и патологической беременности, пристальное внимание при построении вычислительных моделей уделялось вы-

яснению того, как эти различия могут влиять на доплерометрические индексы пупочной артерии и функцию плаценты. Принимая в расчет регулярность (симметричность) ветвления васкулярных структур фето-плацентарного комплекса, многим исследователям удалось достаточно точно аналитически воспроизвести функциональные особенности фето-плацентарной циркуляции в ответ на различные патологические воздействия [10], в частности, предсказывать, как сосудистые компоненты плаценты могут сохранять оптимальную функцию или как изменения в сосудах, к примеру, их сужение – могут влиять на общую циркуляцию, что клинически регистрировалось в виде изменения доплерометрических показателей [7]. В большей части описываемых исследований вообще исключались пуповинные анатомические структуры, либо сопротивление этой части кровообращения серьезно упрощалось.

Авторы более детальных моделей, включавших применение методов вычислительной гидродинамики, смогли учесть в своих работах кровотоки в пупочных артериях и венах, что позволило на более глубоком уровне изучить взаимодействие между их спиральной структурой и гемодинамической функцией [14, 20]. Выявленные взаимодействия позволяют с большей точностью интерпретировать изменение доплерометрических волн.

Сердечная функция плода, по всеобщему и очевидному мнению, является чувствительным индикатором различных патологических процессов, включая СОРП, когда сердечная мышца плода испытывает серьезные морфологические и функциональные изменения [17]. Доказано, что на развитие сердца плода могут серьезно влиять патологические процессы, увеличивающие плацентарное сопротивление и, наоборот, плацента может подвергаться серьезным изменениям при наличии сердечной патологии плода.

Почти все модели фетальной циркуляции основаны на аналогах электрической сети, содержащей в своем составе последовательности резисторов и конденсаторов [8]. В других случаях, моделирование сердечно-сосудистой системы плода проводилось методами одномерной аппроксимации потоков, где учитывались ключевые компоненты – сердце, основные артерии, плацента [19]. Такого рода модели могут сравниваться с данными доплерометрии для оценки свойств кровотока в ключевых локусах фетальной системы гемокциркуляции. Это может считаться преимуществом моделей, так как открывает возможности оценить, каким образом происходит перераспределение кровотока при различного рода хронических патологических состояниях плода, включая СОРП. Но поскольку кровеносные сосуды отдельных органов системы «идеализированы», все еще существуют возможности воссоздать более полные модели, позволяющие изучить взаимодействие плода и плаценты на различных этапах развития беременности. В конечном итоге, объединение моделей различных масштабов и различной анатомической сложности может пролить свет на то, как плод и плацента взаимодействуют на системном уровне, и как на эту систему может повлиять патология.

На современном этапе у исследователей, использующих в своих работах методы компьютерного моделирования, есть широкие перспективы в разработке инструментов, способных многократно улучшить возможности рутинных ультразвуковых исследований для выявления проблем во время беременности, что уже нашло отражение в ряде крупных работ по вычислительному моделированию кровотока и интерпретации доплерометрических сигналов [4, 5, 6]. Вместе с тем, все еще существуют пробелы в наших знаниях, решить которые призваны будущие и проводимые клинические и доклинические изыскания. К примеру, остается открытым вопрос о том, какова ожидаемая нормальная вариабельность маточно-плацентарной функции, и как эта вариабельность может влиять на интерпретацию доплерометрических индексов.

Таким образом, компьютерное моделирование сосудистой функции в системе мать-плацента плод, включая и их взаимодействия, становится важным инструментом для понимания быстро меняющихся физиологических взаимоотношений матери и плода. Тенденции компьютерного моделирования шагают рука об руку с передовыми технологиями ультра-

звуковой диагностики, обеспечивая возможности для ускоренного развития новых диагностических технологий с иным, более высоким уровнем выявления патологических процессов у беременных.

Использованная литература:

1. Boss A. L., Chamley L. W., James J. L. Placental formation in early pregnancy: how is the centre of the placenta made? // *Hum Reprod Update*. -- 2018. -- Nov 1. -- T. 24, № 6. -- C. 750-760.
2. Burton G. J., Jauniaux E. Pathophysiology of placental-derived fetal growth restriction // *Am J Obstet Gynecol*. -- 2018. -- Feb. -- T. 218, № 2s. -- C. S745-s761.
3. Burton G. J., Redman C. W., Roberts J. M. et. al. Pre-eclampsia: pathophysiology and clinical implications // *Bmj*. -- 2019. -- Jul 15. -- T. 366. -- C. l2381.
4. Carson J., Lewis M., Rassi D. et. al. A data-driven model to study utero-ovarian blood flow physiology during pregnancy // *Biomech Model Mechanobiol*. -- 2019. -- Aug. -- T. 18, № 4. -- C. 1155-1176.
5. Carson J., Warrander L., Johnstone E. et. al. Personalising cardiovascular network models in pregnancy: A two-tiered parameter estimation approach // *Int J Numer Method Biomed Eng*. -- 2019. -- Dec 4. -- C. e3267.
6. Clark A. R., James J. L., Stevenson G. N. et. al. Understanding abnormal uterine artery Doppler waveforms: A novel computational model to explore potential causes within the utero-placental vasculature // *Placenta*. -- 2018. -- Jun. -- T. 66. -- C. 74-81.
7. Clark A. R., Lin M., Tawhai M. et. al. Multiscale modelling of the feto-placental vasculature // *Interface Focus*. -- 2015. -- Apr 6. -- T. 5, № 2. -- C. 20140078.
8. Garcia-Canadilla P., Crispi F., Cruz-Lemini M. et. al. Patient-specific estimates of vascular and placental properties in growth-restricted fetuses based on a model of the fetal circulation // *Placenta*. -- 2015. -- Sep. -- T. 36, № 9. -- C. 981-9.
9. Huppertz B. The Critical Role of Abnormal Trophoblast Development in the Etiology of Preeclampsia // *Curr Pharm Biotechnol*. -- 2018. -- T. 19, № 10. -- C. 771-780.
10. Mirbod P. Analytical model of the feto-placental vascular system: consideration of placental oxygen transport // *R Soc Open Sci*. -- 2018. -- Apr. -- T. 5, № 4. -- C. 180219.
11. Plitman Mayo R. Advances in Human Placental Biomechanics // *Comput Struct Biotechnol J*. -- 2018. -- T. 16. -- C. 298-306.
12. Ratiu D., Hide-Moser K., Morgenstern B. et. al. Doppler Indices and Notching Assessment of Uterine Artery Between the 19th and 22nd Week of Pregnancy in the Prediction of Pregnancy Outcome // *In Vivo*. -- 2019. -- Nov-Dec. -- T. 33, № 6. -- C. 2199-2204.
13. Roberts V. H. J., Morgan T. K., Bednarek P. et. al. Early first trimester uteroplacental flow and the progressive disintegration of spiral artery plugs: new insights from contrast-enhanced ultrasound and tissue histopathology // *Hum Reprod*. -- 2017. -- Dec 1. -- T. 32, № 12. -- C. 2382-2393.
14. Saw S. N., Dawn C., Biswas A. et. al. Characterization of the in vivo wall shear stress environment of human fetus umbilical arteries and veins // *Biomech Model Mechanobiol*. -- 2017. -- Feb. -- T. 16, № 1. -- C. 197-211.
15. Sebire N. J. Implications of placental pathology for disease mechanisms; methods, issues and future approaches // *Placenta*. -- 2017. -- Apr. -- T. 52. -- C. 122-126.
16. Solomon I., O'Reilly M., Ionescu L. et. al. Functional Differences Between Placental Micro- and Macrovascular Endothelial Colony-Forming Cells // *Stem Cells Transl Med*. -- 2016. -- Mar. -- T. 5, № 3. -- C. 291-300.
17. Tan C. M. J., Lewandowski A. J. The Transitional Heart: From Early Embryonic and Fetal Development to Neonatal Life // *Fetal Diagn Ther*. -- 2020. -- T. 47, № 5. -- C. 373-386.
18. Uquillas K. R., Grubbs B. H., Prosper A. E. et. al. Doppler US in the Evaluation of Fetal Growth and Perinatal Health // *Radiographics*. -- 2017. -- Oct. -- T. 37, № 6. -- C. 1831-1838.
19. Westerhof B. E., van Gemert M. J. C., van den Wijngaard J. P. Pressure and Flow Relations in the Systemic Arterial Tree Throughout Development From Newborn to Adult // *Front Pediatr*. -- 2020. -- T. 8. -- C. 251.
20. Wilke D. J., Denier J. P., Khong T. Y. et. al. Pressure and flow in the umbilical cord // *J Biomech*. -- 2018. -- Oct 5. -- T. 79. -- C. 78-87.