

УДК: 519.6

Редуцированная математическая модель свертывания крови с учетом переключения активности тромбина как основа оценки влияния гемодинамических эффектов и ее реализация в пакете FlowVision

А. А. Аксёнов¹, С. В. Жлуктов¹, М. Д. Калугина^{2,a}, В. С. Каширин²,
А. И. Лобанов^{2,3}, Д. В. Шаурман³

¹ОИВТ РАН,

Россия, 125412, г. Москва, ул. Ижорская, д. 13, стр. 2

²ООО «ТЕСИС»,

Россия, 127083, г. Москва, ул. Юннатов, д. 18, оф. 705

³Московский физико-технический институт (национальный исследовательский университет),
Россия, 141701, г. Долгопрудный, Институтский переулок, д. 9

E-mail: ^a mkalugina@flowvision.ru

Получено 03.06.2023, после доработки — 15.08.2023.

Принято к публикации 15.08.2023.

Рассматривается возможность численного 3D-моделирования образования тромбов.

Известные детальные математические модели формирования тромбов включают в себя большое число уравнений. Для совмещения таких подробных математических моделей с гидродинамическими кодами для моделирования роста тромбов в кровотоке необходимы значительные вычислительные ресурсы. Разумной альтернативой представляется использование редуцированных математических моделей. В настоящей работе описаны две математические модели, основанные на редуцированной математической модели производства тромбина.

Первая модель описывает рост тромбоцитарного тромба в крупном сосуде (артерии). Течения в артериях существенно нестационарные, для артерий характерны пульсовые волны. Скорость течения крови в них велика по сравнению с венозным деревом. Редуцированная модель производства тромбина и тромбообразования в артериях относительно проста. Показано, что процессы производства тромбина хорошо описываются приближением нулевого порядка.

Для вен характерны более низкие скорости, меньшие градиенты и, как следствие, меньшие значения напряжений сдвига. Для моделирования производства тромбина в венах необходимо решать более сложную систему уравнений, учитывающую все нелинейные слагаемые в правых частях.

Моделирование проводится в индустриальном программном комплексе (ПК) FlowVision.

Проведенные тестовые расчеты показали адекватность редуцированных моделей производства тромбина и тромбообразования. В частности, расчеты демонстрируют формирование зоны возвратного течения за тромбом. За счет формирования такой зоны происходит медленный рост тромба в направлении вниз по потоку. В наветренной части тромба концентрация активных тромбоцитов мала, соответственно, рост тромба в направлении вверх по потоку незначителен.

При учете изменения течения в процессе сердечного цикла рост тромба происходит гораздо медленнее, чем при задании осредненных (по сердечному циклу) условий. Тромбин и активированные тромбоциты, нарабатанные во время диастолы, быстро уносятся потоком крови во время систолы. Заметный эффект оказывает учет неньютоновской реологии крови.

Ключевые слова: гемодинамика, тромб, тромбин, тромбоцит, фибрин, артерия, вена, численное моделирование, вычислительная гидродинамика (ВГД), уравнения Навье – Стокса, уравнения «реакция – диффузия – конвекция», неньютоновская жидкость, метод конечных объемов

UDC: 519.6

Reduced mathematical model of blood coagulation taking into account thrombin activity switching as a basis for estimation of hemodynamic effects and its implementation in FlowVision package

A. A. Aksenov¹, S. V. Zhluktov¹, M. D. Kalugina^{2,a}, V. S. Kashirin²,
A. I. Lobanov^{2,3}, D. V. Shaurman³

¹JIHT RAS,

13/2 Izhorskaya st., Moscow, 125412, Russia

²TESIS LLC,

off. 705, 18 Unnatov st., Moscow, 127083, Russia

³Moscow Physico-Technical Institute (National Research University),
9 Institutsky alley, Dolgoprudny, 141701, Russia

E-mail: ^a mkalugina@flowvision.ru

Received 03.06.2023, after completion – 15.08.2023.

Accepted for publication 15.08.2023.

The possibility of numerical 3D simulation of thrombi formation is considered.

The developed up to now detailed mathematical models describing formation of thrombi and clots include a great number of equations. Being implemented in a CFD code, the detailed mathematical models require essential computer resources for simulation of the thrombi growth in a blood flow. A reasonable alternative way is using reduced mathematical models. Two models based on the reduced mathematical model for the thrombin generation are described in the given paper.

The first model describes growth of a thrombus in a great vessel (artery). The artery flows are essentially unsteady. They are characterized by pulse waves. The blood velocity here is high compared to that in the vein tree. The reduced model for the thrombin generation and the thrombus growth in an artery is relatively simple. The processes accompanying the thrombin generation in arteries are well described by the zero-order approximation.

A vein flow is characterized lower velocity value, lower gradients, and lower shear stresses. In order to simulate the thrombin generation in veins, a more complex system of equations has to be solved. The model must allow for all the non-linear terms in the right-hand sides of the equations.

The simulation is carried out in the industrial software FlowVision.

The performed numerical investigations have shown the suitability of the reduced models for simulation of thrombin generation and thrombus growth. The calculations demonstrate formation of the recirculation zone behind a thrombus. The concentration of thrombin and the mass fraction of activated platelets are maximum here. Formation of such a zone causes slow growth of the thrombus downstream. At the upwind part of the thrombus, the concentration of activated platelets is low, and the upstream thrombus growth is negligible.

When the blood flow variation during a hart cycle is taken into account, the thrombus growth proceeds substantially slower compared to the results obtained under the assumption of constant (averaged over a hart cycle) conditions. Thrombin and activated platelets produced during diastole are quickly carried away by the blood flow during systole. Account of non-Newtonian rheology of blood noticeably affects the results.

Keywords: hemodynamics, thrombus, thrombin, platelet, fibrin, clot, artery, vein, numerical simulation, computational fluid dynamics (CFD), Navier–Stokes equations, equations “reaction – diffusion – convection”, non-Newtonian fluid, method of finite volumes

Citation: *Computer Research and Modeling*, 2023, vol. 15, no. 4, pp. 1039–1067 (Russian).

1. Введение

Нарушения свертывания крови часто лежат в основе других сердечно-сосудистых заболеваний. В частности, артериальные тромбы приводят к нарушению кровотока и могут приводить к инфарктам. Тромбообразование может приводить к образованию эмболов и вызывать закупорку сосудов даже вдали от места их образования.

Образование тромбов в организме происходит различными способами. Так, в крупных артериях при больших скоростях течения крови и больших напряжениях сдвига, как правило, растут белые (тромбоцитарные) тромбы [Kim et al., 2019]. В обзоре [Kim et al., 2019] обсуждаются детали образования белых тромбов при паталогически высоких напряжениях сдвига. Основным материалом белого тромба являются тромбоциты. В артериальной системе при тромбозе к тромбу прикрепляются миллионы активированных тромбоцитов за время порядка 10 минут [Kim et al., 2019]. В силу паталогических изменений клеточного и белкового состава крови в артериях могут образоваться фибриновые тромбы, более характерные для венозного дерева [Хисматуллин и др., 2018].

В обзоре [Атауллаханов и др., 2002] указано, что к росту тромбов приводит формирование в активной среде (крови) особого класса автоволн — автоволн с остановкой. При описании реакций свертывания крови в венозном дереве такая остановка автоволн определяется реакциями ингибирования (с участием АТШ и протеина С). При рассмотрении быстрых процессов в артериальном дереве при росте тромбоцитарного тромба остановка автоволн вызывается взаимодействием с потоком крови. В качестве минимальной математической модели, описывающей распространение автоволн с остановкой, укажем модель [Zarnitsina et al., 2001]. В статье на основе исследования каскада реакций внутреннего пути свертывания крови построена упрощенная (редуцированная) математическая модель, описывающая пространственные эффекты свертывания. Основные свойства модели исследованы в работе [Лобанов и др., 2003]. Исследование влияния гидродинамических эффектов в простейшей постановке выполнено в [Куриленко, Лобанов, Украинец, 2009; Лобанов, Куриленко, Украинец, 2009].

В венах процесс роста тромба обусловлен наработкой и последующей полимеризацией фибрина. При этом важную роль играют тромбоциты, так как многие процессы происходят именно на мембранах активированных тромбоцитов [Hoffman, Monroe, 2001]. Существуют математические модели роста сгустка в сосуде с учетом накопления и адгезии тромбоцитов [Leiderman, Fogelson, 2011]. Отметим, что именно математическая модель [Leiderman, Fogelson, 2011] лежит в основе упрощенных (феноменологических) математических моделей тромбозов и ростов сгустков. Например, на основе упрощения математического описания агрегации тромбоцитов построена модель [Menichini, Xu, 2016; Menichini et al., 2016]. На наш взгляд, одним из недостатков этих математических моделей является введение в рассмотрение *bound platelets* [Leiderman, Fogelson, 2011], формально представляющих собой след активированных тромбоцитов. Такой переход описывает два разных процесса — агрегацию тромбоцитов и адгезию к поврежденной стенке. Переход в состояние *bound platelets* влечет за собой их остановку, в том числе вдали от стенок сосуда. Нам такой переход представляется нефизичным.

Кроме подходов, основанных на использовании систем уравнений в частных производных, существуют попытки моделирования тромбообразования на основе *multiphysics or multiscale models*. Реализация таких подходов требует значительных вычислительных ресурсов [Fedosov et al., 2014; Fedosov, Noguchi, Gompper, 2014]. Кроме того, необходимо привлекать дополнительные соображения относительно потенциала взаимодействия частиц в потоке крови. Использование подходов мультифизического моделирования для описания роста тромбоцитарных тромбов нашло свое отражение в [Belyaev et al., 2018].

2. Методы и программное обеспечение

Для совместного расчета задач гемодинамики, конвекции – реакции – диффузии и фазового перехода при росте тромба используется программный комплекс FlowVision. В ПК FlowVision реализован принцип расщепления комплексной задачи по физическим процессам. Все реализованные процессы описываются уравнениями конвективно-диффузионного или диффузионного типа. В интерфейсе FlowVision пользователь выбирает только те процессы, которые нужны для решения конкретной задачи.

Программный комплекс FlowVision [Аксёнов, 2017] основан на конечно-объемном подходе к аппроксимации уравнений движения жидкости и газа. Используется автоматическое построение расчетной сетки. В основе алгоритма генерации сетки – метод подсеточного разрешения геометрии, являющийся более совершенным аналогом метода cut-cell. Начальная сетка – декартова структурированная. В зависимости от задачи начальная сетка может быть равномерной и неравномерной по направлениям X , Y , Z . Для задания неравномерной сетки используется генератор начальной сетки. Адаптированная сетка – неструктурированная. Пользователь может задать адаптацию в объеме, по поверхности, по решению. В интерфейсе имеются соответствующие инструменты – критерии адаптации. После того как начальная сетка определена, критерии адаптации заданы, расчетная сетка генерируется полностью автоматическим образом. Цель адаптации – разрешение особенностей геометрической модели и течения. Особенности течения могут перемещаться по расчетной области. Реализованный в ПК FlowVision алгоритм отслеживает динамику этих изменений, измельчая и укрупняя (сливая) ячейки соответственно заданным критериям. Другими словами, адаптация FlowVision – динамическая локальная. Ячейки, находящиеся на некотором удалении от границ расчетной области, – декартовы шестигранники. Ячейки, пересекаемые (в общем случае криволинейной) границей расчетной области, превращаются в многогранники произвольной формы.

Для отслеживания перемещения контактных границ, разделяющих несмешиваемые жидкости, применяется усовершенствованный метод VOF [Aksenov, Pokhilko, Dyadkin, 2001], в котором используется подсеточное разрешение объемов жидкости, размер которых меньше размеров расчетных ячеек. Это позволяет добиться консервативности метода VOF. В методе VOF, реализованном в ПК FlowVision, ячейки сетки, через которые проходит контактная поверхность, являются расчетными (в отличие от оригинального метода VOF, в котором в эти ячейки данные экстраполируются из «жидких» ячеек). Контактная поверхность, восстановленная на базе функции VOF, разрезает поверхностные ячейки на 2 (для области расчета, содержащей две фазы). Далее на контактной границе между двумя фазами вводятся граничные условия: кинематическое условие (нормальная скорость обеих фаз на границе совпадает) и динамическое граничное условие (равенство давления и силы трения на границе). Для остальных переменных ставятся граничные условия равенства потоков этих величин.

В настоящей работе предполагается, что скорость роста тромба гораздо меньше скорости движения жидкости. Масса тромба предполагается неподвижной, поэтому на поверхности тромба (контактной границы, отслеживаемой методом VOF) ставится условие непротекания и отсутствия скольжения, как на обычной стенке.

3. Обозначения

Гидродинамическая часть:

v – скорость тока крови;

ρ – плотность крови [$\text{кг}/\text{м}^3$];

I_2^2 – второй инвариант тензора скоростей деформации [$1/\text{с}^2$];

I_{2Cr} – критическое значение квадратного корня из второго инварианта [$1/\text{с}$];

S_{ij} — компонента тензора скоростей деформации [1/с];

μ — коэффициент динамической вязкости.

Уравнения модели системы свертывания в терминах концентраций:

C_{Pl} — концентрация пассивных тромбоцитов;

C_{AP} — концентрация активных тромбоцитов;

S_{PL} — объемный источник [1/(м³ · с)], описывающий активацию тромбоцитов;

II_a — концентрация тромбина;

$II_{a,Cr}$ — критическая концентрация тромбина; в данной работе она принята равной 10 нмоль/л [Zarnitsina et al., 2001];

V_a — концентрация активной формы фактора свертывания V (акцелерина);

[XI] — концентрация фактора свертывания XI;

XI_a — концентрация активной формы фактора XI;

PC_a — концентрация активной формы протеина C;

Pt_0 — концентрация протромбина.

Константы активации в уравнениях обозначены буквами k , константы инактивации — буквами h с соответствующими индексами.

k_{Pl} — коэффициент активации тромбоцитов;

k_{IIa} — скорость активации тромбоцита тромбином;

k_2 — скорость активации тромбина под действием фактора Xa;

k_9 — скорость реакции активации фактора IX;

k_{10} — скорость реакции активации фактора X под действием IXa;

h_9 — скорость утечки фактора IXa;

h_{10} — скорость утечки фактора Xa;

D_{Pl} — эффективный коэффициент диффузии тромбоцитов;

D — коэффициент диффузии тромбина [м²/с].

Уравнения модели системы свертывания в терминах массовых долей:

Y_{Pl} — массовая доля пассивных тромбоцитов;

Y_{AP} — массовая доля активных тромбоцитов;

Y_2 — массовая доля тромбина;

Y_{2Cr} — критическая массовая доля тромбина; мы полагаем ее соответствующей критической концентрации тромбина 10 нмоль/л;

Y_5 — массовая доля активной формы фактора V (акцелерина);

Y_{pro} — массовая доля протромбина;

Y_{11} — массовая доля активной формы фактора XI;

Y_{PCa} — массовая доля активной формы протеина C;

D_{eff} — эффективный коэффициент диффузии [м²/с];

D_0 — опорный коэффициент диффузии [м²/с];

f_M — переводной коэффициент [кг];

α — доля активированного фактора V, освобождающегося при активации тромбоцитов;

$K_{PL} = 3010$ — коэффициент пересчета объемного источника при активации тромбоцитов в терминах массовых долей.

4. Уравнения математической модели в терминах концентраций

В сообществах исследователей, занимающихся вычислительной гидродинамикой и математической гемодинамикой, используются разные обозначения и разные единицы измерения. Программный комплекс FlowVision ориентирован на использование единиц системы СИ. При этом уравнения типа «реакция – диффузия» решаются в терминах массовых долей. Для описания производства и эволюции факторов свертывания при моделировании свертывания исторически принято записывать уравнения системы в терминах концентраций. В данном разделе приводится вывод основных уравнений математической модели в терминах концентраций. Приводятся коэффициенты пересчета, связывающие эти уравнения с уравнениями в терминах массовых долей.

4.1. Математическая модель производства тромбина

В качестве основы для описания производства тромбина использована модель из [Zarnitsina et al., 2001]. Путем редукции полной системы для производства тромбина имеем

$$\frac{\partial II_a}{\partial t} + \text{div}(vII_a) = -\text{div}(-D \text{grad } II_a) + \frac{k_9}{h_9 h_{10}} XI_a \left(k_{10} + \frac{k_8 k_{10}^- k_{89}}{h_{89}} \frac{II_a}{h_8 + k_a PC_a} \right) \cdot \left(k_2 + \frac{k_2^- k_5^- k_{510}}{h_{510}} \frac{II_a}{h_5 + k_a PC_a} \right) \cdot \left(1 - \frac{II_a}{Pt_0} \right) - h_2 II_a. \quad (1)$$

Кроме того, редуцированная система уравнений включает в себя уравнения динамики производства фактора XIa и активации протеина С, играющего роль ингибитора:

$$\frac{\partial XI_a}{\partial t} + \text{div}(vXI_a) = -\text{div}(-D \text{grad } XI_a) + k_{11} II_a - h_{11} XI_a, \quad (2)$$

$$\frac{\partial PC_a}{\partial t} + \text{div}(vPC_a) = -\text{div}(-D \text{grad } PC_a) + \frac{k_{apc1} k_p + k_{apc2} P}{k_p + P} II_a - h_{apc} PC_a, \quad (3)$$

где P определяется выражением

$$P = \frac{1}{2h_p} \left(k_{apc2} II_a - h_p k_p + \sqrt{(k_{apc2} II_a - h_p k_p)^2 + 4k_{apc1} k_p h_p II_a} \right). \quad (4)$$

Константы реакций системы свертывания крови, входящие в (1), определены в [Zarnitsina et al., 2001]. Ниже будет показано, что в математической модели используются лишь слагаемое нулевого и первого порядков по концентрации тромбина, поэтому конкретизировать все константы скоростей, входящее в правую часть (1), здесь представляется излишним.

Рассмотрим два приближения данного нелинейного уравнения, которые можно использовать как составную часть математической модели формирования тромбоцитарного тромба.

4.1.1. Нулевое приближение

Правая часть (1) зависит от концентраций тромбина (II_a), протромбина (PT_a), протеина С (PC_a), активной формы фактора XI (XI_a). При малых концентрациях тромбина в силу малости констант в правой части второго уравнения значительных изменений концентрации активной формы фактора XI не происходит. Протеин С также не переходит в активную форму. Вторым и третьим уравнениями системы в этом случае можно пренебречь.

Тогда в уравнении (4) можно ограничиться только слагаемым нулевого порядка по тромбину, обеспечивающим постоянную скорость производства тромбина. Такое приближение оправдано тем, что белый тромб формируется в сосудах с большой скоростью кровотока, тромбин

активно сносится потоком. Его концентрации остаются низкими, не превышающими порогового значения для начала автокаталитического роста. Тогда

$$\frac{\partial II_a}{\partial t} + (v\nabla)II_a = -\operatorname{div}(-D \operatorname{grad} II_a) + \frac{k_9 k_{10} k_2}{h_9 h_{10}} XI_a. \quad (5)$$

Константы скоростей реакций, входящие в (5), следующие: k_2 — скорость активации тромбина под действием фактора Xa , k_9 — скорость реакции активации фактора IX , k_{10} — скорость реакции активации фактора X под действием IXa , h_9 — скорость утечки фактора IXa , h_{10} — скорость утечки фактора Xa . Значения констант приведены в таблице 1.

Таблица 1. Константы скоростей реакций, входящие в уравнение для производства тромбина

k_2	k_9	k_{10}	h_9	h_{10}
0,041 1/с	0,33 1/с	0,000055 1/с	0,0033 1/с	0,017 1/с

По данным [Zarnitsina et al., 2001], при оценке констант, входящих в (5), имеем

$$\frac{k_9 k_{10} k_2}{h_9 h_{10}} = 0,013 \text{ 1/с.}$$

Отметим, что фактор XI и при физиологической норме присутствует в кровотоке в своей активной форме [Panteleev, Andreeva, Lobanov, 2020]. Важность учета эффектов, связанных с активацией в потоке фактора XI , отмечена в [Fogelson, Hussain, Leiderman, 2012].

В [Menichini, Xu, 2016; Menichini et al., 2016] в качестве основной расчетной величины использовано «время пребывания» жидкой частицы:

$$\frac{\partial RT}{\partial t} + v \operatorname{grad} RT = D_{RT} \operatorname{div} \operatorname{grad} RT + 1. \quad (6)$$

Сравнивая (5) и (6), приходим к выводу, что (6) есть безразмерная форма записи (5). Величина, на которую проведено обезразмеривание, есть $\frac{k_9 k_{10} k_2}{h_9 h_{10}} \frac{XI_a}{II_a}$. Эта величина имеет порядок обратного времени. Она определяется константами химических реакций плазменного пути свертывания, концентрацией активной формы фактора XI и критическим значением концентрации тромбина (около 10 нмоль/л, по данным [Zarnitsina et al., 2001]).

Тогда по аналогии с [Menichini, Xu, 2016; Menichini et al., 2016] можно ввести безразмерную величину

$$\frac{k_9 k_{10} k_2}{h_9 h_{10}} \frac{XI_a}{II_a} T_{cc} = \frac{1}{RRT}, \quad (7)$$

представляющую собой безразмерный критерий риска формирования тромба. Это отношение времени одного сердечного сокращения к характерному времени производства тромбина при активации внутреннего пути фактором XIa .

Среди стандартных величин, измеряемых при анализе крови, присутствует АЧТВ — активированное частичное тромбопластиновое время. Это время, за которое образуется сгусток крови после присоединения к плазме хлорида кальция и других реагентов. Оно отражает работу внутреннего пути каскада свертывающей системы крови человека, в норме оно составляет около 30 с. Показатель АЧТВ предложен в работе [Langdell, Wagner, Brinkhous, 1953].

Уравнение (5) можно представить в виде

$$\frac{\partial II_a}{\partial t} + (v\nabla)II_a = -\operatorname{div}(-D \operatorname{grad} II_a) + \frac{k_9 k_{10} k_2}{h_9 h_{10}} [XI] \frac{XI_a}{[XI]}.$$

В последнем слагаемом $[XI]$ — концентрация фактора свертывания XI, а $\frac{XI_a}{[XI]}$ означает долю активированного фактора.

Величина $\frac{h_9 h_{10}}{k_9 k_{10} k_2} \frac{II_a}{[XI]}$ также имеет размерность времени, характерное ее значение составляет 25 с. Здесь полагалось, что критическое значение концентрации тромбина — 10 нмоль/л, а нормальная концентрация фактора XI — 30 нмоль/л. Эту величину можно ассоциировать с временем АЧТВ по аналогии с феноменологической моделью [Атауллаханов, Гурия, Сафрошкина, 1994].

Следовательно, вместо уравнения для времени пребывания мы можем рассматривать уравнение для концентрации тромбина. Для связи с ПК FlowVision оно сформулировано в терминах массовых долей.

4.1.2. Первое приближение

Если теперь рассмотреть разложение правой части уравнения (1) в ряд по степеням концентрации тромбина и ограничиться членами первого порядка по этой концентрации, то мы получим

$$\frac{\partial II_a}{\partial t} + (v\nabla)II_a = -\operatorname{div}(-D \operatorname{grad} II_a) + \frac{k_9 k_{10} k_2}{h_9 h_{10}} XI_a \left(1 + M_4 \frac{II_a}{1 + \frac{k_a PC_a}{h_5}} + M_2 \frac{II_a}{1 + \frac{k_a PC_a}{h_8}} \right) - \frac{k_9 k_{10} k_2}{h_9 h_{10}} XI_a \frac{II_a}{Pt_0} - h_2 II_a.$$

Безразмерные константы M_2 , M_4 определены в [Zarnitsina et al., 2001]. Видно, что члены первого порядка определяют эффективность ингибирования тромбина. Положительные слагаемые в скобке описывают линейную стадию производства тромбина, причем его автокаталитическое производство тормозится активированным протеином С. Последнее слагаемое описывает пассивную утечку тромбина.

Анализ констант [Zarnitsina et al., 2001] показывает, что в первом приближении можно пренебречь несколькими слагаемыми и использовать это уравнение в виде

$$\frac{\partial II_a}{\partial t} + (v\nabla)II_a = -\operatorname{div}(-D \operatorname{grad} II_a) + \frac{k_9 k_{10} k_2}{h_9 h_{10}} XI_a + \left(\frac{k_9 k_{10} k_2}{h_9 h_{10}} XI_a \frac{M_4}{1 + \frac{k_a PC_a}{h_5}} - h_2 \right) II_a.$$

Слагаемое в скобках отражает эффективность ингибирования производства тромбина протеином С. В случае сильного ингибирования последнее слагаемое отрицательно. В случае недостатка протеина С последнее слагаемое положительно.

4.2. Математическая модель переноса и агрегации тромбоцитов

Для описания движения крови в сосуде использовались уравнений Навье–Стокса (при использовании математической модели идеальной жидкости) или уравнения движения реологически сложных жидкостей в приближении кажущейся вязкости [Кутепов и др., 1996].

Сведения об основных переменных, входящих в математическую модель, собраны в таблице 2.

При росте белого тромба существенную роль играет динамика агрегации тромбоцитов. Во многих работах для описания переноса и активации тромбоцитов используются уравнения типа «реакция – диффузия – конвекция». Для эволюции концентрации тромбоцитов в модели рассматривались модифицированные уравнения [Menichini, Xu, 2016; Menichini et al., 2016]. С учетом зависимости подвижности тромбоцитов от напряжения сдвига [Токарев, Бутылин, Атауллаханов,

Таблица 2. Переменные математической модели

Наименование	Обозначения для концентрации	Обозначения для массовой доли	Масса	Характерная концентрация (нмоль/л)	Характерная массовая доля
Тромбин	I_a	ρv_2	72 кДа ($1,195 \cdot 10^{-24}$ кг)	10	$2,4 \cdot 10^{-10}$
Тромбоциты	C_{pl}	ρv_{pl}	$(0,5 \div 1) \cdot 10^{-15}$ кг	$(2 \div 3) \cdot 10^{11}$ шт/л	0,003
Активированные тромбоциты	C_{AP}	ρv_{AP}	$(0,5 \div 1) \cdot 10^{-15}$ кг	$(2 \div 3) \cdot 10^{11}$ шт/л	0,003
Фактор V (акцелерин)	V_a	ρv_5	330 кДа ($5,478 \cdot 10^{-24}$ кг)	20	$5,76 \cdot 10^{-10}$
Протромбин	I	ρv_{pro}	72 кДа ($1,195 \cdot 10^{-24}$ кг)	1400	$3,35 \cdot 10^{-8}$

2012; Tokarev et al., 2012] уравнения для концентрации тромбоцитов записаны в следующем виде:

$$\frac{\partial C_{pl}}{\partial t} + \text{div}(vC_{pl}) = -\text{div}(-D_{pl} \text{grad } C_{pl}) - S_{pl} \tag{8}$$

и для активных тромбоцитов

$$\frac{\partial C_{AP}}{\partial t} + \text{div}(vC_{AP}) = -\text{div}(-D_{pl} \text{grad } C_{AP}) + S_{pl}. \tag{9}$$

Здесь S_{pl} описывает переход тромбоцитов в активированное состояние. Для S_{pl} использовалась оценка [Susree, Anand, 2017]

$$S_{pl} = k_{pl}C_{pl}C_{AP} + k_{Ia}C_{pl}I_a. \tag{10}$$

Коэффициент диффузии тромбоцитов определяется как собственной подвижностью (броуновским движением), так и подвижностью за счет взаимодействия частиц большого размера в сдвиговом потоке. Обзор математических моделей подвижности тромбоцитов приведен в [Tokarev et al., 2012]. В [Menichini, Xu, 2016; Menichini et al., 2016] принято, что

$$D_{PL} = 1,9 \cdot 10^{-13} + 7 \cdot 10^{-13} I_2.$$

Первое слагаемое описывает собственную подвижность, второе — сдвиг-вызванную диффузию. Здесь $I_2^2 = |S_{22}S_{33} - S_{32}S_{23} + S_{11}S_{33} - S_{31}S_{13} + S_{11}S_{22} - S_{21}S_{12}|$ — второй (квадратичный) инвариант тензора скоростей деформации,

$$S_{ij} = \frac{1}{2} \left(\frac{\partial V_i}{\partial x_j} + \frac{\partial V_j}{\partial x_i} \right). \tag{11}$$

При переходе к массовым долям уравнения соответствуют (8a)–(10a). При таком переходе возникает коэффициент пересчета, связанный с массой единичного тромбоцита. Конечно, *in vivo* тромбоциты имеют различные характеристики, зависящие, например, от возраста тромбоцита. Обзор функций тромбоцитов, в зависимости от принадлежности их к разным субпопуляциям, приведен в обзоре [Heemskerk, Matheij, Cosemans, 2013]. В нашей модели принимается приближение «среднего тромбоцита». Масса тромбоцита: $M_{PL} = M_{AP} = 5 \cdot 10^{-15}$ [кг]. В этом случае коэффициент пересчета $K_{PL} = 3010$. По данным [Kim et al., 2019], масса тромбоцитов должна составлять примерно $M_{PL} = M_{AP} = 10^{-14}$ [кг].

Отметим, что оценку массы тромбоцита можно провести на основе численного значения коэффициента «сдвиговой диффузии» [Буравцев, Лобанов, Украинец, 2009], так как этот коэффициент связан со средним размером тромбоцита.

В математической модели не учитывается активация тромбоцитов из-за напряжения сдвига и под влиянием АТФ. Модели с учетом этих путей активации описаны в работах [Tokarev et al., 2012].

Для удобства восприятия все коэффициенты математической модели собраны в таблицу 3.

Таблица 3. Коэффициенты математической модели

Обозначение константы	Численное значение	Источник	Описание
k_{pl}	$0,2 \div 0,5$ 1/с	[Kuharsky, Fogelson, 2001; Andreeva et al., 2018]	Константа активации тромбоцитов
k_{IIa}	0,37 1/с	[Kuharsky, Fogelson, 2001]	Активация тромбоцитов тромбином
K_{PL}	3010	оценка	Пересчетный коэффициент
D	$(1 \div 2) \cdot 10^{-11}$ м ² /с	[Zarnitsina et al., 2001]	Коэффициент диффузии тромбина
D_{pl}	$1,9 \cdot 10^{-13} + 7 \cdot 10^{-11} \cdot I_2$ м ² /с	[Menichini, Xu, 2016; Menichini et al., 2016]	Коэффициент подвижности тромбоцитов

5. Математическая модель в терминах FlowVision

В ПК FlowVision реализован принцип расщепления комплексной задачи по физическим процессам. Все реализованные процессы описываются уравнениями конвективно-диффузионного или диффузионного типа с источниковыми членами. Базовыми являются процессы «Движение» и «Теплоперенос». Процесс «Движение» предполагает интегрирование полных уравнений Навье–Стокса (уравнения неразрывности и уравнения импульсов). В жидкости/газе решается уравнение конвективного типа, в твердом теле — диффузионного типа (например, при моделировании сопряженного теплообмена). Все процессы описаны в [FlowVision, 2022].

В задачах гемодинамики рассматриваются ламинарные и турбулентные изотермические течения многокомпонентной жидкости и моделируется движение контактной поверхности между жидкостью и растущим тромбом, представляемым как неподвижное твердое тело с плотностью, равной плотности жидкости. Соответственно, актуальными являются процессы «Движение», «Массоперенос» и «Перенос фазы». Последний процесс реализует математическую модель движения контактной поверхности между фазами «Тромб» и «Жидкость». Скорость роста тромба определяется потоком активных тромбоцитов на поврежденный участок сосуда (на начальном этапе) и на поверхность тромба.

Несколько лет назад возникла потребность реализовать в ПК FlowVision гетерогенный процесс абляции (уноса массы), протекающий на поверхности спускаемого аппарата в атмосфере Земли. Абляция различных теплозащитных покрытий (ТЗП) обсуждается во множестве работ, в частности в книгах [Панкратов, Полежаев, Рудько, 1976; Полежаев, Юревич, 1976]. В ПК FlowVision были реализованы три вида абляции: «Кипение», «Сублимация», «Химия»

(см. п. 10.6.5.4.3 в [FlowVision, 2022]). Модель абляции «Сублимация» позволяет моделировать не только испарение/возгонку вещества ТЗП, но и конденсацию его пара на поверхности ТЗП. Именно эта модель оказалась пригодной для моделирования осаждения активных тромбоцитов на поверхностях сосудов и тромбов. Ниже приводятся только уравнения, описывающие массоперенос в жидкости и на поверхности сосуда/тромба.

Уравнение для концентрации тромбина в нулевом приближении, записанное в терминах массовых долей:

$$\frac{\partial \rho Y_2}{\partial t} + \nabla(\rho v Y_2) + \nabla(-\rho D \nabla Y_2) = k_{II} \rho Y_{pro}. \quad (12)$$

Коэффициент диффузии совпадает с коэффициентом диффузии тромбина. Уравнение для концентрации тромбина в первом приближении с учетом протеина С:

$$\frac{\partial \rho Y_2}{\partial t} + \nabla(\rho v Y_2) + \nabla(-\rho D \nabla Y_2) = k_{II} \rho Y_{pro} + k_{Ieff} \rho Y_2. \quad (12a)$$

При этом значение константы эффективной скорости производства или пассивной утечки тромбина может изменяться от $-h_2$, что соответствует бесконечно большой концентрации активированного протеина С, до $\frac{k_9 k_{10} k_2}{h_9 h_{10}} X I_a M_4 - h_2$ при нулевой концентрации протеина С. Это соответствует разбросу значений от $-0,01$ 1/с до $0,1$ 1/с.

Уравнения для пассивных и активных тромбоцитов имеют вид

$$\frac{\partial \rho Y_{PL}}{\partial t} + \nabla(\rho v Y_{PL}) + \nabla(-\rho D_{PL} \nabla Y_{PL}) = -K_{PL} S_{PL}, \quad (8a)$$

$$\frac{\partial \rho Y_{AP}}{\partial t} + \nabla(\rho v Y_{AP}) + \nabla(-\rho D_{PL} \nabla Y_{AP}) = K_{PL} S_{PL}, \quad (9a)$$

$$S_{PL} = \rho Y_{PL} \left(\frac{k_{PL} \rho Y_{AP}}{K_{PL}^2} + \frac{k_{IIa}}{K_{PL}} \frac{\rho Y_2}{\rho Y_{2Cr}} \right). \quad (10a)$$

В работах [Menichini, Xu, 2016; Menichini et al., 2016] предполагается, что формирование тромба происходит также под действием некоторого свертывающего фактора, выделяющегося из активированных тромбоцитов. Известно, что при активации тромбоцитов выделяется частично активированный фактор V (акцелерин) [Monković, Tracu, 1990]. Тогда для него можно записать уравнение

$$\frac{\partial \rho Y_5}{\partial t} + \nabla(\rho v Y_5) + \nabla(-\rho D_{RT} \nabla Y_5) = \alpha f_m S_{pl}. \quad (13)$$

В (13) α — коэффициент, определяющий степень активации фактора V (акцелерина). По экспериментальным данным [Obydenyuu et al., 2016] и результатам расчетов для редуцированной математической модели свертывания [Andreeva et al., 2022], это значение около 0,5.

В [Menichini, Xu, 2016; Menichini et al., 2016] предполагалось, что коэффициент диффузии равен

$$D_{eff} = \frac{I_2^2}{I_{2Cr}^2 + I_2^2} D_0. \quad (14)$$

Числовые значения в расчетах использованы следующие: $I_{2Cr} = 90 \div 120$ [1/с], $D_0 = 10^{-12} \div 10^{-11}$ [м²/с], $\alpha = 0,5 \div 0,95$, $f_M = 1,9565 \cdot 10^{-9}$ [кг].

На наш взгляд, так как активная форма фактора связана с мембранами тромбоцитов, разумнее считать, что коэффициент диффузии в (13) совпадает с коэффициентом диффузии тромбоцитов.

Рост тромба в модели описывается уравнением адсорбции активных тромбоцитов на доступной поверхности:

$$\dot{m} = -\rho D_{PL} \varphi \frac{\partial Y_{AP}}{\partial n} \text{ [кг/(м}^{-2} \cdot \text{с)]}. \quad (15)$$

Величина φ введена в [Menichini, Xu, 2016; Menichini et al., 2016]. В рамках настоящей модели может трактоваться как некоторый коэффициент эффективности адсорбции, связанный с производством необходимого для скрепления активных тромбоцитов с тромбом фибрина.

Этот коэффициент определяется в зависимости от концентрации факторов свертывания; так, в терминах концентрации активной формы фактора V (V_a) можно принять его равным $\varphi = \frac{V_a}{V_{a,Cr} + V_a}$. В силу постоянства плотности крови последнее выражение можно переписать в эквивалентной форме с использованием массовых долей:

$$\varphi = \frac{\rho Y_5}{\rho Y_{5,Cr} + \rho Y_5}.$$

Массовая доля фактора V тогда будет определяться уравнением (13).

Константа в знаменателе последнего уравнения в этом случае будет трактоваться как постоянная Михаэлиса для реакции производства активной формы фактора V. Значение константы Михаэлиса в последнем уравнении, по данным [Kuharsky, Fogelson, 2001], $\rho Y_{5,Cr} = 5,09 \cdot 10^{-9}$ [кг/м³].

6. Математическая модель движения крови

Для определения поля скоростей жидкости в области сложной формы решались уравнения Навье–Стокса для ньютоновской жидкости. При расчетах для жидкости сложной реологии использовалась модель Каро в приближении кажущейся вязкости. Для описания реологических свойств крови в настоящее время принято использовать модель Уемады [Quemada, 1978]. Как показывают демонстрационные расчеты, при использовании математических моделей Уемады и Каро для описания движения неньютоновских жидкостей различия оказываются малы

ми [Krivovichev, 2021; Krivovichev, 2022]. В расчетах использована модель жидкости Каро [Chahour et al., 2020; Voujena, Kafi, Khatib, 2014], согласно которой динамический коэффициент вязкости неньютоновской жидкости μ представляется в виде

$$\mu = \mu_{\min} + (\mu_{\max} - \mu_{\min}) (1 + \lambda^2 S)^{(n-1)/2},$$

$$S = 2 \sum_{i,j} S_{ij} S_{ji},$$

S_{ij} определяются формулой (11).

Числовые значения констант: $\mu_{\min} = 0,0032$ — минимальная вязкость [Па · с]; $\mu_{\max} = 0,0456$ — максимальная вязкость [Па · с]; $\lambda = 10,03$ — коэффициент релаксации [с]; $n = 0,344$ — эмпирическая постоянная.

7. Начальные и граничные условия для уравнений математической модели

Во всех расчетах на входе в сосуд задается скорость жидкости, на выходе — статическое давление. В нестационарных задачах задаются кусочно-линейные интерполяции этих величин от времени.

На поверхностях сосуда и растущего тромба задаются условия непротекания и прилипания: скорость течения на этих границах равна нулю.

Для тромбина во входном сечении задается нулевая концентрация. На поверхности сосуда, на поверхности тромба и на выходе задается условие нулевого градиента массовой доли тромбина. Соответственно, на непроницаемых поверхностях диффузионный поток тромбина равен нулю, на выходе образовавшийся тромбин уносится потоком жидкости.

Для тромбоцитов во входном сечении, в зависимости от постановки задачи, задается либо постоянная массовая доля, либо распределение массовой доли в зависимости от расстояния от стенки. На поверхности сосуда, на поверхности тромба и на выходе задается условие нулевого градиента массовой доли тромбоцитов. Соответственно, на непроницаемых поверхностях диффузионный поток тромбоцитов равен нулю, на выходе образовавшиеся тромбоциты уносятся потоком жидкости.

Для активных тромбоцитов во входном сечении их массовая доля задается равной нулю. На поверхности сосуда, недоступной для роста тромба, задается условие нулевого градиента массовой доли активных тромбоцитов. Соответственно, здесь их диффузионный поток в нормальном направлении равен нулю. На доступной поверхности сосуда и на поверхности тромба задается нулевая массовая доля активных тромбоцитов, нормальная составляющая их потока определяется выражением (10). На выходе задается условие нулевого градиента массовой доли активных тромбоцитов — они уносятся потоком жидкости.

8. Результаты тестовых расчетов

8.1. Рост тромбоцитарного тромба в плоском канале

Математические модели формирования тромбоцитарного тромба включают в себя гидродинамическую часть, описывающую движение в крупных артериях. Для таких сосудов характерны пульсовые волны, течения в артериях существенно нестационарные. Скорость течения крови велика по сравнению с венозным деревом. Кроме того, при течениях в артериях значительно больше напряжения сдвига по сравнению с течениями в венах. Напряжения сдвига существенно меняются при смене реологической модели жидкости.

Для исследования учета нестационарных и реологических эффектов в модели роста тромба рассматривалась задача в следующей постановке. В плоском канале, моделирующем сосуд, на одной из стенок задана область, доступная для тромбоцитов. Размер области — 0,005 м.

Длина канала — 0,04 м. На входе в канал задан расход жидкости. Доступный участок расположен в 0,0175 м от входа в канал таким образом, чтобы для осредненной задачи успевал сформироваться стационарный профиль скорости (при постоянном расходе во входном сечении).

Проводились расчеты с осреднением скорости по времени и с учетом пульсовых волн для жидкости Ньютона и жидкости Каро.

8.1.1. Ньютоновская жидкость

В качестве граничных условий во входном и выходном сечениях использовались скорость, заданная в виде профиля Пуазейля, и нулевое давление соответственно. Для величины расхода, на основании которого рассчитывалось среднее значение скорости в канале, бралось среднее по сердечному циклу в соответствии с [Menichini, Xu, 2016; Menichini et al., 2016]. Максимальное значение скорости в прямоугольном канале составило порядка 3,82 м/с.

На рис. 1 приведены цветовые карты распределения тромбина для времени 600 с с наветренной и подветренной сторон растущего тромба. Максимальная высота тромба для данного расчета в подветренной части составляет $2,941 \cdot 10^{-5}$ м (0,02941 мм).

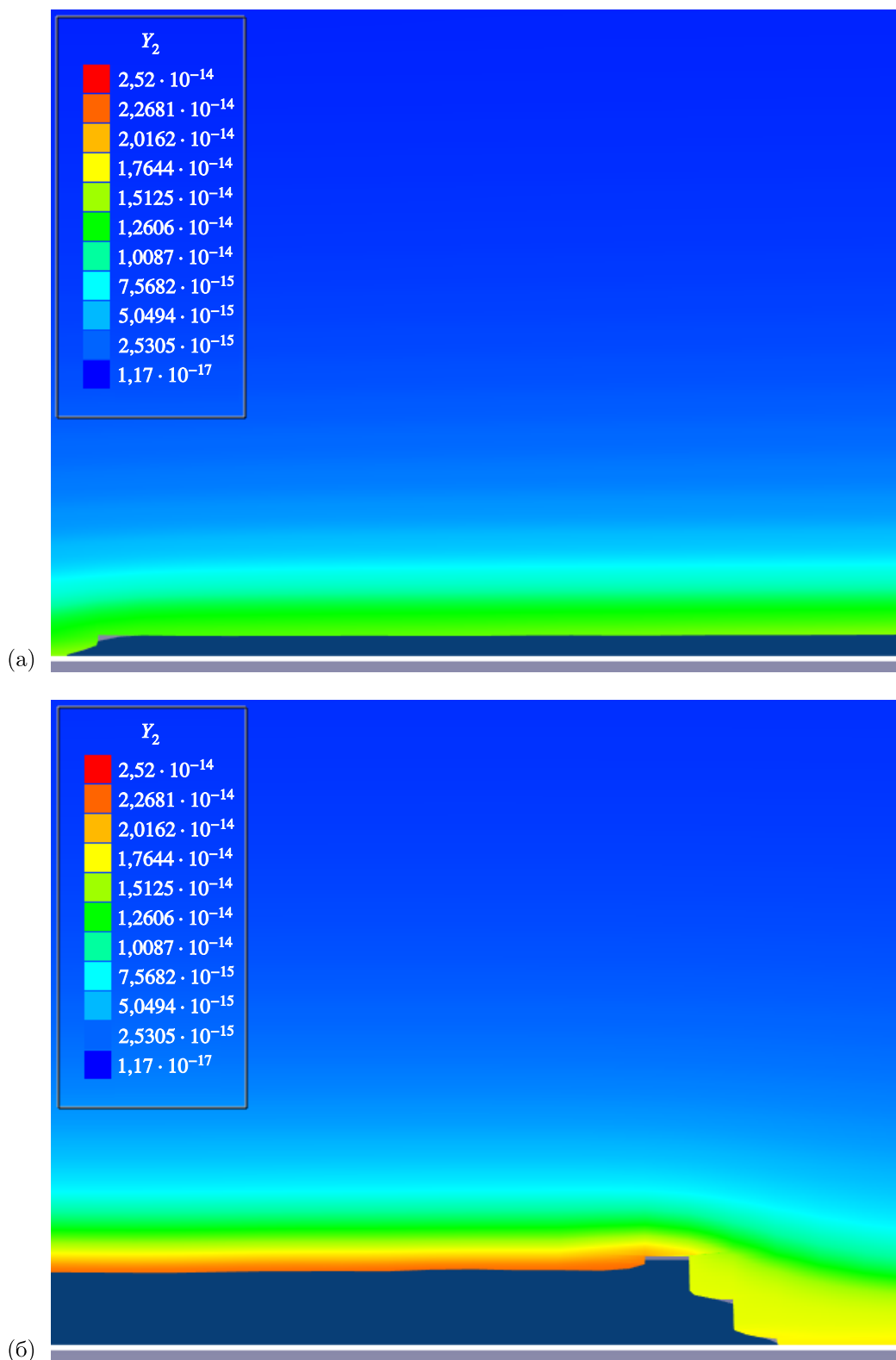


Рис. 1. (а) Распределение тромбина в наветренной части растущего тромба для времени 600 с с осреднением скорости потока по времени. (б) Распределение тромбина в подветренной части растущего тромба для времени 600 с с осреднением скорости потока по времени. Темно-синий — сформировавшийся тромб. Массовая доля тромбина показана цветовой картой

Заметим, что при данной высоте тромба за ним формируется небольшая зона возвратного течения, в которой и концентрация тромбина, и массовая доля активных тромбоцитов достигают своего максимума. За счет формирования такой зоны происходит медленный рост тромба в направлении вниз по потоку. В наветренной части тромба концентрация тромбоцитов мала, ростом тромба в направлении вверх по потоку можно пренебречь.

8.1.2. Рост тромбоцитарного тромба в плоском канале. Сильное ингибирование

Для учета вклада слагаемых первого порядка по концентрации тромбина использовалось уравнение (12а). Для эффективной константы утечки тромбина принято значение 0,02 1/с. Рассматривалась нестационарная модель с жидкостью Ньютона. Ко времени 600 с высота образовавшегося тромба составила $2,939 \cdot 10^{-5}$ м (0,02939 мм).

8.1.3. Рост тромбоцитарного тромба в плоском канале. Недостаточное ингибирование

Для учета вклада слагаемых первого порядка по концентрации тромбина использовалось уравнение (12а). Для дополнительного источникового члена, связанного с автокаталитическим производством тромбина, принято значение 0,02 1/с. Рассматривалась нестационарная модель с жидкостью Ньютона. Ко времени 600 с высота образовавшегося тромба составила $2,943 \cdot 10^{-5}$ м (0,02943 мм).

Таким образом, при моделировании роста тромба в артериальном дереве следующими по порядку величины слагаемыми можно пренебречь. И дополнительное ингибирование протеином С, и учет автокатализа при малых концентрациях тромбина приводят к незначительному замедлению или ускорению роста тромба, практически не влияя на конечный результат. Таким образом, при создании математических моделей роста тромбоцитарного тромба в крупных артериях можно ограничиться нулевым приближением для правой части уравнения, описывающего производство тромбина.

8.1.4. Нестационарные эффекты для ньютоновской жидкости

В качестве граничных условий во входном и выходном сечениях использовались кусочно-линейные аппроксимации соответствующих зависимостей из [Menichini, Xu, 2016; Menichini et al., 2016] без решения дифференциальных уравнений модели Виндкесселя. На рис. 2 приведены распределения, аналогичные приведенным на рис. 1. Линии тока показаны для фазы систолы. Средний за время сердечного цикла объемный расход жидкости в этом случае совпадает с расходом для осредненного варианта, соответствующего рис. 1.

Значение частоты сердечных сокращений в модельных расчетах предполагалась 60 ударов в минуту, что соответствует нижней границе физиологической нормы.

Видно, что в этом случае рост тромба происходит гораздо медленнее, чем для осредненной модели. Связано это с тем, что тромбин и активированные тромбоциты, наработанные во время диастолы, быстро уносятся потоком крови во время систолы. Сравнивая с данными рис. 1, можно заметить, что массовая доля тромбина для нестационарного случая примерно вдвое ниже, чем для случая с осреднением скорости. При этом рост тромба происходит главным образом в фазе систолы за счет того, что в это время увеличивается эффективный коэффициент диффузии тромбоцитов за счет больших деформаций сдвига при быстрых течениях. За то же время в задаче с учетом пульсовых волн тромб вырос до $1,461 \cdot 10^{-5}$ м (0,0146 мм), что примерно в 2 раза меньше, чем для случая использования осредненной по времени модели.

В случае учета нестационарности течения в фазе систолы доля активных тромбоцитов примерно в 2 раза меньше по сравнению с осредненным по времени течением.

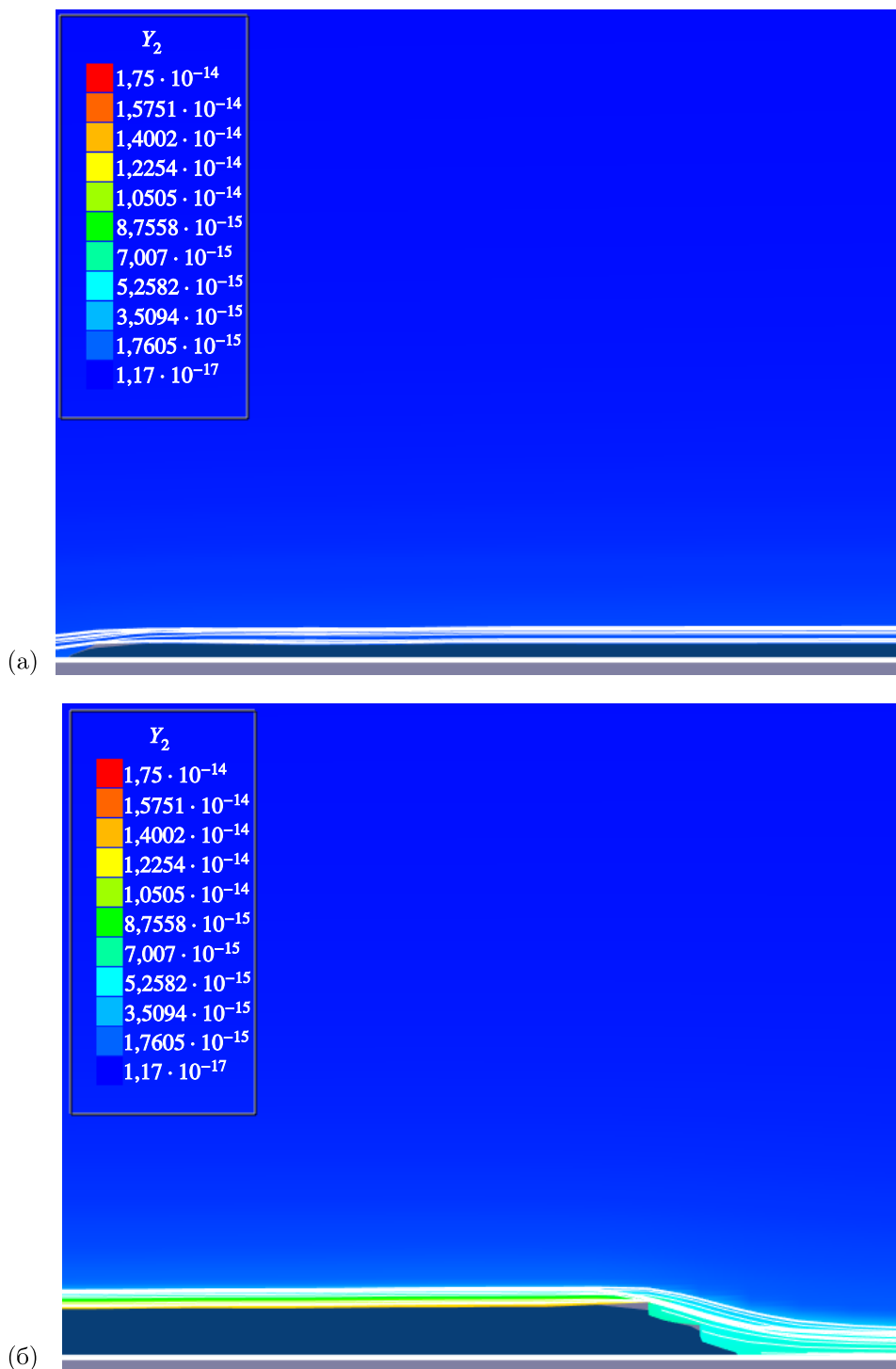


Рис. 2. (а) Распределение тромбина в наветренной части растущего тромба для времени 600 с с учетом пульсовых волн. (б) Распределение тромбина в подветренной части растущего тромба для времени 600 с с учетом пульсовых волн. Темно-синий — сформировавшийся тромб. Белые линии — линии тока (фаза систолы). Массовая доля тромбина показана цветовой картой

Заметим, что в фазе систолы увеличивается размер зоны возвратного течения за тромбом, что приводит к относительно более быстрому росту тромба вниз по потоку.

И дополнительное ингибирование протеином С, и учет автокатализа при малых концентрациях тромбина в случае учета пульсовых волн также приводят к незначительному замедлению или ускорению роста тромба, практически не влияя на конечный результат. При создании математических моделей роста тромбоцитарного тромба в крупных артериях можно ограничиться нулевым приближением для правой части уравнения, описывающего производство тромбина. Учет нестационарности течения в таких математических моделях носит принципиальный характер.

8.2. Модель жидкости Каро

Выше на основе демонстрационных расчетов было показано, что учет нестационарности потока приводит к существенным изменениям картины роста тромба. В зависимости от принятых моделей распределения тромбоцитов по радиусу сосуда замедление роста составляет от 2 раз, как в приведенном выше расчете, до 5 раз при учете неравномерности распределения тромбоцитов во входном сечении. Учет реалистичной реологии также способен повлиять на финальный результат.

8.2.1. Расчеты с осреднением по времени

Рассматривается та же задача с теми же начальными и граничными условиями. Распределение активных тромбоцитов в потоке и тромбина приведены на рис. 3, 4. Так как для жидкости Каро значения сдвиговых напряжений около стенки существенно больше, чем для жидкости Ньютона, то сдвиг-вызванная диффузия тромбоцитов играет большую роль. Ко времени 600 с в модели Каро тромб в стационарном случае успевает вырасти до $7 \cdot 10^{-5}$ м (0,07 мм).

Отметим в этом случае рост балок, перпендикулярных току крови. Подобные эффекты известны в физиологии и описаны Ашоффом в конце XIX века. В нашем расчете они спровоцированы использованием крупных шагов по времени в модели VOF, находящихся на границе устойчивости численного метода. Сам процесс роста тромбоцитарного тромба неустойчив — любые неоднородности на поверхности растущего тромба приводят к локальному повышению сдвиговых напряжений. Такое повышение сдвиговых напряжений приводит к увеличению потока тромбоцитов к поверхности и ускоренному росту неоднородности. Кроме того, многочисленные застойные зоны приводят к тому, что в них сохраняется значительное количество тромбина (рис. 4).

Возникает предположение, что учет нестационарных условий приведет к стабилизации роста тромба. Действительно, скорость роста увеличивается в фазе систолы, когда увеличиваются сдвиговые напряжения. Одновременно с этим в фазе систолы тромбин активно уносится из области расчета. Для проверки этого предположения проведены расчеты для течения жидкости Каро с учетом пульсовых волн.

8.2.2. Нестационарный случай

Как и для случая жидкости Ньютона, скорость роста тромба при учете пульсовых волн уменьшается. Распределение активных тромбоцитов в потоке и тромбина приведены на рис. 5, 6. Ко времени 600 с тромб вырос на $5 \cdot 10^{-5}$ м (0,05 мм).

Видно, что рост балок в направлении, перпендикулярном потоку, существенно замедлился. Неустойчивость роста тромба заметно сказывается лишь в начале и конце доступного для тромбоцитов участка, где напряжения сдвига максимальны.

На основании приведенных демонстрационных расчетов можно сделать вывод о том, что для математических моделей роста тромбов в артериях и учет нестационарных течений (вместо осредненных по времени), и учет реологических особенностей крови являются принципиальными.

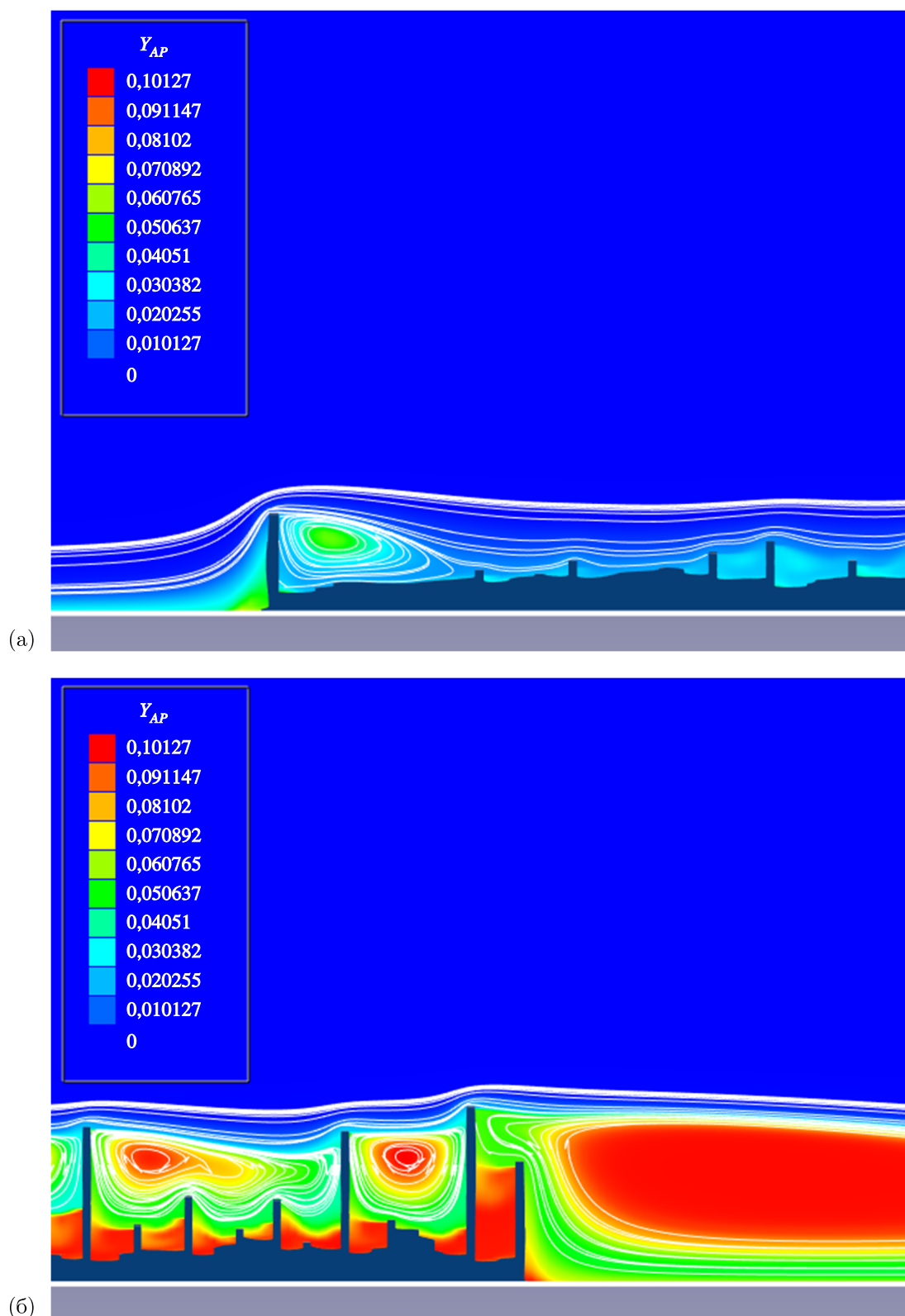


Рис. 3. (а) Распределение активных тромбоцитов в наветренной части растущего тромба для времени 600 с с осреднением скорости потока по времени. (б) Распределение активных тромбоцитов в подветренной части растущего тромба для времени 600 с с осреднением скорости потока по времени. Темно-синий — сформировавшийся тромб. Белые линии — линии тока. Массовая доля тромбина показана цветовой картой

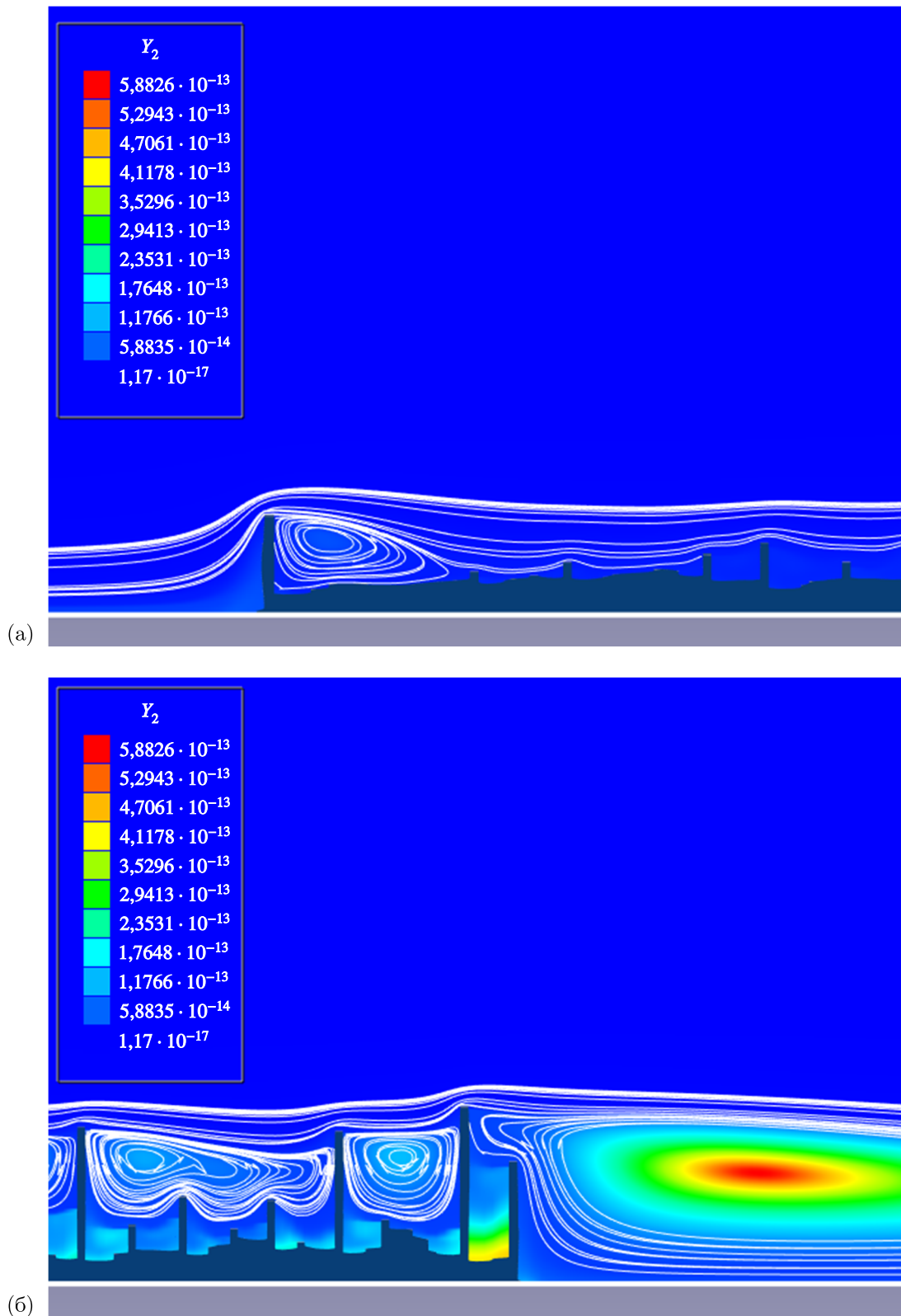


Рис. 4. (а) Распределение тромбина в наветренной части растущего тромба для времени 600 с с осреднением скорости потока по времени. (б) Распределение тромбина в подветренной части растущего тромба для времени 600 с с осреднением скорости потока по времени. Темно-синий — сформировавшийся тромб. Белые линии — линии тока. Массовая доля тромбина показана цветовой картой

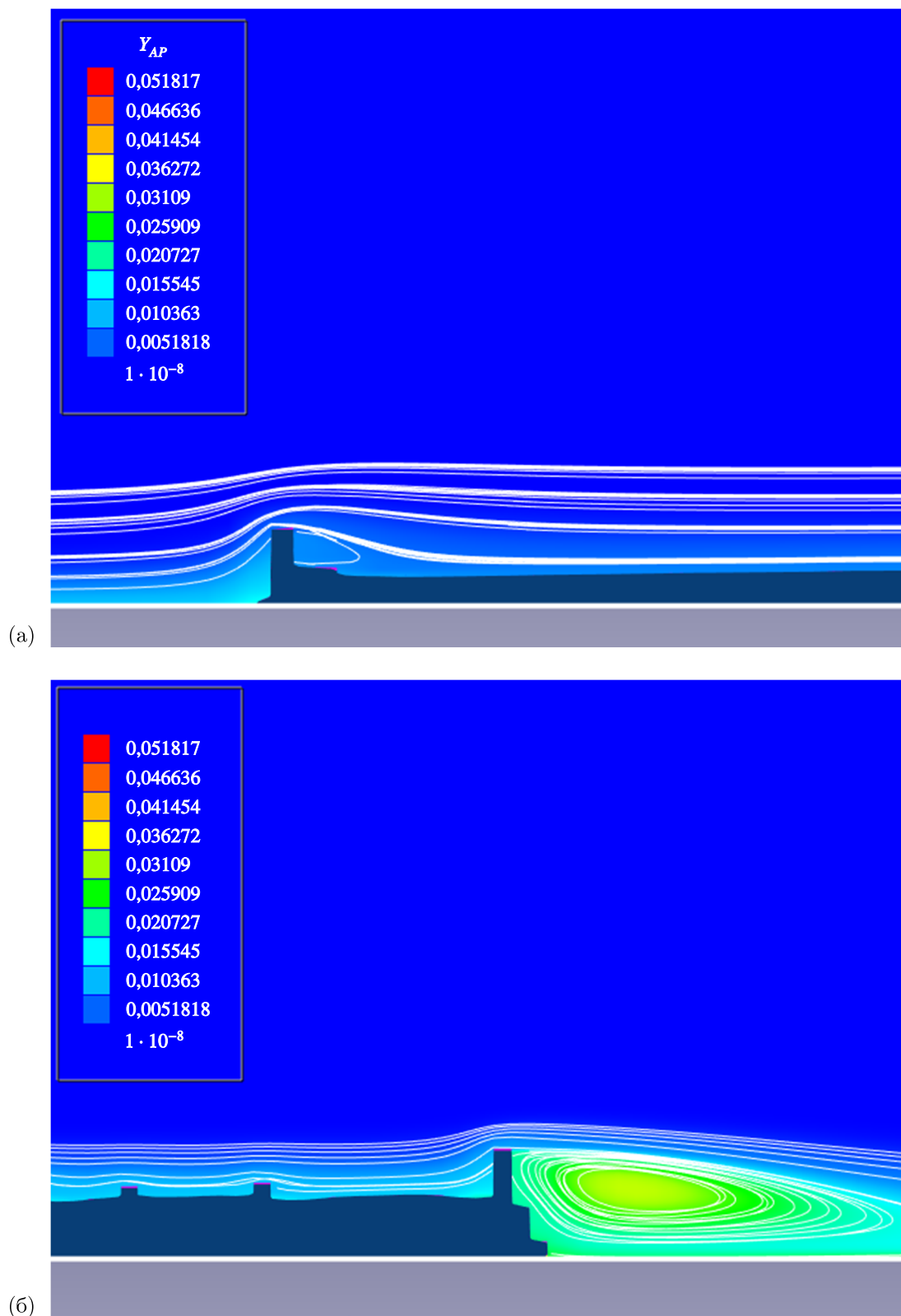


Рис. 5. (а) Распределение активных тромбоцитов в наветренной части растущего тромба для времени 600 с с учетом пульсовых волн. (б) Распределение активных тромбоцитов в подветренной части растущего тромба для времени 600 с с учетом пульсовых волн. Темно-синий — сформировавшийся тромб. Белые линии — линии тока. Массовая доля тромбина показана цветовой картой

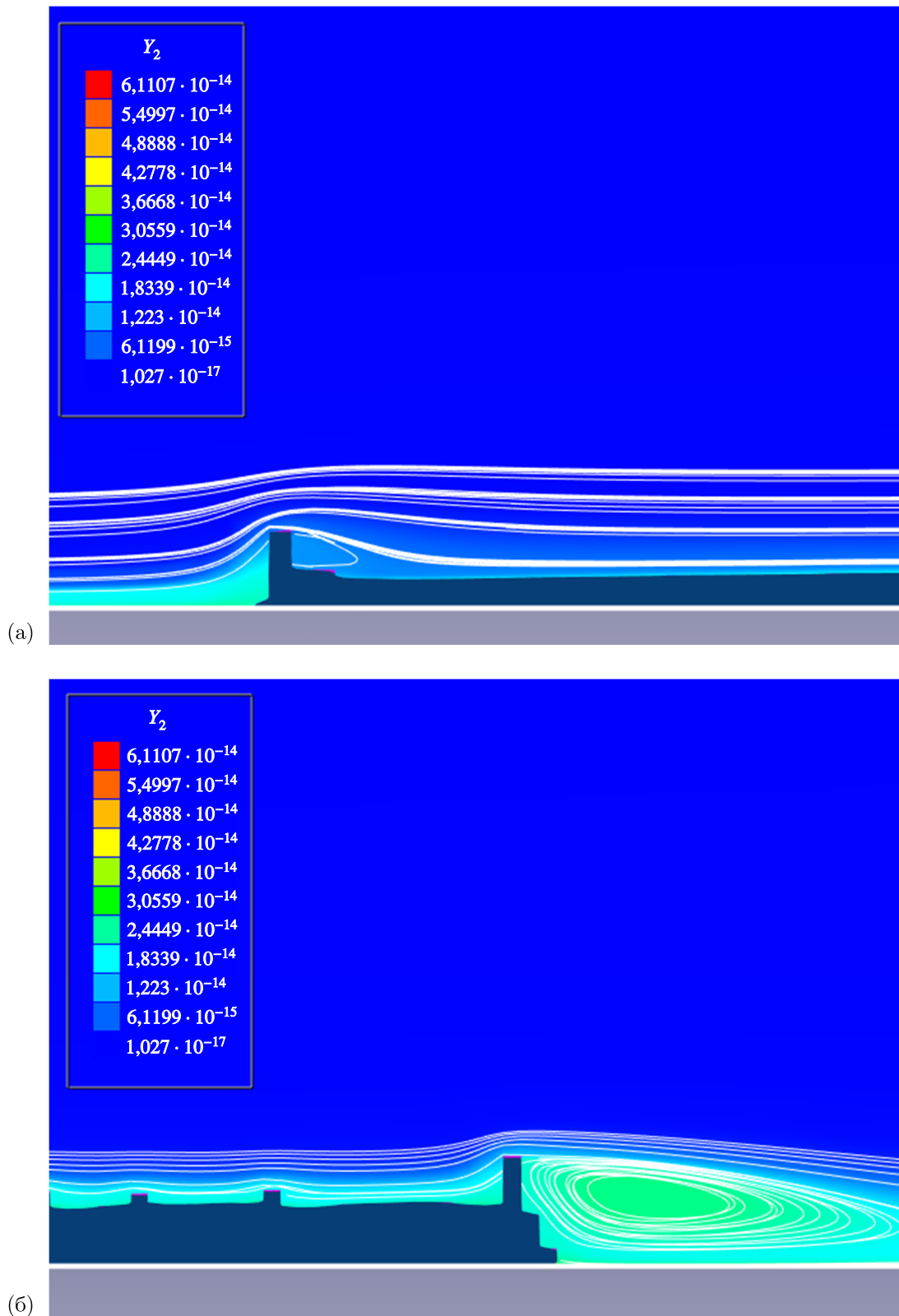


Рис. 6. (а) Распределение тромбина в наветренной части растущего тромба для времени 600 с с учетом пульсовых волн. (б) Распределение тромбина в подветренной части растущего тромба для времени 600 с с учетом пульсовых волн. Темно-синий – сформировавшийся тромб. Белые линии – линии тока. Массовая доля тромбина показана цветовой картой

8.3. Производство тромбина в кровотоке

Для роста фибринового тромба, характерного для венозного дерева, существенно меняются гемодинамические условия. Для вен характерна практически постоянная скорость кровотока (отсутствие пульсовых волн, во всяком случае, вдали от сердца), более низкие скорости, меньшие градиенты и, как следствие, меньшие значения напряжений сдвига.

Ультразвуковые исследования показывают, что, например, для вен нижних конечностей скорость кровотока в вене изменяется как в зависимости от сердечного, так и дыхательного ритмов [Abu-Yousef et al., 1997]. Однако отличие скоростей, например, в фазе систолы и в фазе диастолы незначительно, отличие в скоростях не более чем в 1,5 раза (в среднем 1,1). В этом случае напряжения сдвига и скорости в пристеночной области меняются незначительно, можно использовать модель осредненного по времени течения.

Для описанного случая вен нижних конечностей человека линейная скорость кровотока составляет от 5 до 22 см/с. В таких условиях производимый в системе тромбин не успевает выйти за пределы расчетной области за счет течений. Для производства тромбина необходимо решать полную систему уравнений с учетом всех нелинейных слагаемых в правых частях уравнений.

Первые математические модели с использованием упрощенного (феноменологического) описания производства тромбина для течений в плоском канале с малым числом Рейнольдса описаны в [Гузевых, Лобанов, Гурия, 2000; Чуличков и др., 2000]. Для исследования основных свойств математической модели в системе с переключением тромбина в стационарных потоках при малых числах Рейнольдса проведены расчеты без учета фазового перехода при образовании фибрина [Куриленко, Лобанов, Украинец, 2009; Лобанов, Куриленко, Украинец, 2009]. В частности, исследована устойчивость спиральных волн, возникающих при разрыве фронта автоволны тромбина. Во всех упомянутых работах уравнения химических реакций, описывающих эволюцию концентрации тромбина, фактора XI и протеина С были записаны в терминах концентраций.

Применим аналогичный подход при исследовании с применением ПК FlowVision.

Редуцированная система уравнений [Zarnitsina et al., 2001] производства тромбина в потоке крови в терминах концентраций представляет собой систему трех полулинейных уравнений параболического типа («реакция – диффузия – конвекция») (1)–(3) с учетом (4).

В программном комплексе FlowVision уравнения типа «реакция – диффузия – конвекция» необходимо формулировать в терминах массовых долей. Поэтому переформулируем систему (1)–(4) для массовых долей. Для этого используем редуцированную систему [Zarnitsina et al., 2001], записанную в размерной форме. Перепишем ее в терминах массовых долей.

Для тромбина:

$$\frac{\partial \rho Y_2}{\partial t} + \nabla(v\rho Y_2) + \nabla(-D_{RT}\nabla\rho Y_2) = k_{11}\frac{\mu_{11}}{\mu_2}\rho v_{11} \times \\ \times \left(1 + M_1\frac{\mu_{pca}}{\mu_2}\frac{\rho Y_2}{\rho Y_{pca8M} + \rho Y_{pca}}\right) \left(1 + M_2\frac{\mu_{pca}}{\mu_2}\frac{\rho Y_2}{\rho Y_{pca5M} + \rho Y_{pca}}\right) \left(1 - \frac{Y_2}{Y_{PT0}}\right) - h_2\rho Y_2. \quad (16)$$

Протеин С:

$$\frac{\partial \rho Y_{PCa}}{\partial t} + (v\nabla)\rho Y_{PCa} = \nabla(D\nabla\rho Y_{PCa}) + \frac{\mu_2}{\mu_{PCa}}\frac{k_{apc1}k_p + k_{apc2}P}{k_p + P}\rho Y_{2a} - h_{apc}\rho Y_{PCa}. \quad (17)$$

Фактор 11:

$$\frac{\partial \rho Y_{11}}{\partial t} + (v\nabla)\rho Y_{11} = \nabla(D\nabla\rho Y_{11}) + k_{11}\frac{\mu_{11}}{\mu_2}\rho Y_2 - h_{11}\rho Y_{11}. \quad (18)$$

Здесь введено обозначение

$$P = \frac{1}{2h_p} \left((h_{apc2}\rho Y_{2a} - h_p k_p) + \sqrt{(h_{apc2}\rho Y_{2a} - h_p k_p)^2 + 4k_{apc1} h_p k_p \rho Y_{2a}} \right).$$

Также введены безразмерные параметры [Zarnitsina et al., 2001]: $M_1 = \frac{k_8 k_{10}^- k_{89}}{k_{10} h_{89} k_a}$, $M_2 = \frac{k_2^- k_5^- k_{s10}}{k_2 h_{s10} k_a}$, $K_{8M} = \frac{h_8}{k_a}$, $K_{5M} = \frac{h_5}{k_a}$.

Параметры математической модели собраны в таблице 4.

Таблица 4. Параметры математической модели

μ_{11}	μ_2	M_1	M_2	μ_{pca}	h_2	ρv_{pca8M}
72	40	126,26	220	57	0,04	$5,86 \cdot 10^{-7}$
ρv_{pca5M}	ρv_{PT0}	k_{11}	μ_{11}	μ_2	h_{11}	μ_2
$1,3 \cdot 10^{-8}$	$7,8 \cdot 10^{-5}$	0,002	72	40	0,003	40
μ_{pca}	k_{apc1}	k_p	h_{apc}	h_p	h_{apc2}	k_{apc2}
57	$2,3 \cdot 10^{-5}$	10^{-8}	0,0017	0,016	0,0024	0,0011

При постановке задачи во FlowVision использованы следующие значения гидродинамических параметров: плотность крови — 1050 кг/м³, число Шмидта $Sc = \frac{\nu}{D}$, показывающее отношение кинематической вязкости к коэффициенту диффузии, принято равным 238 000. В плоском канале, моделирующем сосуд, на одной из стенок задана область, доступная для тромбоцитов. Размер области — 0,005 м. Длина канала — 0,04 м. Доступный участок расположен в 0,0175 м от входа в канал. Во входном сечении задан пуазейлевский профиль скорости, максимальное значение скорости — 0,01 м/с. В этом случае геометрические характеристики области соответствуют тем, что применялись при моделировании роста тромбоцитарного тромба, а течение существенно медленнее. В этом случае активный тромбин не выносится потоком и достигает значений, при которых существенными становятся нелинейные слагаемые. За счет быстрых нелинейных реакций в потоке распространяется автоволна концентрации тромбина, приводящая к образованию мономера фибрина в области течения.

Отметим здесь, что рассматривается течение со скоростью, характерной для крупной вены с диаметром порядка сотен микрометров. Но и в крупных кровеносных сосудах могут наблюдаться течения с малой скоростью ввиду тех или иных нарушений гемодинамических условий.

В качестве начальных условий используется локальное повышение концентрации тромбина в небольшой области. Это соответствует образованию тромбина под действием тканевого фактора в окрестности поврежденного эндотелия сосуда. В области повреждения $\rho v_2 = 3 \cdot 10^{-7}$.

Численно исследовались гидродинамические эффекты при разных скоростях течения. Отметим, что параметры кинетической части системы в рассматриваемом случае отличны от значений, используемых для модели роста тромбоцитарного тромба. Значения параметров соответствуют параметрам модели, при которых за распространяющимся фронтом тромбина возможно образование локализованных подвижных структур. Такие структуры были ранее получены в одномерных расчетах [Лобанов и др., 2003]. В двумерных расчетах в математической модели свертывания крови локализованные подвижные структуры впервые обнаружены в феноменологической модели [Атауллаханов, Гурия, Сафрошкина, 1994] в расчетах [Старожилова, Лобанов, Гурия, 1997; Лобанов, Старожилова, Гурия, 1997; Лобанов, Старожилова, 2002].

Расчеты проводились с различными значениями скорости течения в канале.

При нулевой скорости потока от места начальной инициации свертывания начинала распространяться автоволна тромбина. В области максимальной кривизны при большом времени (порядка 2000 с) происходил разрыв фронта тромбина. За фронтом образовывались уединенные подвижные структуры тромбина.

Как показано в расчетах [Куриленко, Лобанов, Украинец, 2009; Лобанов, Куриленко, Украинец, 2009], скорость потока жидкости и формирующийся профиль Пуазейля существенно меняют общий характер производства тромбина.

При увеличении максимальной скорости набегающего потока до 0,01 м/с процесс развивается следующим образом. При формировании течения с профилем Пуазейля форма автоволны начинает искажаться. Ввиду того что скорость набегающего потока невелика, ко времени 600 с разрыва фронта автоволны тромбина не происходит. За фронтом волны образовались локализованные подвижные структуры тромбина. На каждую такую структуру приходится от 4 до 8 ячеек разностной сетки. Структуры существуют за счет неоднородности распределения ингибитора (протеина С). Количество локализованных подвижных структур увеличивается вблизи фронта автоволны.

На рис. 7 приведено распределение тромбина для времени 600 с. Цветовая карта тромбина наложена на изображение используемой разностной сетки. Видно формирование фронта автоволны тромбина. Распределение ингибитора (активированного протеина С) приведено на рис. 7, а.

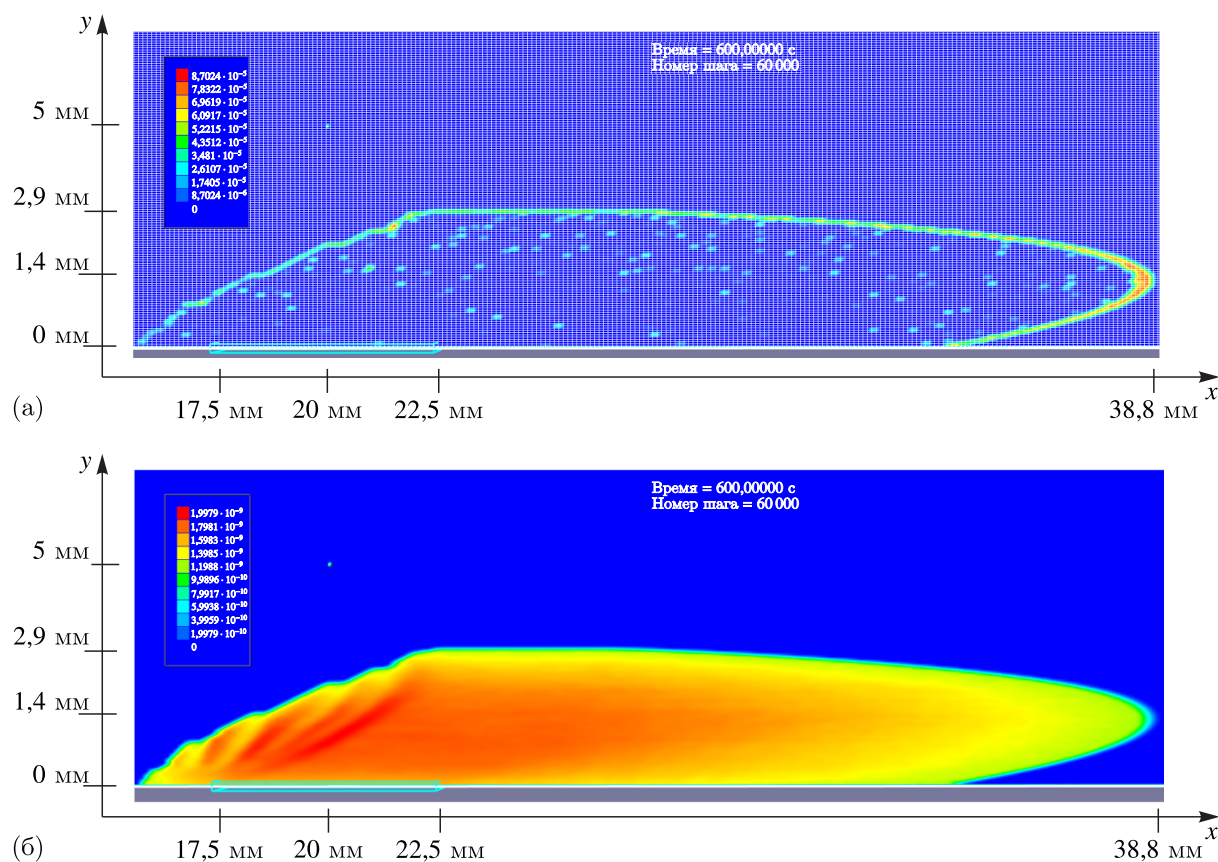


Рис. 7. (а) Распределение тромбина в медленном потоке. (б) Распределение ингибитора свертывания (протеина С) в венозном потоке. Расчетное время — 600 с

В дальнейшем автоволна тромбина также разрывается, разрыв происходит в области максимального напряжения сдвига. Такой сценарий способен привести к формированию спиральных волн концентрации тромбина.

9. Дискуссия

Разработанные к настоящему моменту детальные математические модели производства фибрина в потоке, роста фибринового сгустка, роста тромбоцитарного тромба включают в себя большое число уравнений. Для совмещения таких подробных математических моделей с гидродинамическими кодами для моделирования роста тромбов в кровотоке необходимы значительные вычислительные ресурсы.

Разумной альтернативой представляется использование редуцированных математических моделей. В частности, использование редуцированной математической модели производства тромбина открывает возможность для реализации математической модели роста тромбоцитарного тромба в сосудах с высокой скоростью кровотока. В силу преобладания конвекции концентрация тромбина в таких математических моделях остается сравнительно невысокой. Для описания генерации тромбина вполне достаточно линейного приближения математической модели. В этом случае нелинейность будет сосредоточена в уравнениях для описания активации тромбоцитов. Дополнительную сложность в создание таких моделей привносит необходимость учета реалистичной реологии крови и учета нестационарных эффектов.

Заметим, что такой расчет является очень ресурсоемким. Характерное время счета варианта роста тромба на сетке, включающей три миллиона узлов на протяжении 1200 сердечных циклов (частота пульса предполагалась на нижней границе физиологической нормы — 60 ударов в минуту), составляет 1 сутки на персональном компьютере.

Хотя для описания тромбообразования используются редуцированные модели, они содержат большое число параметров. К сожалению, не все они могут быть получены из литературных источников. Для создания реалистичных математических моделей необходим тщательный выбор параметров на основе верификационных расчетов. Так, для задачи о росте тромбоцитарного тромба характер бенчмарка имеет задача о росте тромба за уступом [Taylor et al., 2014]. Задача о росте тромба за уступом используется для подбора параметров математической модели. Результаты расчетов этой задачи выходят за рамки данной статьи.

В последнее время появляется интересный экспериментальный материал по исследованию роста тромба *in vivo* и сравнению с модельными расчетами. Например, в статье [Marar et al., 2022] приведены результаты экспериментального исследования роста тромбов в артериоле кремастера мыши и в яремной вене мыши. Экспериментальное исследование сопровождается расчетами с использованием упрощенной математической модели (отличной от описанной в настоящей статье) для описания производства тромбина и активации протеина C. При моделировании использованы уравнения движения идеальной несжимаемой жидкости. Модель реализована в программном комплексе COMSOL.

Непосредственное сравнение результатов невозможно — в наших расчетах не использованы течения с масштабами, характерными для артериол кремастера или яремной вены мыши. Можно провести лишь приближенные оценки на основе подобия течений на основе сравнения с экспериментальными данными по накоплению тромбоцитов (в задаче о росте тромба в артериоле кремастера). В описанных выше тестовых расчетах за время 3 минуты количество тромбоцитов, присоединившихся на единицу поверхности поврежденного участка, в зависимости от варианта составляло от 10 000 до 20 000, что примерно на порядок меньше, чем в экспериментах для артериол кремастера в [Marar et al., 2022]. Такое различие может объясняться как неудачным выбором параметров для расчета (многие константы известны с низкой точностью, в литературе

есть существенные различия в зависимости подвижности тромбоцитов от скорости сдвига), так и разностью гидродинамических масштабов. Вопросы сравнения с экспериментальными данными требуют проведения дополнительных расчетов.

Для венозного кровотока преобладающими оказываются проходящие в плазме крови химические реакции. В силу небольших сдвиговых напряжений в венозном кровотоке подвижность тромбоцитов мала, и их потоком к растущему тромбу можно пренебречь. При дополнении уравнений генерации тромбина реалистичным описанием роста фибринового сгустка за счет полимеризации такая редуцированная модель может также служить основой для создания математических моделей образования тромбов в венозном дереве.

Список литературы (References)

- Аксёнов А. А.* FlowVision: Индустриальная вычислительная гидродинамика // Компьютерные исследования и моделирование. — 2017. — Т. 9, № 1. — С. 5–20.
- Aksenov A. A.* FlowVision: Industrial'naja vychislitel'naja gidrodinamika [FlowVision: Industrial computational fluid dynamics] // Computer Research and Modeling. — 2017. — Vol. 9, No. 1. — P. 5–20 (in Russian).
- Атауллаханов Ф. И., Гурия Г. Т., Сафрошкина А. И.* Пространственные аспекты динамики свертывания крови. II. Феноменологическая модель // Биофизика. — 1994. — Т. 39, № 1. — С. 97–106.
- Ataullakhanov F. I., Guriia G. T., Safroshkina A. I.* Prostranstvennye aspekty dinamiki svertyvaniya krovi. II. Fenomenologicheskaya model' [Spatial aspects of the dynamics of blood coagulation. II. Phenomenological model] // Biofizika. — 1994. — Vol. 39, No. 1. — P. 97–106 (in Russian).
- Атауллаханов Ф. И., Зарницына В. И., Кондратович А. Ю., Лобанова Е. С., Сарбаш В. И.* Особый класс автоволн — автоволны с остановкой — определяет пространственную динамику свертывания крови // УФН. — 2002. — Т. 172, № 6. — С. 671–690.
- Ataullakhanov F. I., Zarnitsina V. I., Kondratovich A. Yu., Lobanova E. S., Sarbash V. I.* Osobyj klass avtovoln — avtovolny s ostanovkoj — opredelyaet prostranstvennyuyu dinamiku svertyvaniya krovi [A special class of autowaves — autowaves with stopping — determines the spatial dynamics of blood coagulation] // UFN. — 2002. — Vol. 172, No. 6. — P. 671–690 (in Russian).
- Буравцев В. Н., Лобанов А. И., Украинец А. В.* Математическая модель роста тромбоцитарного тромба // Матем. моделирование. — 2009. — Т. 21, № 3. — С. 109–119.
- Buravtsev V. N., Lobanov A. I., Ukrainets A. V.* Matematicheskaya model rosta trombocitarnogo tromba [Mathematical model of platelet thrombus growth] // Math. Models Comput. Simul. — 2009. — Vol. 21, No. 3. — P. 109–119 (in Russian).
- Гузеватых А. П., Лобанов А. И., Гурия Г. Т.* Активация внутрисудистого тромбообразования вследствие развития стеноза // Матем. моделирование. — 2000. — Т. 12, № 4. — С. 39–60.
- Guzevatykh A. P., Lobanov A. I., Guria G. T.* Aktivacziya vnutrisudistogo tromboobrazovaniya vsledstvie razvitiya stenoza [Activation of intravascular thrombosis due to stenosis development] // Mat. Modeling. — 2000. — Vol. 12, No. 4. — P. 39–60 (in Russian).
- Куриленко И. А., Лобанов А. И., Украинец А. В.* Численное исследование устойчивости некоторых автоволновых решений в математической модели свертывания крови // Биофизика. — 2009. — Т. 54, № 1. — С. 68–76.
- Kurilenko I. A., Lobanov A. I., Ukrainets A. V.* Chislennoe issledovanie ustojchivosti nekotorykh avtovolnovykh reshenij v matematicheskoj modeli svertyvaniya krovi [Numerical study of the stability of some autowave solutions in the mathematical model of blood clotting] // Biophys. — 2009. — Vol. 54, No. 1. — P. 68–76 (in Russian).
- Кутепов А. М., Полянин А. Д., Запryanov З. Д., Вязьмин А. В., Казенин Д. А.* Химическая гидродинамика. — М.: Бюро Квантум, 1996.
- Kutepov A. M., Polyainin A. D., Zapryanov Z. D., Vjaz'min A. V., Kazenin D. A.* Khimicheskaya gidrodinamika [Chemical hydrodynamics]. — Moscow: Byuro Kvantum, 1996 (in Russian).
- Лобанов А. И., Куриленко И. А., Украинец А. В.* Автоволновые решения и диссипативные структуры в двух математических моделях динамики свертывания крови // Труды Московского физико-технического института. — 2009. — Т. 1, № 4. — С. 34–52.
- Lobanov A. I., Kurilenko I. A., Ukrainets A. V.* Avtovolnovye resheniya i dissipativnye struktury v dvukh matematicheskikh modelyakh dinamiki svertyvaniya krovi [Autowave solutions and dissipative structures in two mathematical models of blood coagulation dynamics] // Proceedings of the Moscow Institute of Physics and Technology. — 2009. — Vol. 1, No. 4. — P. 34–52 (in Russian).

- Лобанов А. И., Старожилова Т. К.* Нестационарные структуры в модели свертывания крови // Новое в синергетике: Взгляд в третье тысячелетие. — М.: Наука, 2002. — С. 346–367.
Lobanov A. I., Starozhilova T. K. Nestacionarnye struktury v modeli svertyvaniya krovi [Nonstationary structures in the blood coagulation model] // New in synergetics: A glance into the third millennium. — Moscow: Nauka, 2002. — P. 346–367 (in Russian).
- Лобанов А. И., Старожилова Т. К., Гурия Г. Т.* Численное исследование структурообразования при свертывании крови // Математическое моделирование. — 1997. — Т. 9, № 8. — С. 83–95.
Lobanov A. I., Starozhilova T. K., Guria G. T. Chislennoe issledovanie strukturoobrazovaniya pri svertyvanii krovi [Numerical study of structure formation during blood clotting] // Mathematical Modeling. — 1997. — Vol. 9, No. 8. — P. 83–95 (in Russian).
- Лобанов А. И., Старожилова Т. К., Зарницына В. И., Атауллаханов Ф. И.* Сравнение двух математических моделей для описания пространственной динамики процесса свертывания крови // Математическое моделирование. — 2003. — Т. 15, № 1. — С. 14–28.
Lobanov A. I., Starozhilova T. K., Zarnitsina V. I., Ataulakhanov F. I. Sravnenie dvukh matematicheskikh modelej dlya opisaniya prostranstvennoj dinamiki proczessa svertyvaniya krovi [Comparison of two mathematical models to describe the spatial dynamics of blood clotting] // Mathematical Modeling. — 2003. — Vol. 15, No. 1. — P. 14–28 (in Russian).
- Панкратов Б. М., Полежаев Ю. В., Рудько А. К.* Взаимодействие материалов с газовыми потоками. — М.: Машиностроение, 1976. — 224 с.
Pankratov B. M., Polezhaev Yu. V., Rud'ko A. K. Vzaimodeistvie materialov s gazovymi potokami [Interaction of materials with gas flows]. — Moscow: Mashinostroenie, 1976. — 224 p. (in Russian).
- Полежаев Ю. В., Юревич Ф. Б.* Тепловая защита. — М.: Энергия, 1976. — 392 с.
Polezhaev Yu. V., Yurevitch F. B. Teplovaja zaschita [Heat shield]. — Moscow: Energy, 1976. — 392 p. (in Russian).
- Старожилова Т. К., Лобанов А. И., Гурия Г. Т.* Численное исследование образования двумерных структур в модели возбудимой среды с активным восстановлением // Математическое моделирование. — 1997. — Т. 9, № 2. — С. 21–24.
Starozhilova T. K., Lobanov A. I., Guria G. T. Chislennoe issledovanie obrazovaniya dvumernykh struktur v modeli vzbudimoy sredy s aktivnym vosstanovleniem [Numerical study of formation of two-dimensional structures in the model of an excitable medium with active restoration] // Mathematical Modeling. — 1997. — Vol. 9, No. 2. — P. 21–24 (in Russian).
- Токарев А. А., Бутылин А. А., Атауллаханов Ф. И.* Транспорт и адгезия тромбоцитов в сдвиговом потоке крови: роль эритроцитов // Компьютерные исследования и моделирование. — 2012. — Т. 4, № 1. — С. 185–200.
Tokarev A. A., Butylin A. A., Ataulakhanov F. I. Transport i adgeziya trombocitov v sdvigovom potoke krovi: rol' eritrocitov [Platelet transport and adhesion in shear blood flow: the role of erythrocytes] // Computer Research and Modeling. — 2012. — Vol. 4, No. 1. — P. 185–200 (in Russian).
- Хисматуллин Р. Р., Шакирова А. З., Пешкова А. Д. и др.* Случай артериального тромбоза с атипичным фибриновым тромбом // Казанский мед. ж. — 2018. — Т. 99, № 6. — С. 994–997. — DOI: 10.17816/KMJ2018-994
Khismatullin R. R., Shakirova A. Z., Peshkova A. D., Khuziakhmedov A. N., Khizriev S. M., Litvinov R. I. Sluchaj arterial'nogo tromboza s atipichnym fibrinovým tromбом [A case of arterial thrombosis with formation of an atypical fibrin-rich thrombus] // Kazan medical journal. — 2018. — Vol. 99, No. 6. — P. 994–997 (in Russian).
- Чуличков А. Л., Николаев А. В., Лобанов А. И., Гурия Г. Т.* Пороговая активация свертывания крови и рост тромба в условиях кровотока // Матем. моделирование. — 2000. — Т. 12, № 3. — С. 75–96.
Chulichkov A. L., Nikolaev A. V., Lobanov A. I., Guria G. T. Porogovaya aktivaciya svertyvaniya krovi i rost tromba v usloviyakh krovotoka [Threshold activation of blood clotting and thrombus growth under blood flow conditions] // Mat. Modeling. — 2000. — Vol. 12, No. 3. — P. 75–96 (in Russian).
- Abu-Yousef M. M., Mufid M., Woods K. T., Brown B. P., Barloon T. J.* Normal lower limb venous Doppler flow phasicity: is it cardiac or respiratory? // AJR Am. J. Roentgenol. — 1997. — Vol. 169, No. 6. — P. 1721–5. — DOI: 10.2214/ajr.169.6.9393197
- Aksenov A., Pokhilko V., Dyadkin A.* Numerical simulation of water flow around ship with screw propeller // Proc. Computational technology (CFD) for fluid/thermal/chemical/stress systems and industrial applications, ASME PVP. — Atlanta, 2001.
- Andreeva A. A., Anand M., Lobanov A. I., Nikolaev A. V., Panteleev M. A., Susree M.* Mathematical modelling of platelet rich plasma clotting. Pointwise unified model // Russian Journal of Numerical Analysis and Mathematical Modelling. — 2018. — Vol. 33, No. 5. — P. 265–276.

- Andreeva A. A., Anand M., Lobanov A. I., Nikolaev A. V., Panteleev M. A.* Using extended ODE systems to investigate the mathematical model of the blood coagulation // *Computer Research and Modeling*. — 2022. — Vol. 14, No. 4. — P. 931–951. — DOI: 10.20537/2076-7633-2022-14-4-931-951
- Belyaev A. V., Dunster J. L., Gibbins J. M., Panteleev M. A., Volpert V.* Modeling thrombosis in silico: frontiers, challenges, unresolved problems and milestones // *Phys. Life Rev.* — 2018. — P. 57–95. — DOI: 10.1016/j.plrev.2018.02.005
- Boujena S., Kafi O., Khatib N.* A 2D mathematical model of blood flow and its interactions in an atherosclerotic artery, math. model // *Nat. Phenom.* — 2014. — Vol. 9, No. 6. — P. 32–54. — DOI: 10.1051/mmnp/20149602
- Chahour K., Aboulaich R., Habbal A., Zemzemi N., Abdelkhirane Ch.* Virtual FFR quantified with a generalized flow model using Windkessel boundary conditions // *Computational and Mathematical Methods in Medicine*. — 2020. — P. 1–14. — <https://doi.org/10.1155/2020/3942152>
- Fedosov D. A., Dao M., Karniadakis G. E., Suresh S.* Computational biorheology of human blood flow in health and disease // *Ann. Biomed. Eng.* — 2014. — Vol. 42. — P. 368–387. — DOI: 10.1007/s10439-013-0922-3
- Fedosov D. A., Noguchi H., Gompper G.* Multiscale modeling of blood flow: from single cells to blood rheology // *Biomech. Model Mechanobiol.* — 2014. — Vol. 13. — P. 239–258. — DOI: 10.1007/s10237-013-0497-9
- FlowVision 3.13.02: Руководство пользователя. — ООО ТЕСИС, 2022. — [Электронный ресурс]. — https://flowvision.ru/webhelp/fvru_31302/
- FlowVision 3.13.01: User's Guide. — TESIS LLC, 2022. — [Electronic resource]. — https://flowvision.ru/webhelp/fvru_31301/
- Fogelson A. L., Hussain Y. H., Leiderman K.* Blood clot formation under flow: the importance of factor XI depends strongly on platelet count // *Biophysical journal*. — 2012. — Vol. 102, No. 1. — P. 10–18.
- Heemskerk J. W. M., Matheij N. J. A., Cosemans J.* Platelet-based coagulation: different populations, different functions // *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. — 2013. — Vol. 11, No. 1. — P. 2–16.
- Hoffman M., Monroe D. M.* A cell-based model of hemostasis // *Thrombosis and Haemostasis*. — 2001. — Vol. 85, No. 6. — P. 958–965.
- Kim D., Bresette C., Liu Z., Ku D.* Occlusive thrombosis in arteries // *APL Bioeng.* — 2019. — Vol. 3. — P. 1–12. — DOI: 10.1063/1.5115554
- Krivovichev G. V.* Comparison of non-Newtonian models of one-dimensional hemodynamics // *Mathematics*. — 2021. — Vol. 9, No. 19. — P. 1–16. — <https://doi.org/10.3390/math9192459>
- Krivovichev G. V.* Steady-state solutions of one-dimensional equations of non-Newtonian hemodynamics // *International Journal of Biomathematics*. — 2022. — Vol. 15, No. 6. — 2250033. — <https://doi.org/10.1142/S1793524522500334>
- Kuharsky A. L., Fogelson A. L.* Surface-mediated control of blood coagulation: the role of binding site densities and platelet deposition // *Biophysical journal*. — 2001. — Vol. 80, No. 3. — P. 1050–1074.
- Langdell R. D., Wagner R. H., Brinkhous K. M.* Effect of antihemophilic factor on one-stage clotting tests; a presumptive test for hemophilia and a simple one-stage antihemophilic factor assay procedure // *J. Lab. Clin. Med.* — 1953. — Vol. 41, No. 4. — P. 637–47.
- Leiderman K., Fogelson A.* Grow with the flow: a spatial-temporal model of platelet deposition and blood coagulation under flow // *Math. Med. Biol.* — 2011. — Vol. 28, No. 1. — P. 47–84. — DOI: 10.1093/imammb/dqq005
- Marar T. T. et al.* Thrombin spatial distribution determines protein C activation during hemostasis and thrombosis // *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. — 2022. — Vol. 139, No. 12. — P. 1892–1902.

- Menichini C. et al.* Predicting false lumen thrombosis in patient-specific models of aortic dissection // *Journal of the Royal Society Interface*. — 2016. — Vol. 13, No. 124. — P. 1–11.
- Menichini C., Xu X. Y.* Mathematical modeling of thrombus formation in idealized models of aortic dissection: initial findings and potential applications // *Journal of Mathematical Biology*. — 2016. — Vol. 5, No. 73. — P. 1205–1226.
- Monković D. D., Tracy P. B.* Functional characterization of human platelet-released factor V and its activation by factor Xa and thrombin // *J. Biol. Chem.* — 1990. — Vol. 265, No. 28. — P. 17132–17140.
- Obyednyy S. I., Sveshnikova A. N., Ataulakhanov F. I., Panteleev M. A.* Dynamics of calcium spiking, mitochondrial collapse and phosphatidylserine exposure in platelet subpopulations during activation // *J. Thromb. Haemost.* — 2016. — Vol. 14. — P. 1867–1881.
- Panteleev M. A., Andreeva A. A., Lobanov A. I.* Differential drug target selection in blood coagulation: What can we get from computational systems biology models? // *Current Pharmaceutical Design*. — 2020. — Vol. 26, No. 18. — P. 2109–2115.
- Quemada D.* Rheology of concentrated disperse systems II. A model for non-newtonian shear viscosity in steady flows // *Rheol. Acta*. — 1978. — Vol. 17. — P. 632–642. — <https://doi.org/10.1007/BF01522036>
- Susree M., Anand M.* A mathematical model for in vitro coagulation of blood: role of platelet count and inhibition // *Sādhanā*. — 2017. — Vol. 42. — P. 291–305.
- Taylor J. O., Witmer K. P., Neuberger T., Craven B. A., Meyer R. S., Deutsch S., Manning K. B.* In vitro quantification of time dependent thrombus size using magnetic resonance imaging and computational simulations of thrombus surface shear stresses // *J. Biomech. Eng.* — 2014. — Vol. 136, No. 7. — DOI: 10.1115/1.4027613
- Tokarev A., Sirakov I., Panasenko G., Volpert V., Shnol E., Butylin A., Ataulakhanov F.* Continuous mathematical model of platelet thrombus formation in blood flow // *Russian Journal of Numerical Analysis and Mathematical Modelling*. — 2012. — Vol. 27, No. 2. — P. 191–212. — <https://doi.org/10.1515/rnam-2012-0011>
- Zarnitsina V. I., Ataulakhanov F. I., Lobanov A. I., Morozova O. L.* Dynamics of spatially nonuniform patterning in the model of blood coagulation // *Chaos: An Interdisciplinary Journal of Nonlinear Science*. — 2001. — Vol. 11, No. 1. — P. 57–70.