0-803509

На правах рукописи

happene

Погорелова Елена Анатольевна

МАТЕМАТИЧЕСКИЕ МОДЕЛИ ФОРМИРОВАНИЯ ТРОМБОВ В ЛАБОРАТОРНЫХ УСТАНОВКАХ И ИСКУССТВЕННЫХ СИСТЕМАХ

Специальность 05.13.18 Математическое моделирование, численные методы и комплексы программ

Автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата физико-математических наук Работа выполнена в федеральном государственном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Московский физикотехнический институт (государственный университет)»

Научный руководитель:	доктор физико-математических наук, профессор, Лобанов Алексей Иванович		
Офнциальные оппоненты:	Гаранжа Владимир Анатольевич доктор физико-математических наук, заведующий сектором Федеральног государственного бюджетного учреждения наут Вычислительный центр им. А.А. Дородницыя Российской академии наук		к, Федерального еждения науки Дородницына



Ведущая организация:

Токарев Алексей Александрович, кандидат физико-математических наук, научный сотрудник лаборатории клеточного гемостаза и тромбоза ФНКЦ ДГОИ им. Д. Рогачева

Федеральное государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова», кафедра биофизики биологического факультета

Защита состоится «<u>Z3</u>» <u>декабря</u> 2013 года в <u>2</u>²⁰ часов на заседании диссертационного совета <u>Д</u> 002.045.01 в Федеральном государственном бюджетном учреждении науки Институте вычислительной математики Российской академии наук, расположенном по адресу: 119333, г. Москва, ул. Губкина, д. 8.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Института вычислительной математики РАН.

Автореферат разослан «<u>22</u>» ноября 2013 г.

Ученый секретарь диссертационного совета Д 002.045.01, доктор физико-математических наук

Inall

Г.А. Бочаров

Q~ 803509

Общая характеристика работы

Актуальность работы. Гемостаз — одна из самых интересных функций крови. Система гемостаза обеспечивает остановку кровотечения и поддерживает кровь в жидком состоянии внутри сосудов. Составной частью системы гемостаза является система свертывания крови, при повреждении сосуда переводящая плазму крови из жидкого состояния в гелеобразное¹. Даже лучшие лекарства не способны остановить кровотечение без опасности развития тромбоза и подавить патологическое свертывание без побочного кровотечения². Одна из актуальных задач медицины — научиться предсказуемо и стабильно управлять системой свертывания.

Функционирование свертывания крови как единой системы изучено не полностью, предстоит выяснить роль отдельных реакций. Гемостаз включает в себя тромбоцитарное звено, в ходе которого тромбоциты слипаются между собой и с поврежденным участком сосуда, и плазменное, которос обеспечивается каскадом ферментативных реакций белков плазмы крови.

В результате работы системы гемостаза место повреждения сосуда заполняется гемостатической пробкой, состоящей из агрегированных тромбоцитов и фибриновой полимерной сети. На формирование сгустка влияют гемодинамические факторы и распределение форменных элементов крови в потоке.

Экспериментальные исследования тромбообразования проводят в искусственных системах. Условия в них приближены к условиям в организме, но есть и отличия. Например, стенки трубок, моделирующих сосуды, можно считать жесткими и недеформируемыми. Повреждения сосудов моделируют нанесением вещества-активатора.

В работе проведено исследование математических моделей тромбоцитарного и плазменного гемостаза. Рассмотрено формирование тромбоцитарного тромба в потоке вязкой жидкости. Оценено влияние ферментативных реакций на скорость автоволны свертывания.

Целью работы является исследование тромбоцитарного и плазменного гемостаза с помощью математического моделирования: модификация математической модели формирования тромбоцитарного тромба и алгоритма численного решения уравнений модели; оценка влияиия ферментативных реакций на скорость автоволны свертывания крови.

¹ Пантелеев М.А. и др. Практическая коагулология / под ред. А.И. Воробьева. М.: Практическая медицина, 2011.

² Levi M., Eerenberg E., Kamphuisen P.W. Bleeding risk and reversal strategies for old and new anticoagulants and antiplatelet agents. // Journal of thrombosis and haemostasis JTH. 2011. — Vol. 9. No 9. — P. 1705-1712.

Задачи исследования.

- Развить метод оценки скорости автоволны³.
- На основе оценки скорости автоволны свертывания крови с использованием развитого метода оценить влияние ферментативных реакций на скорость автоволны свертывания крови.
- Выполнить оценку заполненной матрицы сдвиговой диффузии тромбоцитов в сдвиговом потоке жидкости с учетом переноса тромбоцитов нс только в направлении, перпендикулярном локальной скорости потока, но и в тангенциальном.
- Модифицировать численный метод расчета уравнений модели переноса тромбоцитов в потоке вязкой жидкости с учетом заполненной матрицы сдвиговой диффузии тромбоцитов.
- Программная реализация модели роста тромбоцитарного тромба в потоке вязкой жидкости в осесимметричном сосуде и исследование влияния значения числа Рейнольдса потока на форму образующегося тромба.

Научная новизна. Развит метод численной оценки скорости автоволны по пространственному распределению концентраций, предложенный М.Б. Гавриковым. На основе результатов численного решения системы 25 уравнений в частных производных, описывающих свертывание крови, проведена оценка скорости автоволны свертывания по пространственному распределению концентраций факторов свертывания. С использованием метода исследовано влияние ферментативных реакций и коэффициентов диффузии факторов свертывания на скорость автоволны свертывания крови.

С участием автора модифицирована математическая модель переноса тромбоцитов и эритроцитов в сдвиговом потоке в осесимметричном сосуде с недеформируемыми стенками. Модель используется для описания формирования тромбоцитарного тромба в потоке крови.

Модифицирован численный метод расчета уравнений модели переноса тромбоцитов в сдвиговом потоке вязкой жидкости с учетом заполненной матрицы сдвиговой диффузии тромбоцитов.

На основе численных расчетов показано, что форма тромбоцитарного тромба, образующегося в потоке вязкой жидкости, зависит от значения числа Рейнольдса и размера поврежденного участка стенки сосуда. Если в цилиндрическом сосуде длина поврежденного участка равна радиусу сосуда, то нижний по течению край тромба утолщается тем больше, чем меньше значение Re, а верхний — наоборот — тем больше, чем значение Re больше.

Практическая значимость работы. Оценка влияния ферментативных

Научная библиотека им.Н.И.Лобачевского

³ Гавриков М.Б. Стационарные нелинейные волны в квазинейтральной плазме // Препринт ИПМ им. М.В. Келдыша АН СССР, 1990. — № 79. — 28 с. 2 2 2 2 3 Сецериина и призональной плазме // Препринт ИПМ очно стерство празокания множима оссокаком и приволжский (ПРИВОЛЖСКИЙ) ФГАОУВПО КФУ - КАЗАНСКИЙ (ПРИВОЛЖСКИЙ) ФГАОУВПО КФУ - КАЗАНСКИЙ (ПРИВОЛЖСКИЙ)

реакций на скорость автоволны свертывания крови может быть использована для планирования экспериментов по исследованию плазменного гемостаза. Для изменения скорости автоволны в первую очередь следует варьировать кинетические константы, соответствующие наиболее влиятельным реакциям.

Результаты вычислительных экспериментов по математической модели формирования тромбоцитарного тромба могут быть использованы для предсказания экспериментальных результатов на качественном уровне.

Апробация работы. Результаты диссертационной работы докладывались на научном семинаре лаборатории физической биохимии системы крови ГНЦ МЗ РФ (Москва, 2010), были представлены на конференциях: международная междисциплинарная научная конференция с элементами научной школы для молодёжи «Синергетика в естественных науках» (Тверь, 2011), международная конференция «Крымская осенняя математическая школа-симпозиум» (Севастополь, 2011), конференция TEDxYouth@Skolkovo (Москва, 2012), научная конференция Московского физико-технического института, секция вычислений на высокопроизводительных вычислительных системах (Долгопрудный, 2012), научный семинар факультета управления и прикладной математики МФТИ (Долгопрудный, 2013), 5-я конференция по математическим моделям и численным методам в биоматематике, Институт вычислительной математики РАН (Москва, 2013).

Публикации. По теме диссертации опубликовано 8 работ, в том числе 2 статьи [1, 2] в реферируемых научных журналах из списка изданий, рекомендованных ВАК РФ.

Личный вклад автора. В главе II постановка задачи выполнена совместно с научным руководителем, автором проведены численные расчеты системы уравнений, описывающих свертывание крови, развит метод оценки скорости автоволны по численному решению, проанализированы результаты расчетов.

В главе III постановка задачи выполнена совместно с научным руководителем, автором оценена матрица сдвиговой диффузии тромбоцитов, модифицирован и программно реализован численный метод расчета уравнений модели переноса тромбоцитов с учетом сдвиговой диффузии, проведены расчеты и анализ полученных результатов.

Объем н структура диссертации. Работа состоит из введения, трех глав основного текста, заключения, одного приложения и списка использованных источников, включающего 154 публикации. Общий объем работы составляет 115 страниц.

Содержание работы

Во введении сформулированы цель и задачи исследования, обоснована их актуальность.

Глава I представляет собой обзор публикаций по теме работы и состоит из трех частей. В первой части описаны математические модели движения эритроцитов в потоке крови, использующие методы граничных интегральных уравнений, решеточных уравнений Больцмана (LBM), конечных элементов на подвижных сетках, диссипативной динамики частиц и метод жидких частиц, а также агентное моделирование.

Во второй части главы рассмотрены математические модели сдвиговой диффузии тромбоцитов перпендикулярно потоку крови.

Третья часть главы посвящена математическим моделям плазменного звена гемостаза (образования фибриновых тромбов).

В главе II приведено исследование влияния ферментативных реакций на скорость автоволны свертывания крови.

В экспериментальных исследованиях в системе in vitro автоволна свертывания распространяется в тонком плоском слое крови в специальной прямоугольной кювете, на одну из стенок которой нанесен активатор. Следовательно, целесообразно представить задачу в одномерной постановке. Численная оценка скорости автоволны использует модель свертывания крови из 25 уравнений типа «реакция—диффузия»⁴

$$\frac{\partial \mathbf{u}}{\partial t} = \mathbf{D} \frac{\partial^2 \mathbf{u}}{\partial x^2} + \mathbf{f}(\mathbf{u}).$$

Решение системы уравнений, описывающей свертывание крови, автоволновое. Необходим способ определения скорости фронта автоволны по численному решению — например, по профилю концентрации тромбина. Можно определить координату фронта автоволны с помощью численного дифференцирования, но эта задача некорректна и ее решение приводит к большим ошибкам. Следовательно, необходимо выбрать метод оценки скорости автоволны по численным данным, не использующий численнос дифференцирование. В работе развит метод, предложенный в ³. Он также нозволяет оценить влияние отдельных факторов свертывания на скорость автоволны.

Рассмотрена система уравнений только с такими начальными условиями, при которых ее решение — автоволновое. В частности, решение уравнения для концентрации тромбина — бегущий импульс.

Введем в рассмотрение v — скорость движения фронта автоволны, которая является собственным значением нелинейной системы. Задача определения v

⁴ Panteleev M. A., Balandina A. N., Lipets E. N. et al. Task-oriented modular decomposition of biological networks: trigger mechanism in blood cosgulation // Biophysical journal. 2010. --- Vol. 98. No 9. --- P. 1751-61,

сводится к ноиску собственного числа, удовлетворяющего тем или иным условиям. Перейдем к координатам бегущей волны. Для этого сделаем замену переменных $\xi = x - vt$. В пространстве $L_2(-\infty; +\infty) \times [0;T]$ введем скалярное произведение $(\mathbf{a}, \mathbf{b}) = \int_{-\infty}^{\infty} (\sum a_j b_j) d\xi$, где **а** и **b** — вектор-функции.

Умножим скалярно систему уравнений на **u**['] и проинтегрируем по координате ξ, получим

$$-v \int_{-\infty}^{+\infty} u'_{j\xi} u'_{j\xi} d\xi = \int_{-\infty}^{+\infty} Du''_{jx} u'_{j\xi} d\xi + \int_{-\infty}^{+\infty} f_j(u_j) u'_{j\xi} d\xi, \ j = 1, 2, \dots, 24$$

Учитывая, что решение каждого из уравнений системы является либо бегущим импульсом, либо волной переключения ($u'_{j_{n}}\Big|_{u_{n}} = u'_{j_{n}}\Big|_{u_{n}}$), и,

следовательно, $\int_{-\infty}^{+\infty} Du''_{j\alpha} u'_{j\xi} d\xi = D \frac{(u'_{j\xi})^2}{2} \bigg|_{-\infty}^{+\infty} = 0, \text{ получим}$ $-v(\mathbf{u}'_{\xi}, \mathbf{u}'_{\xi}) = (\mathbf{f}, \mathbf{u}'_{\xi}).$

Выразим из полученного интегрального соотношения скорость автоволны

$$v = -\frac{(\mathbf{f}, \mathbf{u}'_{\xi})}{(\mathbf{u}'_{\xi}, \mathbf{u}'_{\xi})} = -\frac{\sum_{j=1}^{n} \int_{-\infty}^{+\infty} f_{j} u'_{j\xi} d\xi}{\sum_{j=1}^{n} \int_{-\infty}^{+\infty} (u'_{j\xi})^{2} d\xi}.$$
 (1)

Выражение (1) применимо для оценки скорости только при $t > t^{*}$ — после установления автоволнового режима. Упорядочим интегралы по убыванию абсолютного значения. Выберем интегралы вида $\int_{-\infty}^{+\infty} f_{l}u_{k}^{t}d\xi$, имеющие наибольшие абсолютные значения, и интегралы вида $\int_{-\infty}^{+\infty} (u_{k}^{t})^{2}d\xi$, также имеющие максимальные значения. Соответствующие интегралы из первого набора, обладающие максимальными значениями, отвечают за те реакции, которые оказывают наибольшее влияние на скорость распространения автоволны.

Система уравнений модели свертывания крови в размерном виде решалась численно в пакете Comsol версии 3.5. Длина отрезка интегрирования — 4,5 мм.

Расчеты показывают, что автоволновой режим устанавливается при t = 2800 с и нарушается при t = 4400 с из-за влияния граничных условий. По значениям концентраций факторов свертывания в моменты времени 2800 с, 4320 с, 4400 с вычислено значение скорости автоволны. На рис. 1 приведена зависимость концентрации тромбина от координаты в два момента времени.



рис. 1 Концентрация тромбина (x2) в моменты времени t₁ = 2820 с. (сплошная линия) и t₂ = 4380 с. (пунктирная линия).

Сделана оценка скорости автоволны свертывания по пространственному распределению концентраций факторов свертывания по результатам численного решения полной задачи для уравнений в частных производных. Оценено влияние отдельных химических реакций, вносящих наибольший вклад в скорость распространения автоволны. Получена оценка зависимости скорости автоволны свертывания от коэффициентов диффузии протромбина, AT-III, тромбина, и тромбина, связанного с α_2 -макроглобулином.

Оценено, что скорость распространения автоволны сильнее всего зависит от реакций ингибирования антитромбина AT-III, и реакций активации тромбина, протромбина и фактора IIa-M.

В главе III приведена модификация модели движения тромбоцитов в потоке жидкости и формирования тромбоцитарного тромба

Рассмотрим модель формирования тромбоцитарного тромба в потоке в осесимметричном сосуде, из-за растущего тромба область течения меняет форму. В отличие от ⁵, учитывается сдвиговая диффузия тромбоцитов как в направлении, перпендикулярном местной скорости потока, так и в тангенциальном. Матрица диффузии в этом случае заполненная. Аналогично ⁵ кровь считается вязкой несжимаемой жидкостью, ее движение описывается уравнениями Навье—Стокса.

Движение тромбоцитов нельзя описывать с помощью уравнений сплошной среды — не выполняется гипотеза сплошности, так как концентрация тромбоцитов мала — 2–4·10⁹ л⁻¹. Тем не менее, в ⁶ и ⁷ описаны модели

³ Буравцев В.Н. Лобанов А.Н., Украинец А.В. Математическая модель роста тромбоцитарного тромба // Математическое моделирование. 2009. — Вып. 21, № 3. — С. 109–119.

⁶ Fogelson A.L., Guy R.D. Platelet-wall interactions in continuum models of platelet thrombosis: formulation and numerical solution // Mathematical medicine and biology: a journal of the IMA, 2004. --- Vol. 21, № 4. --- P. 293-334.

⁷ Fogelson A.L., Guy R.D. Immersed-boundary-type models of intravascular platelet aggregation // Computer roethods in applied mechanics and engineering, 2008. -- Vol. 197, Me 25-28. -- P. 2087-2104.

формирования тромбоцитарного тромба, использующие уравнения сплошной среды. Для того, чтобы использовать уравнения такого типа, необходимо ввести матрицу диффузии, оценивая частоту столкновений частиц⁸.

Для описания переноса частиц за счет сдвиговой диффузии оценим компоненты матрицы диффузии **D**. Они пропорциональны квадратам среднеквадратичных значений смещения центров частиц при столкновении

$$\left\langle \Delta x \right\rangle^2 \sim 2D_{xx} \tau \,. \tag{2}$$

Рассмотрим перенос сферических частиц радиуса *а* в сдвиговом потоке вязкой жидкости. Частицы перемещаются за счет переноса потоком жидкости и сдвиговой диффузии⁸. Агрегация частиц не учитывается. Кратными столкновениями пренебрегаем. Предполагаем, что в течение столкновения скорость центра масс системы двух частиц не изменяется, частицы не проскальзывают и не перекатываются одна по другой.

Сдвиговая диффузия есть следствие того, что в жидкости происходят столкновения частиц, движущихся вдоль разных линий тока с разными скоростями. В отсутствие сдвигового потока сдвиговая диффузия отсутствует. Столкновением будем называть взаимодействие двух частиц от момента образования до момента распада контакта. За время столкновения частицы перемещаются в направлении, перпендикулярном скорости, за счет поворота вокруг центра масс системы (точки контакта) (рис. 2). Хотя движение частиц в ходе столкновения детерминировано, при усреднении смещения частиц за время столкновения по большому количеству случайных начальных расположений частиц в потоке смещения частиц можно описывать диффузионной моделью⁹.



рис. 2 Частицы, движущиеся по близким линиям тока в сдвиговом потоке вязкой жидкости, до столкновения, в момент столкновения, в момент распада контакта и после столкновения

За счет сдвиговой диффузии частицы меняют свое положение в потоке жидкости с частотой столкновений $v = 1/\tau$, где τ — время между столкновениями. Модифицирована оценка частоты столкновений ⁵ для

⁸ Breedveld V., Van Den Ende D., Bosscher M. et al. Measurement of the full shear-induced self-diffusion tensor of noncolloidal suspensions // The Journal of Chemical Physics, 2002. — Vol. 116. № 23. — P. 10529.

⁹ Breedveld V. Shear-Induced Self-Diffusion in Concentrated Suspensions // Thesis, University of Twente, Enschede, 2000.

сферической частицы, находящейся на расстоянии *r* от оси сосуда, в сдвиговом потоке

$$v = 4a^2\pi c(r)\frac{\partial v}{\partial r},$$

где c(r) — концентрация тромбоцитов.

Рассмотрим столкновение двух недеформируемых сферичсских частиц раднуса *a*, движущихся в сдвиговом потоке вязкой жидкости по близким лишиям тока со скоростями **u** и **v**, **u** > **v** (рис. 3). При рассмотрении процесса столкновения введем местную систему координат, в которой ось *x* параллельна местной скорости потока. В этой системе координат координаты центров частиц $A(x_A, y_A, z_A)$ и $B(x_B, y_B, z_B)$. В момент столкновения их относительное расположение однозначно задается величинами $p = z_A - z_B$ и $q = x_B - x_A$ (AB = 2a). Частицы поворачиваются вокруг центра масс системы *O*, который находится в точке контакта и движется со скоростью (u + v)/2. Следовательно, точки *A*, *B* и *O* в течение всего времени поворота находятся на одной линии. Распад контакта происходит, когда координаты *x* центров частиц будут одинаковы. Задача сводится к повороту жесткого стержня *AB*, закрепленного в точке *O*, AO = OB = a. Перейдем в систему отсчета, связанную с центром масс *O* (рис. 3). Тогда смещения центров частиц *A* и *B* вдоль осей *x*, *y* и *z* за время контакта



рис. 3 Сферические частицы в сдвиговом потоке в момент столкновения в системс координат, связанной с центром масс пары частиц

Усредним значения смещений по возможным начальным расположениям частиц. Очевидно, что значение *p* находится в пределах от 0 до $p_{max} = 2a$, a q — от 0 до $q_{max} = \sqrt{4a^2 - p^2}$. Среднеквадратичные значения смещений центров частиц вдоль осей по q и p

$$\left\langle \Delta x \right\rangle = \frac{\sqrt{2}}{3} a \approx 0,47a, \left\langle \Delta y \right\rangle = a \sqrt{K - \frac{1}{2}} \approx 0,64a, \left\langle \Delta z \right\rangle = a \sqrt{K - \frac{\pi}{4} + \frac{1}{3}} \approx 0,68a,$$

где K ≈ 0,92 — число Каталана.

Учтем, что в цилиндрической системе координат $\langle \Delta r \rangle^2 = \langle \Delta y \rangle^2 + \langle \Delta z \rangle^2$. Подстановкой значений $\langle \Delta x \rangle$ и $\langle \Delta r \rangle$ в (2) получим компоненты матрицы диффузии. В локальной системе координат, связанной с вектором скорости, $D_{\parallel \perp} = D_{rs} = D_{sr}$, $D_{\parallel} = D_{ss}$, $D_{\perp} = D_{rr}$ и матрица диффузии

$$\mathbf{D} = \begin{pmatrix} D_{\parallel} & D_{\parallel \perp} \\ D_{\perp \parallel} & D_{\perp} \end{pmatrix} = \frac{va^2}{2} \begin{pmatrix} \frac{2}{9} & \frac{1}{3}\sqrt{4K - \frac{\pi}{2} - \frac{1}{3}} \\ \frac{1}{3}\sqrt{4K - \frac{\pi}{2} - \frac{1}{3}} & 2K - \frac{\pi}{4} - \frac{1}{6} \end{pmatrix} \approx \frac{va^2}{2} \begin{pmatrix} 0, 22 & 0, 44 \\ 0, 44 & 0, 87 \end{pmatrix}.$$

В модели ⁵ тромбоциты разделяются на полные и пустые, пассивные и активные. При переходе в активное состояние тромбоцитом поглощается активатор, а при переходе из полного в пустое — выбрасывается в кровь. Введем обозначения: w — концентрация активатора, c_p , c_f , c — концентрации пассивных, полных и всех активных тромбоцитов соответственно, k_1 , k_2 , k_w — константы скоростей мономолекулярных реакций.

Переход пассивных тромбоцитов в активные при взаимодействии с активатором описывается функцией

$$f(c,w) = \frac{k \cdot w^m \cdot c}{w^m + w_0^m},$$

где k, w_0, m — некоторые константы⁵.

Рассмотрим уравнения для изменения концентраций активатора и разных видов тромбоцитов

$$\frac{\partial w}{\partial t} = -k_{w}w + k_{1}c_{f} - (\mathbf{V}, \nabla w) + D_{w}\operatorname{div}(\nabla w), \qquad (3)$$

$$\frac{\partial c_p}{\partial t} = -f(c_p, w) - (\nabla, \nabla c_p) + \operatorname{div}(\mathbf{D}\nabla c_p), \qquad (4)$$

$$\frac{\partial c_f}{\partial t} = f(c_p, w) - k_2 c_f - (\mathbf{V}, \nabla c_f) + \operatorname{div}(\mathbf{D} \nabla c_f), \qquad (5)$$

$$\frac{\partial c}{\partial t} = f(c_p, w) - (\mathbf{V}, \nabla c) + \operatorname{div}(\mathbf{D}\nabla c), \tag{6}$$

где V — скорость жидкости, которая находится с помощью численного решения уравнений Навье—Стокса в сложной области, D_w — коэффициент диффузии активатора.

На оси течения ставятся условия симметрии. Во входном сечении сосуда заданы значения концентраций тромбоцитов, зависящие от времени. На выходном сечении сосуда заданы свободные (неотражающие) граничные условия. На неповрежденной стенке сосуда все нормальные потоки равны нулю. Обозначим $W_{oox} = -D\nabla c + Vc$ полный поток активных тромбоцитов. Вблизи стенки диффузионный поток доминирует над конвективным. Учтем, что на стенке и на поврежденном участке сосуда V = 0. На поврежденном участке стенки проекция потока активных тромбоцитов на внешнюю единичную нормаль **в** к стенке сосуда

$$(\mathbf{W}_{arm},\mathbf{n}) = (c, \operatorname{div} \mathbf{Dn}).$$

Общий алгоритм решения уравнений модели:

- расчет поля скоростей в области, соответствующей сосуду выбранного профиля и сформировавшемуся на текущий момент тромбу, с помощью решения уравнений Навье—Стокса в сложной области;
- расчет распределения концентрации. Используется расщепление по физическим процессам:
 - 2.1. реакционная часть рассчитывается методом Гира,
 - 2.2. диффузионная часть,
- если на стенку или тромб налип достаточный объем тромбоцитов (половина объема пристеночной ячейки), то перестроение расчетной области и разностной сетки и далее пункт 1, если недостаточный объем — пункт 2.

Задача рассматривается в цилиндрической системе координат в силу осевой симметрии сосуда. Методы построения расчетной сетки описаны в ¹⁰. Для решения уравнений модели модифицирован программный комплекс, описанный в ⁵.

Далее опишем построение разностной схемы для расчета диффузионной части. Уравнения для концентрации в потоковой форме

¹⁰ Гаранжа В.А. Барьерный метод построения квазиизометричных сеток // Журнал вычислительной математической физики, 2000. — Т. 40, № 11. — С. 1685–1705.

$$\frac{\partial u}{\partial t} = -\mathrm{div}\mathbf{W},\tag{7}$$

$$\mathbf{W} = -\mathbf{D}\nabla u + \mathbf{V}u, \qquad (8)$$

где и соответствует одна из концентраций — w, cp, cf или c.

Уравнение (8) доставляет минимум функционалу

$$F(\mathbf{W}) = \int_{V} \frac{(\mathbf{W}, \mathbf{W})}{2} + (\mathbf{D}\nabla u, \mathbf{W}) - u(\mathbf{V}, \mathbf{W}) dV, \qquad (9)$$

а (7) играет роль условия связи. Рассмотрим дискретный аналог функционала $F(\mathbf{W}) - F_h(\mathbf{W})$ как сумму интегралов по всем ячейкам разностной сетки. Выражения для разностного аналога $\int_{V} 0.5(\mathbf{W},\mathbf{W}) - u(\mathbf{V},\mathbf{W})dV$ аналогичны приведенным в ⁵. С помощью аналога формулы интегрирования по частям преобразуем интеграл

$$\int_{V} (\mathbf{D}\nabla u, \mathbf{W}) dV = \int_{S} u \mathbf{D}^* \mathbf{W} d\mathbf{S} + (*),$$

где (*) соответствует интегралам по граничным ячейкам расчетной области. Аппроксимируем интеграл по поверхности

$$\int_{S} \hat{u} \mathbf{W} \mathbf{D} d\mathbf{S} = \sum_{ij} \hat{u}_{ij} (\mathbf{W}, \mathbf{D} d\mathbf{S})_{i+i/2, j+i/2},$$

где \hat{u}_{ij} — значение концентрации на текущем шаге по времени⁵. Скалярное произведение (**W**,**D***d***S**)_{*i*+1/2,*i*+1/2} представим суммой четырех произведений, определенных в центрах граней яческ, с весом 0,25. Например,

$$(\mathbf{W}, \mathbf{D}d\mathbf{S})_{i,j+1/2} = \mathbf{W}_{i,j+1/2} \mathbf{D}^{i,j+1/2} d\mathbf{S}_{i,j+1/2},$$

где $W_{i,j+1/2}$, $D_{i,j+1/2}$ аппроксимированы в центре грани ячейки, а вектор $dS_{i,j+1/2}$ имеет длину, равную площади грани ячейки, и направление внешней нормали к этой грани. Значения $(W,DdS)_{i+1/2,j}$, $(W,DdS)_{i+1,j+1/2}$ и $(W,DdS)_{i+1/2,j+1}$ получаются аналогично.

После подстановки разностных аналогов слагаемых в выражение дискретного аналога функционала (9), из условий минимума функционала $F_k(\mathbf{W})'_{\mathbf{F}_{0,j}} = 0$ и $F_k(\mathbf{W})'_{\mathbf{F}_{0,j}} = 0$ получим систему алгебраических уравнений для потоков $W_{\xi_{i,j}}$ и $W_{\eta,i,j}$, которая решается с помощью метода расщепления по направлениям.

Проведено моделирование упрощенной постановки задачи — в случае, когда все тромбоциты активированы (например, при заболеваниях почек) и форменные элементы представлены только тромбоцитами. Тогда система (3-6) сводится к одному уравнению (6). Для численного решения системы использованы значения параметров $k_{w} = 2$, $k_{1} = 15$, $k_{2} = 0,5$, k = 20, m = 2. Рассматриваемый участок прямого осесимметричного сосуда имеет длину 0,4 мм, диамстр сосуда 2R = 0,1 мм. Радиус сферических частиц, моделирующих тромбоциты, — 1 мкм. Характерный размер принят равным ралусу сосуда R. Далее на графиках длины приведены в безразмерном виде. Расчеты проводились на сетке 240×30 ячеек. Начальное значение концентрации тромбоцитов — 100. В начальный момент на входном сечении сосуда — течение Пуазейля.

Рассмотрим образование тромба в прямолинейном сосуде радиуса *R* длины 8*R*. В начальный момент времени активирован участок стенки *R* < *x* < 2*R*.

На рис. 4 приведена форма тромба в момент времени t = 3,616 при различных значениях числа Рейнольдса. Нижний по течению край тромба утолщается тем больше, чем значение Re меньше, а верхний — наоборот — тем больше, чем значение Re больше.



рис. 4 Форма тромба в момент времени *t* = 3,616. Re ≈ 1, 10, 80, 100. Фрагмент расчетной области. Активный участок стенки выделен жирной линией

На рис. 5 показан рост тромба при t=0.5,1,...4 при значении Re ≈ 80 . Заметно, что тромб толще по краям, чем в середине. Сначала быстрее утолщается край тромба, расположенный ниже по течению, затем расположенный выше. Различимы две области возвратного течения — за обоими утолщениями тромба по краям. Тромб около стенки сосуда растет и



рис. 5 Форма тромба при значении Re ≈ 80 в моменты времени t = 0.5, 1,...4 и поле скоростей при t = 4. Активный участок стенки R < x < 2R выделен жирной линией

Уменьшим длину участка стенки, активированного начальный момент времени, R < x < 1.5R. На рис. 6 показан рост тромба в течение интервала времени 4. В случае активированного участка стенки длиной 0.5R выражено утолщение тромба только с одного края — ниже по течению.



рис. 6 Форма тромба при значении Re ≈ 1 в моменты времени t = 0.5,1,...4 и поле скоростей при t ≈ 4. Активный участок стенки R < x < 1.5R выделен жирной линией

По 5 и 6 можно сделать вывод, что форма тромба зависит от длины активированного участка стенки сосуда.

Нередко тромбы образуются на стенозированных участках сосудов или в аневризмах. На рис. 7, 8 приведены результаты расчетов формирования тромба в сосуде с аневризмой характерного размера 0.2*R*. Активированный участок аневризмы имеет координаты 0.75R < x < 1.25R. Чем меньше значение Re, тем больше максимальная толщина тромба (рис. 8).



рис. 7 Форма тромба в сосуде с аневризмой характерного размера 0.2R, в моменты времени t = 0.5, 1, ...3 и поле скоростей при t = 3. Re ≈ 10 . Активный участок стенки выделен жирной линией



рис. 8 Форма тромба в момент времени t = 3. Re ≈ 1,10,100. Активный участок стенки выделен жирной линией

Показано, что на форму тромба влияет значение числа Рейнольдса, размер поврежденного участка и форма стенки сосуда (расположение поврежденного участка в цилиндрическом, в стенозированном сосуде или в аневризме). В случае активной области длиной около радиуса сосуда, расположенной в цилиндрическом сосуде, обнаружен эффект утолщения тромба по краям.

В заключении приведены основные результаты диссертации.

В приложении к диссертации приведены разностные формулы для вычисления проекций потока тромбоцитов.

Основные результаты диссертации

- Развит метод оценки скорости автоволны на основе численного решения системы по пространственному распределению компонент. Полученное с его помощью значение скорости автоволны совпадает со значением, полученным при численном моделировании автоволны.
- Показано, что на скорость автоволны свертывания крови наибольшее влияние оказывают реакции ингибирования антитромбина AT-III, и реакций активации тромбина, протромбина и фактора IIа-М. Получена оценка зависимости скорости автоволны свертывания от коэффициентов диффузии протромбина, AT-III, тромбина, и тромбина, связаяного с α₂макроглобулином.
- Оценена матрица сдвиговой диффузии тромбоцитов в сдвиговом потоке жидкости с учетом переноса тромбоцитов не только в направлении, перпендикулярном локальной скорости потока, но и в тангенциальном.
- Модифицирован и программно реализован численный метод расчета уравнений модели переноса тромбоцитов в потоке вязкой жидкости с учетом заполненной матрицы сдвиговой диффузии тромбоцитов.
- 5. На основе численных расчетов показано, что форма тромбоцитарного тромба, образующегося в потоке вязкой жидкости, зависит от значения числа Рейнольдса и размера поврежденного участка стенки сосуда.

Благодарности

Автор работы выражает искреннюю благодарность своему научному руководителю Алексею Ивановичу Лобанову за неоценимую помощь в подготовке работы. Автор благодарит Ф.И. Атауллаханова, М.А. Пантелесва, А.А. Токарева, сотрудников лаборатории физической биохимии системы крови ГНЦ МЗ РФ за полезные замечания и обсуждение результатов.

Список работ, опубликованных по теме диссертации

Статьи в рецензируемых журналах:

1. Погорелова Е.А., Лобанов А.И. Высокопроизводительные вычисления в

моделировании крови // Компьютерные исследования и моделирование, 2012. — Т. 4, №4 — С. 917-941.

2. <u>Погорелова Е.А.</u> Математическая модель сдвиговых течений в вене при наличии облитерирующего тромба // Компьютерные исследования и моделирование, 2010. — Т. 2, № 2. — С. 169–182.

Публикации в трудах конференций:

- <u>Погорелова Е.А.</u> Математическая модель тромбоэмболии. Постановка и исследование задачи в акустическом приближении // Труды 51-й научной конференции МФТИ "Современные проблемы фундаментальных и прикладных наук": Часть III. Аэрофизика и космические исследования, 2008. — Т. 2. — С. 64-66.
- <u>Погорелова Е.А.</u> Моделирование колебаний флотирующего тромба вблизи венозной бифуркации // Труды 52-й научной конференции МФТИ "Современные проблемы фундаментальных и прикладных наук": Часть III. Аэрофизика и космические исследования, 2009. — Т. 2. — С. 126–129.
- <u>Погорелова Е.А.</u> Высокопроизводительные вычисления в моделировании крови // Труды 55-й научной конференции МФТИ. Управление и прикладная математика, 2012. — Т. 2. — С. 87-89.

Публикации в сборниках тезисов конференций:

- Лобанов А. И., <u>Погорелова Е. А.</u> Математическая модель тромбоэмболии. Постановка и исследование задачи в акустическом приближении // Сб. тезисов докладов XXXII Дальневосточной школы-семинара им. академика E.B. Золотова, 2008. — С 214-215.
- <u>Погорелова Е.А.</u> Лобанов А.И. Оценка скорости автоволны в модели свертывания крови // Материалы международной междисциплинарной научной конференции с элементами научной школы для молодежи «Седьмые Курдюмовские чтения: синергетика в естественных науках», 2011. — С. 255-256.
- <u>Погорелова Е.А.</u> Лобанов А.И. Оценка влияния реакций активации и ингибирования факторов свертывания крови на скорость автоволны в модельной задаче // Крымская осенняя математическая школа. Двадцать вторая ежегодная международная конферсиция. Сборник тезисов, 2011. — С. 43.

Погорелова Елена Анатольевна

МАТЕМАТИЧЕСКИЕ МОДЕЛИ ФОРМИРОВАНИЯ ТРОМБОВ В ЛАБОРАТОРНЫХ УСТАНОВКАХ И ИСКУССТВЕННЫХ СИСТЕМАХ

Автореферат

Подписано в печать: 21.11.2013

Заказ № 9197 Тираж - 100 экз. Печать трафаретная. Объем: 1 усл.п.л. Типография «11-й ФОРМАТ» ИНН 7726330900 115230, Москва, Варшавское ш., 36 (499) 788-78-56 www.autoreferat.ru