

УДК 51-76+577.359

ПОТЕРЯ УСТОЙЧИВОСТИ ЖИДКОГО СОСТОЯНИЯ КРОВИ И ОЦЕНКА РИСКА ГИДРОДИНАМИЧЕСКОЙ АКТИВАЦИИ ТРОМБООБРАЗОВАНИЯ

Д. М. Пушин^{1,2*}, Т. Ю. Салихова^{1,2}, Л. С. Бирюкова¹, Г. Т. Гурия^{1,2}

¹ Национальный медицинский исследовательский центр гематологии, г. Москва;

² Московский физико-технический институт, г. Долгопрудный, Россия

Потеря устойчивости жидкого состояния крови влечёт за собой смену её агрегатного состояния, проявляющуюся в процессах тромбообразования. Методы математического моделирования процессов внутрисосудистого тромбообразования активно изучаются в рамках современной биофизики. Определение гидродинамических условий активации тромбоцитов в кровотоке открыло возможность оценивать риски тромбообразования в ряде клинически важных ситуаций. В данной работе предложен подход для определения рисков гидродинамической активации тромбообразования в сосудах, изоморфных по своей геометрии имеющимся в организме (в аорте), а также в аппаратах вспомогательного кровообращения. Найдены перспективные пути снижения рисков активации тромбообразования в интенсивных потоках крови. Данный метод позволит врачам планировать персонализированную стратегию антитромботической терапии с учётом индивидуальных рисков гидродинамической активации тромбоцитов.

ВВЕДЕНИЕ

Методы нелинейной динамики активно используются для выявления условий дестабилизации жизненно важных систем регуляции организма человека [1, 2]. Одной из таких систем является система свёртывания крови, нарушение работы которой приводит к развитию серьёзных тромботических осложнений. Анализ устойчивости жидкого состояния крови показывает, что условия запуска внутрисосудистого свёртывания крови существенно зависят от характера её течения [3, 4].

В слабоинтенсивных течениях (в венах, артериолах и капиллярах) запуск свёртывания крови, как правило происходит путём повреждения сосудистой стенки. В интенсивных течениях (в крупных артериях) возможна активация внутрисосудистого свёртывания самим потоком без нарушения целостности сосуда [5, 6]. Активация тромбообразования в крупных артериях представляет большой клинический интерес в связи с опасностью осложнений, к которым она способна приводить (инфаркты, инсульты). Несмотря на значительный прогресс в области изучения условий активации тромбообразования в интенсивных потоках крови, непосредственное применение научных результатов к анализу клинических рисков не может быть корректно осуществлено без учёта особенностей гемодинамики в тромбогенно опасной части системы кровообращения.

Особенности течения крови в крупном сосуде существенно зависят от его геометрических характеристик, таких как диаметр, кривизна, наличие или отсутствие патологий сосудистых стенок. До появления методов эффективной визуализации анатомических структур можно было только умозрительно рассуждать о влиянии гидродинамических воздействий на процессы внутрисосудистого тромбообразования [7, 8].

Однако в связи с развитием в XX веке методов радиоконтрастной ангиографии, а также оптической, акустической и магнитно-резонансной спектроскопии появилась возможность проводить детальную визуализацию биологических структур [9–11]. Это дало возможность врачам судить об

* pushin@phystech.edu

анатомических особенностях сосудов. Появление динамических методов, позволяющих фиксировать изменения во времени процессов в органах и тканях, в частности, позволило детектировать состояние гемодинамики в организме конкретных пациентов в реальном времени [12–14].

Расширение перечня инструментальных средств мониторинга гемодинамики крови с одной стороны и развитие методов математического моделирования процессов активации свёртывания крови с другой стороны открыли принципиальную возможность проводить оценки рисков внутрисосудистого тромбообразования, учитывающие реалистичные характеристики течения в потенциально тромбогенных сосудах. В данной работе указанные методики использованы для определения рисков гидродинамической активации в сосудах, изоморфных по своей геометрии имеющимся в организме, а также в аппаратах вспомогательного кровообращения, используемых для поддержания гемодинамики. Полученные результаты позволят врачам планировать стратегию антитромботической терапии с учётом рисков гидродинамической активации тромбоцитов.

1. СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О СДВИГОВОЙ АКТИВАЦИИ ТРОМБООБРАЗОВАНИЯ

1.1. Напряжение сдвига и методы его расчёта

Для описания гемодинамики в организме человека широко используются методы вычислительной гидродинамики (Computational Fluid Dynamics, CFD) [15, 16]. Современные методы CFD позволяют находить пространственно-временные распределения биомеханических характеристик, в частности напряжения сдвига [17]. Расчёт распределения напряжения сдвига рутинным образом проводится для крупных сосудов человека, чьи анатомические особенности восстанавливаются путём обработки изображений, полученных методами лучевой диагностики (компьютерной и магнитно-резонансной томографии и ультразвукового исследования) [18, 19].

В крупных сосудах кровь может считаться ньютоновской жидкостью, т. е. жидкостью с не зависящей от скорости сдвига вязкостью [20]. В биомеханике под напряжением сдвига чаще всего имеется в виду пристеночное напряжение сдвига (wall shear stress) [20–22]. В пределах физиологической нормы напряжение сдвига, вообще говоря, неодинаково в разных отделах сердечно-сосудистой системы [23]. Так, в нестенозированных артериях с диаметром более 2 мм напряжение сдвига меняется в пределах от 10 до 30 дин/см² (этому соответствует скорость сдвига $250 \text{ с}^{-1} < \dot{\gamma} < 750 \text{ с}^{-1}$). В ряде более мелких артерий напряжение сдвига в норме достигает 60 дин/см² ($\dot{\gamma} = 1500 \text{ с}^{-1}$) [24, 25]. В патологических условиях, например при развитии атеросклеротического поражения крупных сосудов, напряжение сдвига может превышать 1000 дин/см² [26]. Ряд авторов указывает, что динамические изменения напряжения сдвига могут служить фактором, регулирующим сосудистый тонус, вызывая изменение диаметра сосудов [27].

Напряжение сдвига считается ключевой механической характеристикой течения, влияющей на гидродинамическую активацию тромбообразования [28, 29]. Высокие напряжения сдвига способны запускать процесс тромбообразования за счёт прямого механического повреждения тромбоцитов, сопровождающегося их активацией в кровотоке, а также травмирования эндотелиальных клеток, выстилающих внутреннюю поверхность сосуда [30, 31]. В последнем случае тромбоциты за счёт специальных рецепторов на своей поверхности прикрепляются к месту повреждения, что провоцирует их последующую активацию.

Простейшая оценка напряжения сдвига в сосуде основывается на предположении о параболическом профиле скорости: $\tau = 32\eta Q/(\pi d^3)$, где η — вязкость крови, Q — объёмный поток, а d — диаметр сосуда. Данный способ принято использовать при интерпретации данных доплеровского ультразвукового исследования [32].

В настоящее время активно развивается другой метод нахождения напряжения сдвига в крупных сосудах человека, основанный на 4-мерной обработке данных магнитно-резонансной томографии (4D Flow MPT) [33]. Этот метод позволяет реконструировать распределение скорости/напряжения сдвига в рамках сердечного цикла во всей исследуемой области сосудистого русла с высоким пространственным и временным разрешением [34, 35].

1.2. Влияние напряжения сдвига на активацию системы гемостаза

Сравнение методов CFD и 4D Flow MPT показывает, что в обоих подходах при оценке напряжения сдвига явно или неявно используются представления о реологических свойствах крови [17, 36, 37]. Однако кровь по своей природе не может быть отнесена к числу жидкостей с какой-то определённой реологией. При изменении кровью своего агрегатного состояния характер связи между тензором напряжений и тензором скоростей деформации не может задаваться алгебраически [4].

Дело в том, что кровь в пределах физиологической нормы является метастабильной субстанцией, способной при определённых внешних химических и гидродинамических воздействиях испытывать переход со сменой агрегатного состояния [3, 38]. В течение последней четверти века предпринимались попытки построения физико-математических моделей, позволяющих изучать свёртывание крови в условиях малоинтенсивной гемодинамики (при числе Рейнольдса $Re \ll 1$) [39–41].

В рамках таких подходов, наряду с гидродинамическими характеристиками (полями скоростей, давлений), принимались во внимание биохимические факторы свёртывания крови, а в определённых случаях и форменные элементы крови (тромбоциты, эритроциты), участвующие в процессах тромбообразования [42–46]. В частности, было показано, как активация системы свёртывания крови способна провоцировать тромбообразование в застойных зонах дистальнее стенозированного участка.

В отсутствие повреждения стенки активации плазменного звена свёртывания крови не происходит. Кровь остаётся в жидком состоянии. При наличии повреждения величина порога активации свёртывания крови уменьшается с замедлением кровотока [40]. Вследствие этого риск тромбообразования возрастает. В таких ситуациях тромбообразование может запускаться при падении давления в сосуде ниже критического уровня. В дальнейшем вывод о влиянии замедления кровотока на снижение величины порога активации свёртывания крови был подтверждён экспериментально [47]. Полученный результат касается активации свёртывания в сосудах малого калибра, в частности в венах.

Известно, что не только резкое падение давления, но и скачки артериального давления могут в ряде случаев провоцировать активацию внутрисосудистого свёртывания крови [48, 49]. В частности, повышение артериального давления (и, как следствие, тангенциальных напряжений сдвига в кровотоке) приводит к увеличению проницаемости сосудистых стенок для первичных прокоагулянтов [4]. При этом активация плазменного гемостаза происходит за счёт нарушения целостности эндотелиального слоя сосудистых стенок в интервале скоростей сдвига $250 \text{ с}^{-1} < \dot{\gamma} < 1000 \text{ с}^{-1}$ ($10 \text{ дин/см}^2 < \tau < 40 \text{ дин/см}^2$) [4]. Стоит заметить, что в этом интервале скоростей сдвига гидродинамическая активация тромбоцитов не имеет места.

В ряде ситуаций напряжения сдвига могут превышать указанный выше интервал значений. При напряжениях сдвига выше 200 дин/см^2 ($\dot{\gamma} > 5400 \text{ с}^{-1}$) может быть спровоцирована активация тромбоцитов с их последующим участием в формировании тромбов в сосудах [5, 50, 51]. Стоит заметить, что в пределах физиологической нормы активация тромбоцитов в крупных артериях практически отсутствует [28, 29]. Условия для гидродинамической активации тромбоцитов

могут складываться при ряде патологий сосудистого русла (аневризмы, мальформации, атеросклеротические бляшки).

Представления о существовании пороговой величины напряжения сдвига (скорости сдвига) сформировались в результате проведения экспериментов *in vitro*. В системах *in vitro* для исследования сдвиговой активации и агрегации тромбоцитов используются вискозиметры типа «конус–плита». Устройства данного типа позволяют создавать области течения с однородными по величине сдвиговыми напряжениями [28]. В экспериментах используют кровь или обогащённую тромбоцитами плазму, подвергая её воздействию повышенных сдвиговых напряжений ($\tau > 50$ дин/см²) в течение нескольких минут [31]. Результатом экспериментов, как правило, является зависимость уровня активации тромбоцитов от напряжения сдвига.

В организме человека кровь циркулирует в сердечно-сосудистой системе, в различных частях которой, вообще говоря, напряжения сдвига неодинаковые. Вследствие этого активация тромбоцитов прежде всего инициируется в тех сосудах, в которых напряжение сдвига превышает критический уровень (τ_c): $\tau > \tau_c$. При этом сама величина критического напряжения сдвига τ_c , несмотря на многочисленные эксперименты, остаётся дискуссионной. По данным ряда исследований *in vitro*, её значение находится в диапазоне от 40 до 400 дин/см² [52–55].

Вопрос о том, от каких биофизических и биохимических факторов может зависеть величина τ_c , активно обсуждается в литературе [5, 56–58]. В ряде работ указывается, что в сдвиговой активации тромбоцитов ключевую роль играют макромолекулы фактора фон Виллебранда (von Willebrand Factor, VWF) [59, 60]. Эти молекулы представляют собой макромолекулярные комплексы, в норме состоящие из 2–80 субъединиц [61, 62]. Каждая субъединица, выступающая в роли мономера, имеет доменную структуру. Один из доменов — A1 — способен связываться с рецепторами GPIIb, расположенными на поверхности тромбоцитов. При мультивалентном связывании молекул VWF с GPIIb-комплексами на отдельном тромбоците может инициироваться его активация, ведущая к последующей агрегации [63, 64].

Гидродинамические условия регулируют связывание VWF с тромбоцитами за счёт изменения конформации мультимеров VWF в сдвиговых течениях [65]. При низких напряжениях сдвига в кровотоке мультимеры VWF имеют компактную глобулярную конформацию, в которой лишь малое число A1-доменов доступно для связывания с тромбоцитами [60, 66–68]. При увеличении напряжения сдвига выше критической величины молекулы VWF разворачиваются, увеличивая количество экспонированных на поверхности доменов A1 [61, 69, 70]. Было показано, что активация тромбоцитов посредством VWF происходит только при закритических напряжениях сдвига [31, 52, 53, 71], причём длина молекул VWF коррелирует с уровнем активации и агрегации тромбоцитов [72–74]. Это дало основания предположить, что величина τ_c зависит от размера молекул VWF [56, 75].

Данная гипотеза была проанализирована в недавней работе [5]. Её авторами была построена бифуркационная диаграмма состояний, показывающая зависимость степени размотки молекул VWF на поверхности тромбоцитов от напряжения сдвига (см. рис. 1). Из диаграммы следует существование двух бифуркационных значений напряжения сдвига. При превышении напряжением сдвига меньшего из них (τ_*) начинается размотка молекул VWF, а при превышении второго (τ_c) молекула переходит в полностью размотанное устойчивое состояние.

Авторами было получено условие активации тромбоцитов в форме:

$$\tau > \tau_{cr}, \quad (1)$$

где τ — напряжение сдвига, действующее на молекулы VWF на поверхности тромбоцита, а τ_{cr} — критическое напряжение сдвига, зависящее от степени мультимерности n молекул VWF следу-

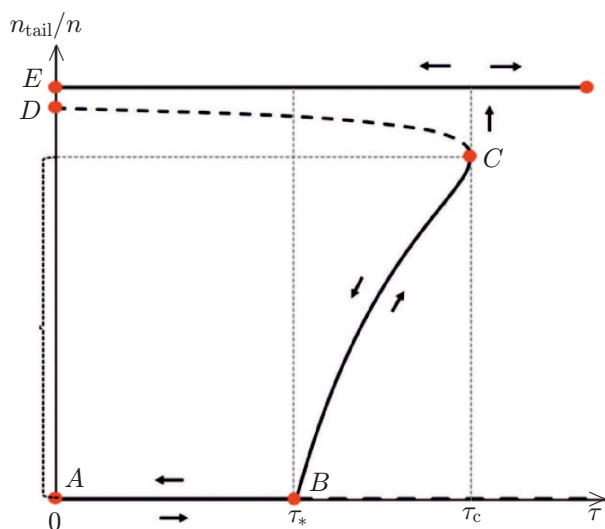


Рис. 1. Бифуркационная диаграмма конформационной стабильности молекул VWF при различных напряжениях сдвига. Сплошные жирные линии отображают ветви, соответствующие устойчивым стационарным состояниям, штриховые — неустойчивым стационарным состояниям; τ_* — бифуркационное значение напряжения сдвига, τ_c — напряжение сдвига, при котором молекула VWF должна быть полностью размотана. Степень размотки VWF на поверхности тромбоцита определялась как отношение числа мономерных субъединиц n_{tail} в размотанной части молекулы VWF к полному числу n таких субъединиц в ней. Точка A соответствует глобулярному состоянию, E — полностью размотанному состоянию, фигурная скобка — области частично размотанных состояний. Адаптировано из [5]

использованием крутильных вискозиметров), а также вблизи стенок сосудов или имплантируемых устройств.

Механизм активации тромбоцитов в нестационарных импульсных течениях был рассмотрен в недавней работе [76]. В ней был развит подход к исследованию критических условий гидродинамической активации тромбоцитов, основанный на представлениях о роли кумулятивного напряжения сдвига.

2. МЕТОДЫ ОЦЕНКИ РИСКОВ ГИДРОДИНАМИЧЕСКОЙ АКТИВАЦИИ ВНУТРИСОСУДИСТОГО ТРОМБООБРАЗОВАНИЯ

В условиях физиологической нормы уровень гидродинамической активации тромбоцитов представляется незначительным [59]. В крупных сосудах с патологиями или в устройствах для поддержания кровообращения могут формироваться области повышенных напряжений сдвига. Попадание тромбоцитов в эти области даже на короткое время способно приводить к их активации [76].

ющим образом:

$$\tau_{cr} = 3 \cdot (3/2)^{4/3} \tau_c \frac{(n - n_a)^{1/3} - (2/3)^{1/3}}{n - n_a}. \quad (2)$$

Здесь n_a — минимальная длина «хвоста» молекулы VWF, необходимая для активации тромбоцита.

Анализ условий (1) и (2) показывает, что активация тромбоцитов может иметь место в сдвиговых течениях достаточной интенсивности. Критическое напряжение сдвига τ_{cr} может регулироваться за счёт изменения степени мультимерности VWF.

Реальное напряжение сдвига в кровотоке τ определяется величиной сердечного выброса, артериальным давлением, степенью стенозирования и другими гемодинамическими характеристиками сосуда. Таким образом, выражения (1) и (2) показывают, что рисками внутрисосудистого тромбообразования можно управлять как за счёт коррекции показателей системной гемодинамики (например, путём изменения артериального давления, использования статинов и так далее), так и с помощью управления распределением молекул VWF по степеням их мультимерности (за счёт металлопротеиназы ADAMTS-13).

Отметим, что приведённые выше результаты были получены в приближении квазистатического изменения напряжения сдвига. Такое приближение корректно применительно к ситуациям *in vitro* (например, в экспериментах с использо-

В основе подхода к оценке рисков гидродинамической активации тромбоцитов, использованного в данной работе, лежали результаты статьи [5]. Полагалось, что активация тромбоцитов происходит пороговым образом, при превышении напряжением сдвига критической величины (см. формулы (1) и (2)).

Расчёт напряжения сдвига τ , входящего в неравенство (1), проводился следующим образом. На первом этапе определялись поля скорости $\mathbf{V}(x, y, z, t)$ и давления $p(x, y, z, t)$ путём численного решения уравнений Навье—Стокса в форме

$$\frac{\partial \mathbf{V}}{\partial t} + (\mathbf{V}, \nabla) \mathbf{V} = -\frac{1}{\rho} \nabla p + \nu \Delta \mathbf{V}, \quad (3)$$

$$(\nabla, \mathbf{V}) = 0, \quad (4)$$

где t — время, x, y, z — декартовы координаты, ∇ — оператор Гамильтона, ρ — плотность, ν — кинематическая вязкость крови, Δ — оператор Лапласа. В качестве граничного условия на входном сечении задавался профиль скорости Пуазейля, а на выходном сечении ставилось условие равенства нулю давления. На стенках полагалось выполненным условие непроницаемости и отсутствия проскальзывания [77].

Далее по найденному полю скорости вычислялась скорость сдвига $\dot{\gamma}$ [78]:

$$\dot{\gamma} = \sqrt{2} \sqrt{\left(\frac{\partial V_x}{\partial x}\right)^2 + \left(\frac{\partial V_y}{\partial y}\right)^2 + \left(\frac{\partial V_z}{\partial z}\right)^2 + \frac{1}{2} \left(\frac{\partial V_x}{\partial y} + \frac{\partial V_y}{\partial x}\right)^2 + \frac{1}{2} \left(\frac{\partial V_x}{\partial z} + \frac{\partial V_z}{\partial x}\right)^2 + \frac{1}{2} \left(\frac{\partial V_y}{\partial z} + \frac{\partial V_z}{\partial y}\right)^2}. \quad (5)$$

Здесь V_x, V_y, V_z — компоненты вектора скорости. При этом абсолютная величина напряжения сдвига τ задавалась выражением

$$\tau = \eta \dot{\gamma}, \quad (6)$$

где η — динамическая вязкость крови. Распределения концентраций неактивированных и активированных тромбоцитов в кровотоке при их взаимодействии с молекулами VWF с заданной степенью мультимерности n находились путём решения системы уравнений

$$\frac{\partial P}{\partial t} + (\mathbf{V}, \nabla) P = -kP\theta(\tau - \tau_{cr}), \quad (7)$$

$$\frac{\partial P_a}{\partial t} + (\mathbf{V}, \nabla) P_a = kP\theta(\tau - \tau_{cr}), \quad (8)$$

где P — концентрация неактивированных тромбоцитов, P_a — концентрация активированных тромбоцитов, k — константа скорости реакции перехода тромбоцитов из неактивированного в активированное состояние, $\theta(\tau - \tau_{cr})$ — функция Хевисайда, величина τ_{cr} для каждого конкретного n определялась по формуле (2).

Во входном сечении сосуда концентрация неактивированных тромбоцитов полагалась постоянной и равной физиологическому значению, а концентрация активированных тромбоцитов считалась равной нулю. В выходном сечении рассматриваемой сосудистой конфигурации ставилось условие равенства нулю градиента неактивированных и активированных тромбоцитов.

Степень активации тромбоцитов характеризовалась величиной PAI (platelet activation index):

$$\text{PAI} = \left[\frac{1}{\Delta t} \int_{t_0}^{t_0 + \Delta t} (J_a / J_\Sigma) dt \right] \cdot 100 \%, \quad (9)$$

где Δt — длительность сердечного цикла, t_0 — момент начала сердечного сокращения, в течение которого проводилось усреднение, J_a и J_Σ — конвективный поток активированных тромбоцитов и общий конвективный поток тромбоцитов через выходное сечение Γ_{out} соответственно:

$$J_a = \int_{\Gamma_{\text{out}}} P_a \mathbf{V} d\mathbf{S}, \quad (10)$$

$$J_\Sigma = \int_{\Gamma_{\text{out}}} (P + P_a) \mathbf{V} d\mathbf{S}, \quad (11)$$

символом $d\mathbf{S}$ обозначен элемент площади выходного сечения.

Оценка риска активации тромбоцитов в турбулентных течениях выполнялась на основе усреднённых по Рейнольдсу уравнений Навье—Стокса (Reynolds Averaged Navier—Stokes, RANS), которые формально сводятся к учёту турбулентной кинематической вязкости ν_t в уравнениях движения [79, 80]:

$$\frac{\partial \mathbf{V}}{\partial t} + (\mathbf{V}, \nabla) \mathbf{V} = -\frac{1}{\rho} \nabla p + (\nu + \nu_t) \Delta \mathbf{V}, \quad (12)$$

$$(\nabla, \mathbf{V}) = 0. \quad (13)$$

Для расчёта ν_t применялась модель турбулентности $k - \omega$ -SST [81].

Расчитанное поле турбулентной кинематической вязкости ν_t далее использовалось для вычисления распределения неактивированных и активированных тромбоцитов:

$$\frac{\partial P}{\partial t} + (\mathbf{V}, \nabla) P = D_t \Delta P - kP\theta(\tau - \tau_{\text{cr}}), \quad (14)$$

$$\frac{\partial P_a}{\partial t} + (\mathbf{V}, \nabla) P_a = D_t \Delta P_a + kP\theta(\tau - \tau_{\text{cr}}). \quad (15)$$

Здесь $D_t = \nu_t / \text{Sc}$ — турбулентный коэффициент диффузии [79], Sc — число Шмидта, абсолютное значение напряжения сдвига определялось выражением

$$\tau = (\eta + \eta_t) \dot{\gamma}. \quad (16)$$

Всюду полагалось, что имеет место равенство $\eta_t = \rho \nu_t$. Степень активации тромбоцитов определялась по формуле (9).

Информация о программах и численных методах, используемых при анализе риска активации тромбоцитов, содержится в приложениях 1 и 2. Диапазоны значений параметров, применяемых при численных расчётах, приведены в табл. П1.1 приложения 1.

Развитый подход был использован авторами данной работы при создании программно-аппаратного комплекса оценки рисков тромбообразования (проекты Российского научного фонда 19–11–00260 и 14–14–00990). Данный программно-аппаратный комплекс позволяет решать задачи, представляющие клинический интерес.

3. ОЦЕНКА РИСКОВ ГИДРОДИНАМИЧЕСКОЙ АКТИВАЦИИ ТРОМБООБРАЗОВАНИЯ

3.1. Оценка рисков гидродинамической активации тромбоцитов в крупных сосудах

В данной работе дается анализ риска гидродинамической активации тромбообразования в аорте, имеющей выраженное сужение просвета (стеноз). Такое сужение детектируется методами

магнитно-резонансной ангиографии (см. рис. 2). В области наибольшего сужения могут иметь место закритические сдвиговые напряжения. Величина критических напряжений сдвига определяется мультимерностью молекул VWF. Степень активации тромбоцитов оценивалась на основании методики, изложенной в разделе 2.

На рис. 2 представлено рассчитанное распределение активированных тромбоцитов в аорте. Можно видеть, что тромбоциты активируются в окрестности сужения её просвета. Причиной активации служат закритические напряжения сдвига, развивающиеся в крови в этой зоне. Непосредственно за стенозированным участком располагается зона возвратного течения, попадая в которую активированные тромбоциты способны провоцировать тромбообразование.

Приведённый пример расчёта был выполнен для конкретной степени мультимерности ($n = 80$). В рамках физиологической нормы распределение молекул VWF является гетерогенным, причём степень мультимерности обычно не превышает 80. Для определения вклада мультимеров различной длины в активацию тромбоцитов была построена зависимость степени активации тромбоцитов от степени мультимерности при физиологических значениях потока крови через аорту.

Рассчитанные зависимости степени активации тромбоцитов от числа мономеров n в молекулах VWF для двух величин среднего объёмного кровотока приведены на рис. 3. Легко видеть, что степень активации тромбоцитов для крупных молекул VWF значительно выше, чем для мелких, а аппроксимационные прямые 1 и 2, соответствующие двум величинам среднего объёмного потока крови, имеют разный наклон.

Представленные на рис. 3 результаты расчётов показывают, что для всякого заданного уровня кровотока через нисходящую аорту молекулы VWF с мультимерностью ниже определённого уровня не вносят никакого вклада в активацию тромбоцитов (для высокого значения потока Q вклад не вносят молекулы размером меньше 38 мономеров, а для низкого значения потока — меньше 50 мономеров). Степень активации тромбоцитов мультимерами VWF закритического размера линейно растёт при увеличении мультимерности.

В реальных системах степень мультимерности может регулироваться металлопротеиназой ADAMTS-13, которая расщепляет молекулы VWF на меньшие по размеру фрагменты. В свете полученных нами результатов это означает, что уровень активации тромбоцитов в результате действия ADAMTS-13 должен снижаться, причём при глубоком протеолизе, когда фрагменты молекул VWF по своей мультимерности оказываются меньше критического размера, активация тромбоцитов под их действием не должна происходить вовсе.

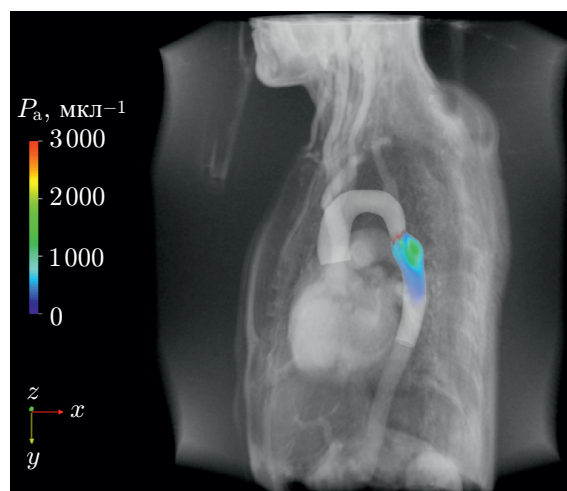


Рис. 2. Применение разработанного комплекса оценки рисков тромбообразования в стенозированной аорте. Представлена визуализация распределения активированных тромбоцитов в стенозированной аорте (объёмный поток крови $Q = 5,0$ л/мин, $n = 80$), выполненная по технологии объёмного рендеринга. Красный цвет соответствует наибольшей, а синий — наименьшей концентрации активированных тромбоцитов в рассматриваемой области. Исследования проводились по данным магнитно-резонансной ангиографии, находящимся в открытом доступе [82]

3.2. Оценка рисков гидродинамической активации тромбоцитов в механических устройствах поддержки кровообращения

Активация тромбообразования в интенсивных сдвиговых течениях представляет серьёзную проблему не только в крупных артериях с патологиями, но и в контактирующих с кровью устройствах, использующихся в трансплантологии (в частности, в механических устройствах поддержки кровообращения) [83–85]. К ним, в частности, относят аппараты искусственного кровообращения, разработанные впервые С. С. Брюхоненко [86], а также аппараты вспомогательного кровообращения (АВК), применяемые для частичной компенсации нарушений насосной функции сердца [87, 88]. Использование АВК позволило осуществить прорыв в лечении пациентов с хронической сердечной недостаточностью [89–91].

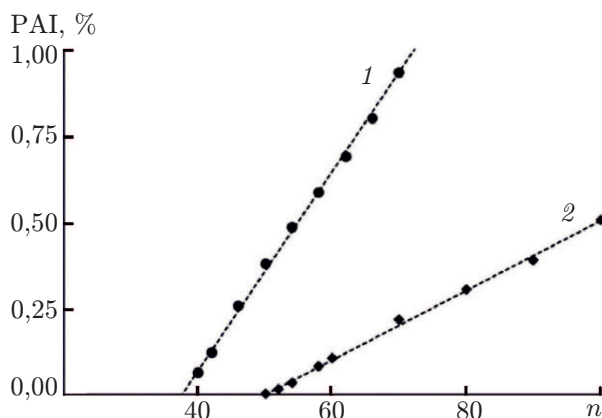


Рис. 3. Зависимость степени активации тромбоцитов от числа мономеров n в молекулах VWF в стенозированной аорте для двух величин среднего объемного потока $Q = 5,0$ л/мин (1) и $Q = 3,7$ л/мин (2). Степень активации определялась как усреднённая за сердечный цикл доля активированных тромбоцитов на выходе из аорты. Максимальная степень сужения просвета, рассчитанная по диаметру d нисходящей аорты ($d = 2,5$ см), составляла примерно 30 %

не как научного сообщества (медиков, биомехаников), так и регуляторов, контролирующих качество медицинских изделий [101, 102]. Результатом совместной работы Американского общества инженеров-биомехаников (American Society of Mechanical Engineers) и Управления по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (Food and Drug Administration, FDA) стала разработка стандарта [103]. Данный стандарт описывает общие требования к математическим моделям, претендующим на практическую применимость. Помимо стандарта, регулятор FDA также предоставил доступ к геометрическим параметрам двух эталонных устройств (см. рис. 4) [104]. Их использование при моделировании процессов гидродинамической активации тромбоцитов должно обеспечить сопоставимость результатов, получаемых различными исследовательскими группами.

Разработанный комплекс оценки рисков тромбообразования был использован для оценки потенциальной тромбогенности представленных FDA эталонных моделей.

К сожалению, положительный эффект использования АВК в значительной мере нивелируется высокой частотой тромбоэмболических осложнений, в первую очередь инсультов. Клинические исследования показывают, что у 45 % пациентов в течение двух лет имел место инсульт [92, 93]. Предполагается, что развивающиеся в АВК закритические напряжения сдвига ($\tau > > 1\,000$ дин/см²) вызывают интенсивную активацию тромбоцитов, ведущую к последующему образованию микросгустков [94, 95].

Прогресс в разработке математических моделей, ставящих целью оценивать риски сдвиговой активации тромбоцитов, стал особенно заметен в последние годы [96–99]. С прикладной точки зрения наибольший интерес представляют те модели, которые прошли определённую валидацию [100] (т. е. в отношении которых убедительно продемонстрирована их практическая применимость).

Вопрос валидации математических моделей в последнее время привлекает активное внимание

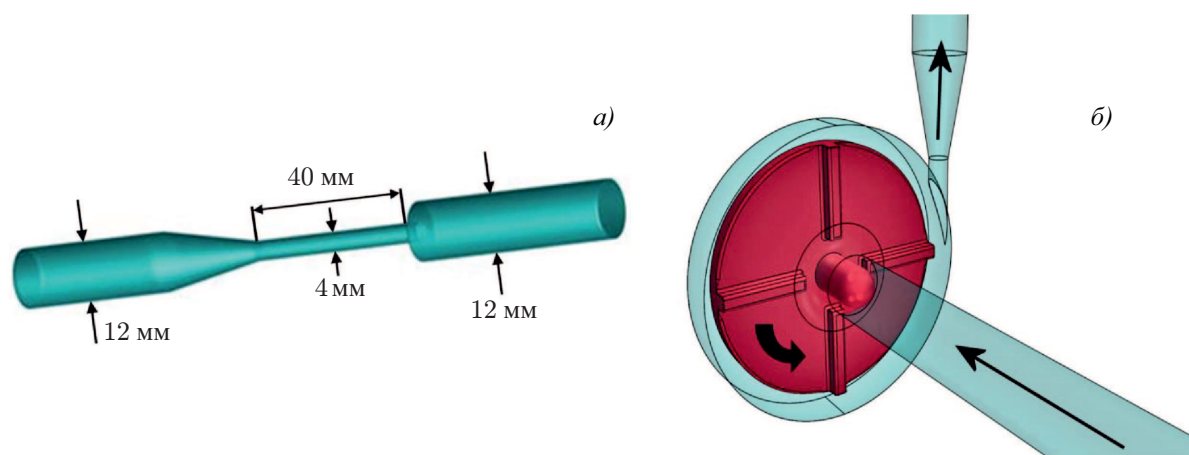


Рис. 4. Эталонные модели, разработанные комиссией FDA. (а) FDA Nozzle Benchmark Model — макетное контактирующее с кровью устройство, повторяющее ключевые особенности геометрий катетеров, канюль и шприцов. (б) FDA Blood Pump Benchmark Model — макетное устройство, представляющее собой модель аппарата вспомогательного кровообращения. Адаптировано из [104]

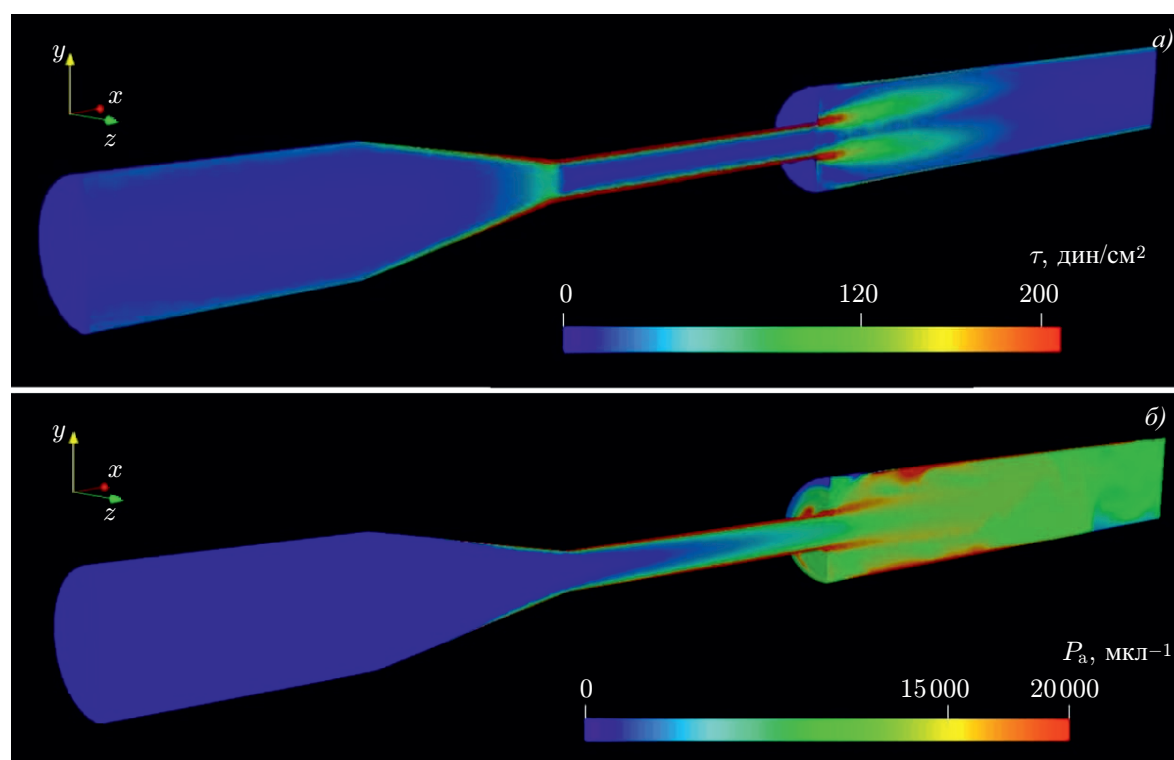


Рис. 5. Рассчитанные распределения напряжений сдвига (а) и концентрации активированных тромбоцитов (б) в FDA Nozzle Benchmark Model. Красный цвет соответствует наибольшей, а синий — наименьшей концентрации активированных тромбоцитов в рассматриваемой области

3.2.1. Оценка активации тромбоцитов в тестовых устройствах FDA Nozzle Benchmark Model

Первая эталонная модель, FDA Nozzle Benchmark Model, имеет особенности геометрии, характерные для контактирующих с кровью устройств типа катетеров, канюль и шприцов. Модель

включает в себя сходящийся участок, переходящий в участки постоянного сечения и внезапного расширения (см. рис. 4а). Такая конструкция содержит зоны низкого и высокого напряжений сдвига и зоны положительного градиента давления, способного дестабилизировать течение и образовывать зоны рециркуляции. Указанные особенности течения типичны для потока в контактирующих с кровью устройствах и характеризуются повышенной тромбогенностью.

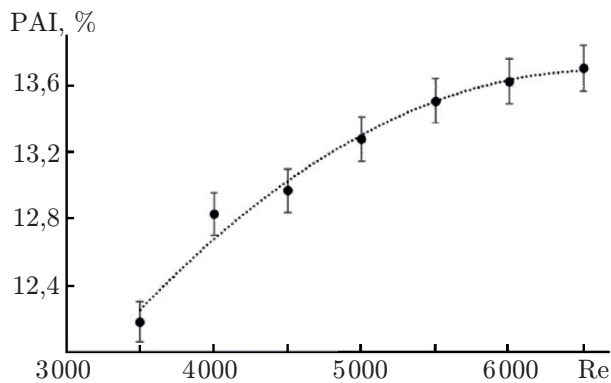


Рис. 6. Зависимость степени активации тромбоцитов от числа Рейнольдса в области максимального сужения просвета в макете FDA Nozzle Benchmark Model ($n = 30$). Пунктирная линия соответствует аппроксимационной кривой

Тромбоциты, двигающиеся по исследуемому устройству, сначала проходят область сужения и область наименьшего сечения, где успевают перейти в коммитированное к активации состояние (primed for activation state). На основании полученных результатов можно заключить, что при проектировании устройств типа Nozzle с целью снижения уровня активации тромбоцитов следует корректировать геометрию указанных двух участков.

Зависимость степени активации тромбоцитов от числа Рейнольдса в месте наибольшего сужения сосуда, полученная в результате расчётов, показана на рис. 6. Представленные на нём данные показывают, что степень активации тромбоцитов в интересующем разработчиков диапазоне значений числа Рейнольдса увеличивается от 12 % до 14 %. Полученный результат свидетельствует о том, что уменьшение интенсивности кровотока в пределах рабочего диапазона будет лишь незначительно снижать тромбогенность устройств рассмотренного типа.

3.2.2. Оценка активации тромбоцитов в тестовых устройствах FDA Blood Pump Benchmark Model

FDA Blood Pump Benchmark Model представляет собой модель АВК (см. рис. 4б). Применение комплекса оценки рисков тромбообразования показало, что повышенные сдвиговые напряжения возникают около лопаток, приводящих кровь в движение, а также на выходе из корпуса аппарата (см. рис. 7а). В этих зонах согласно проведённым нами расчётам должна иметь место объёмная активация тромбоцитов. В отличие от FDA Nozzle Benchmark Model, итоговый уровень активации тромбоцитов в данном насосе определяется в первую очередь размерами зон объёмной активации.

Существует ряд экспериментальных свидетельств, что в турбулентном потоке протеолиз молекул VWF ферментом ADAMTS-13 ускоряется [105, 106]. Однако уровень активации тромбоцитов в АВК меняется незначительно [107]. Это показывает, что в турбулентных течениях, по-видимому, могут реализовываться механизмы активации тромбоцитов, не связанные с молекулами VWF. Этот круг вопросов требует дальнейшего изучения.

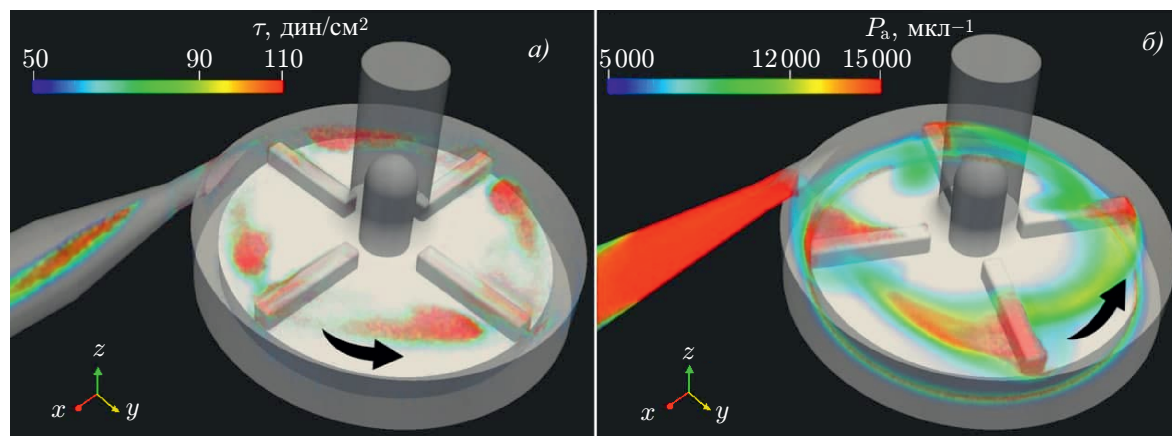


Рис. 7. Рассчитанные распределения напряжений сдвига (а) и концентрации активированных тромбоцитов (б) в FDA Blood Pump Benchmark Model (частота вращения 1000 об/с, $Q = 0,5$ л/мин, $n = 30$). Чёрные стрелки показывают направление вращения ротора макетного аппарата вспомогательного кровообращения. Красный цвет соответствует наибольшей (активация тромбоцитов 15%), а синий — 5-процентной концентрации активированных тромбоцитов

Расчёты показали, что в рассмотренной Benchmark-модели действительно в широком диапазоне рабочих параметров может иметь место существенная активация тромбоцитов. Этот вывод качественно коррелирует с известным клиническим наблюдением о небезопасности использования такого типа конструкций на практике [93]. Поиск более совершенных конструкций в настоящее время является предметом исследований специалистов в области биомедицины по всему миру [108, 109].

4. ПЕРСПЕКТИВНЫЕ ПРИКЛАДНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ

4.1. Оценка индивидуальных рисков активации тромбообразования в клинических условиях

Современные методы CFD в сочетании с методами визуализации медицинской информации позволяют разрабатывать программно-аппаратные комплексы как для диагностических, так и для прогностических целей в кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии [110, 111]. Управлением FDA к настоящему времени одобрен ряд программных продуктов и устройств для клинического использования при диагностике сердечно-сосудистых патологий (Software as Medical Device) [111]. Одним из таких программных продуктов является HeartFlow для оценки фракционного резерва кровотока (Fractional Flow Reserve, FFR) в коронарных артериях [112]. Величина фракционного резерва отражает степень снабжения миокарда кровью при заболеваниях сердца. Одобрённый FDA программный продукт HeartFlow позволяет врачу оценивать величину FFR, а также прогнозировать её изменение после проведения реконструктивного лечения.

Тем не менее, несмотря на прогресс в области моделирования гемодинамики, существующие программные продукты не позволяют оценивать риски внутрисосудистого тромбообразования. Для оценки тромбогенности крупных сосудов представлялось необходимым учесть вклад гидродинамических эффектов в объёмную активацию тромбоцитов. Развитый подход уже сегодня позволяет оценивать указанные риски для конкретного пациента за несколько суток. При этом быстрота получения оценок определяется главным образом вычислительной производительностью используемых в настоящее время компьютеров. Темп развития компьютерных технологий

и CFD-методов вселяет уверенность, что в ближайшее время оценку рисков внутрисосудистого тромбообразования можно будет проводить за времена, не превышающие нескольких часов [113]. Это в перспективе позволит врачам использовать основанную на развитом подходе методику для оценки рисков тромбогенности, обусловленной активацией тромбоцитов, при оперативном принятии решений в клинических ситуациях.

Стоит заметить, что помимо механизмов тромбообразования за счёт объёмной гидродинамической активации тромбоцитов (тромбоцитарное звено гемостаза) значительную роль в смене кровью агрегатного состояния могут играть нарушения целостности сосудистых стенок (сосудистое звено гемостаза). В рамках физиологической нормы выстилающие сосуды изнутри эндотелиальные клетки поддерживают кровь в жидком состоянии за счёт секреции в кровяной поток ингибиторов плазменного и тромбоцитарного звеньев гемостаза [29, 114, 115].

В ряде клинических ситуаций проницаемость эндотелия по отношению к прокоагулянтам существенно меняется [116–118]. В частности, такие изменения могут провоцироваться увеличением касательных напряжений сдвига, действующих на эндотелиальные клетки. При этом рост поступления прокоагулянтов в пристеночные слои кровотока вызывает в дальнейшем активацию свертывания крови [4]. Указанные пристеночные механизмы реализуются при умеренных скоростях сдвига, до 10^3 с^{-1} , вследствие чего формирование тромбов определяется главным образом сосудистым и плазменным звеньями гемостаза [119].

В данной работе мы ограничились рассмотрением механизмов образования тромбов, обусловленных нарушениями тромбоцитарного звена гемостаза под действием сдвиговых напряжений. Действительно, в крупных артериях может иметь место объёмная активация тромбоцитов [5, 120, 121]. Нам представляется, что вклад объёмных эффектов в общий уровень активации должен доминировать над поверхностными (пристеночными) эффектами. Данная гипотеза требует дальнейшего анализа, в том числе выполнения ряда экспериментов (proof-of-concept experiments; см., например, [6, 122]).

Учёт эффектов объёмной активации тромбоцитов представляет интерес в тех случаях, когда имеет место значительное повышение систолического артериального давления. Дело в том, что вследствие повышения систолического давления напряжения сдвига в кровотоке могут увеличиваться выше критического уровня, что, в свою очередь, будет сопровождаться активацией тромбоцитов.

Степень активации тромбоцитов у конкретного человека зависит от состояния сердечно-сосудистой системы (диаметра сосудов, величины сердечного выброса, наличия стенозированных участков). При этом максимальное значение сдвиговых напряжений, опасных с точки зрения гидродинамической активации тромбоцитов, у конкретного человека зависит от особенностей системной гемодинамики, в том числе от величины систолического артериального давления. Развитый подход позволяет персонализированно оценивать предельно допустимую величину систолического артериального давления. В тех случаях, когда систолическое давление превышает данную предельную величину, должна иметь место активация тромбоцитов. Программно-аппаратный комплекс позволяет оценивать степень интенсивности активации тромбоцитов при закритическом систолическом давлении и тем самым судить о тенденциях тромбогенности.

4.2. Пути снижения тромбогенности аппаратов вспомогательного кровообращения

Развитый подход может использоваться и для оценки тромбогенности в сосудистых системах, содержащих искусственные элементы, такие как сосудистые импланты (стенты) и АВК. Последние широко используются в медицине, однако их применение сопряжено со значительным повышением риска тромбообразования. Активация тромбообразования вследствие использования

АВК способна приводить как к выходу самих устройств из строя, так и к развитию угрожающих жизни патологических состояний, в частности инсультов [95, 107, 123]. В литературе обсуждается несколько вычислительных методик для оценки уровня тромбогенности АВК [96–99, 124]. Однако ни одна из них пока не применяется при разработке и испытаниях новых аппаратов [125, 126]. В кругу специалистов обсуждаются вопросы о том, до каких пределов можно доверять математическим моделям и их компьютерным реализациям, появилось понятие «model credibility risk» [127].

По-видимому, на сегодня вопросы о границах применимости моделей при описании динамики крови наиболее подробно рассмотрены в цикле работ [102, 128], в которых исследуется вопрос о влиянии сдвиговых напряжений на гемолиз эритроцитов в АВК. Развитые модели основаны на представлениях о механическом разрыве эритроцитов. Они построены [128] с применением стандарта V&V 40 [103]. Их авторы исходят из того, что гемолиз запускается пороговым образом [129, 130]. Вследствие этого развитый подход представляет интерес с методологической точки зрения.

Поскольку активация тромбоцитов также относится к классу пороговых явлений [131, 132], в дальнейшем имеет смысл учесть требования стандарта V&V 40 [103] при развитии имеющихся моделей. Применение этого стандарта откроет возможность отбора моделей активации тромбоцитов, наиболее отвечающих требованиям FDA. Усовершенствование используемых в настоящее время подходов к оценке активации тромбообразования в соответствии с требованиями FDA позволит перейти от испытаний отдельных макетных образцов к корректировке индустриальных программ разработки и конструирования перспективных АВК. Можно ожидать, что результатом станет снижение числа тромботических осложнений, обусловленных использованием АВК.

4.3. Разработка носимых устройств коррекции гемостаза

Использование математических моделей, прошедших процедуру валидации, даст возможность вычислять оценки рисков тромбообразования в условиях интенсивного кровотока. Наличие таких оценок позволит врачам снизить неопределённость при принятии решений о выборе дозировок антитромботических препаратов для конкретных пациентов [133].

Развитые математические подходы позволяют сопоставлять риски тромбообразования не только при вариации дозировок, но и при изменении протоколов введения лекарственных средств [5, 134]. В тех случаях, когда лекарственные средства вводятся постепенно (как в случае введения гепарина), такие воздействия в рамках модели могут учитываться как параметрические. Однако, помимо оказания направленных параметрических воздействий, заслуживают внимания вопросы об оказании оперативного (динамического) воздействия на систему гемостаза. Целью такого воздействия является резкая остановка скоротечно протекающих процессов тромбообразования/тромболизиса в жизненно важных органах.

Известно, что эффективность препаратов, растворяющих фибриновые тромбы (фибринолитиков), существенно зависит от фазы развития свёртывания на момент их ввода и дозы [135, 136]. В этой связи для своевременной остановки тромбообразования представляется необходимым разработать устройства для непрерывного мониторинга состояния системы гемостаза. В работах [14, 137–139] авторы показали, что в основу принципа работы таких устройств для коррекции гемостаза может быть положена акустическая регистрация микросгустков. Появление дешёвых ультразвуковых передатчиков микрометрового размера [140] открыло дорогу для использования таких устройств в медицинской практике [141, 142]. Компактные носимые на теле или имплантируемые устройства, способные детектировать микросгустки на ранних этапах тромбообразования, в будущем позволят оперативно (в реальном времени) вычислять дозировки и моменты введе-

ния фибринолитиков, а также обеспечат управление их своевременной инъекцией конкретным пациентам [14].

Следует заметить, что к настоящему времени комиссией FDA одобрены как переносные, так и имплантируемые устройства для контроля и коррекции уровня глюкозы в организме человека [143, 144]. Подобные прорывы в области биомедицинской инженерии дают все основания полагать, что создание компактных носимых на теле приборов для коррекции гемостаза является делом ближайшего будущего. Их применение должно понизить уровень смертности и инвалидизации, происходящих вследствие быстрого развития тромбообразования в крупных артериях.

Таким образом, современные методы медицинской диагностики (ультразвуковые исследования, магнитно-резонансная и компьютерная томография) в совокупности с достижениями вычислительной гидродинамики открывают широкие возможности для разработки нового поколения медицинских устройств и программно-аппаратных комплексов, позволяющих не только получать информацию о строении и текущем функциональном состоянии исследуемых органов и тканей, но и прогнозировать последствия хирургических и фармакологических вмешательств.

5. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведённый анализ показывает, что в результате влияния напряжений сдвига на конформационную динамику макромолекул VWF может иметь место значительная активация тромбоцитов не только в системах *in vitro*, в устройствах вспомогательного кровообращения (*ex vivo*), но и в крупных стенозированных сосудах (*in vivo*). Развитый подход и созданный на его основе программно-аппаратный комплекс позволяют находить вероятность объёмной гидродинамической активации тромбоцитов в сосудах, изоморфных по своей геометрии имеющимся в организме человека. Применение данного подхода даёт принципиальную возможность анализировать влияние как статических [5], так и динамических (изменяющихся во времени) напряжений сдвига [76] на активацию тромбоцитов.

Представляется, что полученные результаты в перспективе позволят врачам планировать стратегию антитромботической терапии с учётом индивидуальных рисков гидродинамической активации тромбоцитов.

Работа выполнена при поддержке Российского научного фонда (проект 19–11–00260) и с использованием оборудования центра коллективного пользования «Комплекс моделирования и обработки данных исследовательских установок мега-класса» НИЦ «Курчатовский институт» (субсидия Минобрнауки России, идентификатор работ RFMEFI62117X0016), <http://ckp.nrcki.ru/>.

Выражаем благодарность заведующей отделением магнитно-резонансной томографии и ультразвуковой диагностики НМИЦ гематологии Г. А. Яцык за предоставление данных магнитно-резонансной ангиографии, использованных в работе.

Выражаем благодарность сотрудникам МФТИ Е. В. Гориной и С. Н. Гаричеву за содействие в организации вычислительных работ.

ПРИЛОЖЕНИЕ 1

Программы, численные методы, значения параметров

Геометрия аорты реконструировалась на основании данных магнитно-резонансной ангиографии, находящихся в открытом доступе [82]. На первом этапе реконструкции выполнялась сегментация изображений с целью выделения границ просвета сосудов [145]. На втором этапе с по-

мощью метода марширующих кубов строилась полигональная поверхность, аппроксимирующая геометрию сосудов [146]. Для улучшения сходимости расчётов, следуя работе [147], к выходному сечению аорты был добавлен цилиндрический участок, длина которого в 2 раза превышала диаметр выходного сечения. Реконструкция и обработка полигональных поверхностей проводилась с помощью открытого программного продукта VMTK [148].

Внутренний объём полигональных поверхностей, учитывающих персонализированные особенности строения сосудов, заполнялся гексаэдрическими элементами. В окрестности стенок сосудов ячейки дополнительно мельчились с целью разрешения пограничного слоя [149]. Расчётные сетки содержали около 200 000 элементов. Построение расчётных сеток велось в программном продукте CF-MESH+ [150].

Зависимость средней скорости потока крови на входе в аорту от момента времени сердечного цикла (базовый профиль) была адаптирована из работы [151]. Для получения желаемой величины среднего объёмного потока крови через аорту базовый профиль подстраивался путём умножения на скейлинговый фактор r : $r = Q/Q_0$, где Q — требуемый средний объёмный поток крови за сердечный цикл, Q_0 — средний объёмный поток крови за сердечный цикл для базового профиля.

Геометрия эталонных FDA-моделей строилась на основании размеров, указанных в работах [128, 152]. Далее проводилась дискретизация внутренних объёмов моделей тетраэдрическими элементами с их локальным измельчением в окрестности стенок. Указанные процедуры проводились с помощью открытого программного пакета Salome [153].

Численное решение уравнений (3), (4); (7), (8); (12), (15) проводилось с помощью метода конечных объёмов [80]. Аппроксимация конвективного члена в уравнениях (3), (7)–(8), (12), (14)–(15) выполнялась методом разностей против потока [154]. Производная по времени в указанных уравнениях аппроксимировалась с помощью неявного метода Эйлера [80]. Поля скорости и давления находились путём решения уравнений (3)–(4) (или (12)–(13)) с помощью алгоритма PISO [155]. Использовался адаптивный шаг по времени, размер которого рассчитывался из условия $CFL < 1$, где CFL — число Куранта [156].

При моделировании турбулентных течений уровень турбулентности на входе в рассматриваемые эталонные модели FDA, следуя работе [128], принимался равным 1 %. Для нахождения поля турбулентной кинематической вязкости использовалась модель $k - \omega - SST$. При решении уравнений этой модели использовались следующие граничные условия на стенках расчётных областей. Турбулентная кинетическая энергия принималась равной нулю. Частота турбулентных пульсаций рассчитывалась с помощью метода automatic wall function, описанного в работе [157].

Для расчёта гидродинамической активации в эталонной модели FDA Blood Pump Benchmark Model использовался подход «скользящей сетки» (sliding grid) [158]. В рамках этого подхода вращающийся ротор и неподвижный статор разделялись двухсторонним интерфейсом. Граничным условием служили равенства значений для каждой из рассчитываемых переменных на сторонах интерфейса.

Программный код для решения уравнений был написан в открытой среде OpenFOAM [159]. Визуализация результатов расчётов проводилась в среде ParaView [160]. Изображения строились в программном продукте Excel.

Значения параметров, использованных для анализа риска активации тромбоцитов, представлены в табл. П1.1. При расчёте турбулентных течений использовались значения параметров модели $k - \omega - SST$ из статьи [157].

Во всех расчётах концентрация неактивированных тромбоцитов на входе в расчётные области полагалась равной $200\,000$ шт/мкл⁻¹. Начальная концентрация неактивированных тромбоцитов в расчётных областях полагалась равной концентрации на входе в сосуд. Начальная концентрация активированных тромбоцитов в расчётных областях считалась равной нулю.

Таблица П1.1. Значения параметров модели, использованные для анализа риска активации тромбоцитов

Параметр	Физиологический диапазон	Ссылка	Использованное значение
η , сП	3÷4	[23]	4
ρ , г/см ³	1,040÷1,060	[161]	1,056
$\hat{\gamma}_c = \tau_c/\eta$, с ⁻¹	1 000÷10 000	[5]	10 000
n_a	> 20	[73]	22
k , с ⁻¹	нет данных	—	10 000
S_c	нет данных	—	0,9

ПРИЛОЖЕНИЕ 2

Основные этапы персонализированного исследования с использованием CFD-моделей

Персонализированное исследование в области моделирования сердечно-сосудистой системы состоит из нескольких последовательных шагов (см. рис. П2.1).

На первом шаге (см. рис. П2.1а) пациент проходит радиологическое исследование, например компьютерную или магнитно-резонансную томографию сосудов [162]. Непосредственным результатом томографии является серия изображений, содержащих информацию об анатомическом строении сосудов на различной глубине залегания (набор срезов). Следует заметить, что обследоваться могут как конкретные сосуды (например, коронарные артерии), так и обширные сосудистые сети (например, сосуды виллизиева круга).

На следующем шаге (см. рис. П2.1б) проводится восстановление геометрии сосудов путём выделения на каждом срезе просвета сосудов (сегментации) и последующей триангуляции их внутренней поверхности [163–165]. К настоящему времени в открытом доступе имеется целый ряд программных продуктов для обработки данных компьютерной томографической и магнитно-резонансной ангиографии [148, 166]. Их использование позволяет провести триангуляцию внутренней поверхности сосудистого русла (см. приложение 1). Построенная в результате поверхностная сетка воспроизводит анатомические особенности представляющих интерес сосудов.

На третьем этапе создаётся расчётная сетка во внутренней области предполагаемого кровотока в сосуде (см. рис. П2.1в) [149]. Применяются неструктурированные гибридные сетки (см. приложение 1).

Расчётные сетки используются в дальнейшем при проведении вычислительных экспериментов (см. рис. П 2.1г). Одновременно при математическом моделировании учитываются также и данные, полученные в ходе лабораторных и клинических исследований (вязкость крови, значение объемного потока в рамках сердечного цикла). Всё это позволяет проводить расчёты состояния гемодинамики с учётом персональных данных с использованием известных методов CFD [110, 162] (см. приложение 1). В ходе процедур, направленных на оценку рисков сдвиговой активации тромбообразования, требуется учитывать как особенности гемодинамики крови, так и состояние системы гемостаза в целом, в том числе сведения о мультимерности молекул VWF [167].

Последним этапом работы является подготовка результатов расчётов в виде презентационных видеороликов (см. рис. П2.1д). Для этого используются методы трёхмерной визуализации, наглядно демонстрирующие динамику изучаемых процессов [160] (см. приложение 1).

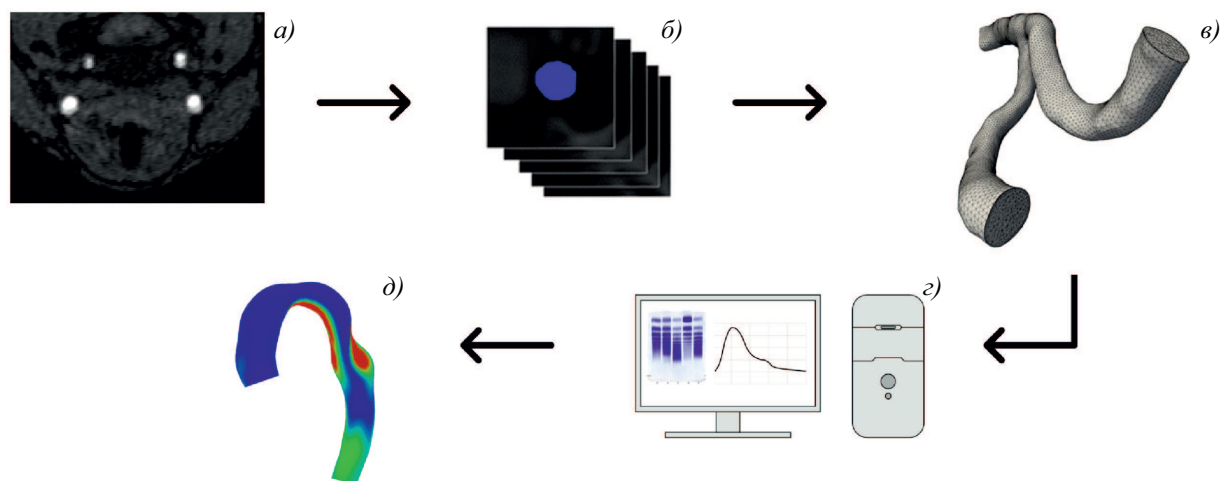


Рис. П2.1. Основные этапы персонализированного исследования с использованием CFD-моделей. (а) Данные магнито-резонансной ангиографии без контрастного усиления (аксиальный срез). (б) Двумерная посрезовая сегментация просвета сосудов в аксиальном направлении. (в) Пример расчётной сетки. (г) Проведение расчёта с учётом дополнительных сведений о состоянии сердечно-сосудистой системы (например, анализа мультимерности молекул VWF, зависимости объёмного потока крови от времени). (д) Визуализация результатов расчётов в форме видеоролика

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Автоволновые процессы в системах с диффузией / под ред. М. Гапоновой-Греховой. Горький : ИПФ АН, 1981. 285 с.
2. Panfilov A. V., Dierckx H., Volpert V. // *Physica D*. 2019. V. 399. P. 1–34. <https://doi.org/10.1016/j.physd.2019.04.001>
3. Guria K. G., Guria G. Th. // *Thromb. Res.* 2015. V. 135, No. 3. P. 423–433. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2014.12.014>
4. Rukhlenko O. S., Dudchenko O. A., Zlobina K. E., Guria G. T. // *PLOS ONE*. 2015. V. 10, No. 7. Art. no. e0134028. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0134028>
5. Zlobina K. E., Guria G. T. // *Sci. Rep.* 2016. V. 6. Art. no. 30508. <https://doi.org/10.1038/srep30508>
6. Rahman S., Fogelson A., Hlady V. // *Colloids Surf. B. Biointerfaces*. 2020. V. 193. Art. no. 111118. <https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2020.111118>
7. Turitto V. T., Hall C. L. // *Thromb. Res.* 1998. V. 92, No. 6, Suppl 2. P. S25–S31. [https://doi.org/10.1016/s0049-3848\(98\)00157-1](https://doi.org/10.1016/s0049-3848(98)00157-1)
8. Wootton D. M., Ku D. N. // *Annu. Rev. Biomed. Eng.* 1999. V. 1. P. 299–329. <https://doi.org/10.1146/annurev.bioeng.1.1.299>
9. Руденко О. В. // *Успехи физ. наук*. 2007. Т. 177, № 4. С. 374–383. <https://doi.org/10.3367/UFNr.0177.200704e.0374>
10. *Optical coherence tomography: technology and applications*. 2nd ed. / ed. by W. Drexler, J. G. Fujimoto. Cham : Springer, 2015. 2571 p.
11. Shirshin E. A., Gurfinkel Y. I., Priezhev A. V., et al. // *Sci. Rep.* 2017. V. 7. Art. no. 1171. P. 1–10. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-01238-w>
12. Jahng G.-H., Li K.-L., Ostergaard L., et al. // *Korean. J. Radiol.* 2014. V. 15, No. 5. P. 554–577. <https://doi.org/10.3348/kjr.2014.15.5.554>
13. Zhang S., Joseph A. A., Voit D., et al. // *Quant. Imaging. Med. Surg.* 2014. V. 4, No. 5. P. 313–329.

- <https://doi.org/10.3978/j.issn.2223-4292.2014.06.03>
14. Ivlev D. A., Shirinli S. N., Guria K. G., et al. // PLOS ONE. 2019. V. 14, No. 2. Art. no. e0211646. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0211646>
 15. Cardiovascular Mathematics: Modeling and simulation of the circulatory system. V. 1 / ed. by L. Formaggia, A. Quarteroni, A. Veneziani. Berlin : Springer Science & Business Media, 2009. 522 p.
 16. Кошелев В. Б., Мухин С. И., Соснин Н. В., Фаворский А. П. Математические модели квази-одномерной гемодинамики. М. : МАКС Пресс, 2010. 114 с.
 17. Bessonov N., Sequeira A., Simakov S., et al. // Math. Model. Nat. Phenom. 2016. V. 11, No. 1. P. 1–25. <https://doi.org/10.1051/mmnp/201611101>
 18. Steinman D. A., Taylor C. A. // Ann. Biomed. Eng. 2005. V. 33, No. 12. P. 1704–1709. <https://doi.org/10.1007/s10439-005-8772-2>
 19. Parshin D. V., Kuyanov Y. O., Kislitsin D. S., et al. // J. Appl. Mech. Tech. Phys. 2018. V. 59, No. 6. P. 963–970. <https://doi.org/10.1134/S0021894418060019>
 20. Caro C. G., Pedley T. J., Schroter R. C., Seed W. A. The Mechanics of the circulation. Cambridge : Cambridge University Press, 2012. 523 p.
 21. Tu J., Inthavong K., Wong K. K. L. Computational hemodynamics: Theory, Modeling and applications. Dordrecht : Springer Science & Business Media, 2015. 360 p.
 22. Fasano A., Sequeira A. Hemomath: The mathematics of blood. Cham : Springer International Publishing, 2017. 352 p.
 23. Физиология человека. Пер. с англ. / под ред. Р. Шмидта, Г. Тевса. М. : Мир, 2005. 314 с.
 24. Goldsmith H. L., Turitto V. T. // J. Thromb. Haemost. 1986. V. 56, No. 3. P. 415–435.
 25. Papaioannou T. G., Stefanadis C. // Hellenic J. Cardiol. 2005. V. 46, No. 1. P. 9–15.
 26. Brass L. F., Diamond S. L. // J. Thromb. Haemost. 2016. V. 14, No. 5. P. 906–1117. <https://doi.org/10.1111/jth.13280>
 27. Мелькумянц А. М., Балашов С. А. Механочувствительность артериального эндотелия. М. : Триада, 2005. 208 с.
 28. Kroll M. H., Hellums J. D., McIntire L. V., et al. // Blood. 1996. V. 88, No. 5. P. 1525–1541.
 29. Мазуров А. В. Физиология и патология тромбоцитов. М. : Литтерра, 2011. 480 с.
 30. Wurzing L. J., Opitz R., Blasberg P., Schmid-Schänbein H. // J. Thromb. Haemost. 1985. V. 53, No. 2. P. 381–386. <https://doi.org/10.1055/s-0038-1657744>
 31. Zhang C., Kelkar A., Neelamegham S. // Blood Adv. 2019. V. 3, No. 7. P. 957–968. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2018030122>
 32. Katriotis D., Kaiktsis L., Chaniotis A., et al. // Prog. Cardiovasc. Dis. 2007. V. 49, No. 5. P. 307–329. <https://doi.org/10.1016/j.pcad.2006.11.001>
 33. Dyverfeldt P., Bissell M., Barker A. J., et al. // J. Cardiovasc. Magn. Reson. 2015. V. 17, No. 1. Art. no. 72. <https://doi.org/10.1186/s12968-015-0174-5>
 34. Heiberg E., Sjögren J., Ugander M., et al. // BMC Med. Imaging. 2010. V. 10, No. 1. Art. no. 1. <https://doi.org/10.1186/1471-2342-10-1>
 35. Markl M., Frydrychowicz A., Kozerke S., et al. // J. Magn. Reson. Imaging. 2012. V. 36, No. 5. P. 1015–1036. <https://doi.org/10.1002/jmri.23632>
 36. Boussel L., Rayz V., Martin A., et al. // Magn. Reason. Med. 2009. V. 61, No. 2. P. 409–417. <https://doi.org/10.1002/mrm.21861>
 37. Szajer J., Ho-Shon K. // J. Magn. Reson. Imaging. 2018. V. 48. P. 62–69. <https://doi.org/10.1016/j.mri.2017.12.005>
 38. Гурия Г. Т. // Коммерсантъ Наука. 2011. Т. 9, № 9. С. 50–57.
 39. Чуличков А. Л., Николаев А. В., Лобанов А. И., Гурия Г. Т. // Матем. моделирование. 2000.

- Т. 12, № 3. С. 75–96.
40. Гузеватых А. П., Лобанов А. И., Гурия Г. Т. // Матем. моделирование. 2000. Т. 12, № 4. С. 39–60.
 41. Lobanov A., Starozhilova T. // *Pathophysiol. Haemost. Thromb.* 2005. V. 34, No. 2–3. P. 121–134. <https://doi.org/10.1159/000089932>
 42. Basmadjian D., Sefton M., Baldwin S. // *Biomaterials.* 1997. V. 18, No. 23. P. 1511–1522. [https://doi.org/10.1016/S0142-9612\(97\)80002-6](https://doi.org/10.1016/S0142-9612(97)80002-6)
 43. Fogelson A. L., Guy R. D. // *Math. Med. Biol.* 2004. V. 21, No. 4. P. 293–334. <https://doi.org/10.1093/imammb/21.4.293>
 44. Cito S., Mazzeo M. D., Badimon L. // *Thromb. Res.* 2013. V. 131, No. 2. P. 116–124. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2012.11.020>
 45. Anand M., Rajagopal K. R. // *Fluids.* 2017. V. 2, No. 3. Art. no. 35. <https://doi.org/10.3390/fluids2030035>
 46. Yesudasan S., Averett R. D. // *Comput. Biol. Chem.* 2019. V. 83. Art. no. 107148. <https://doi.org/10.1016/j.compbiolchem.2019.107148>
 47. Shen F., Kastrup C. J., Liu Y., Ismagilov R. F. // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2008. V. 28, No. 11. P. 2035–2041. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.108.173930>
 48. Воробьев А. И., Городецкий В. М., Шулушко Е. М., Васильев С. А. Острая массивная кровопотеря. М. : ГЭОТАР-МЕД, 2001. 175 с.
 49. Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine. 11th ed. / ed. by D. Zipes, P. Libby, R. Bonow, et al. Philadelphia : WB Saunders Company, 2018. 2128 p.
 50. Ruggeri Z. M. // *Thromb. Haemost.* 1993. V. 70, No. 1. P. 119–123.
 51. Platelets. 3rd ed. / ed. by A. Michelson. Amsterdam : Academic Press, 2013. 1353 p.
 52. Goto S., Ikeda Y., Saldívar E., Ruggeri Z. M. // *J. Clin. Invest.* 1998. V. 101, No. 2. P. 479–486. <https://doi.org/10.1172/JCI973>
 53. Shankaran H., Alexandridis P., Neelamegham S. // *Blood.* 2003. V. 101, No. 7. P. 2637–2645. <https://doi.org/10.1182/blood-2002-05-1550>
 54. Singh I., Themistou E., Porcar L., Neelamegham S. // *Biophys. J.* 2009. V. 96, No. 6. P. 2313–2320. <https://doi.org/10.1016/j.bpj.2008.12.3900>
 55. Casa L. D. C., Deaton D. H., Ku D. N. // *J. Vasc. Surg.* 2015. V. 61, No. 4. P. 1068–1080. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2014.12.050>
 56. Kim D., Bresette C., Liu Z., Ku D. N. // *APL Bioeng.* 2019. V. 3, No. 4. Art. no. 041502. <https://doi.org/10.1063/1.5115554>
 57. Huck V., Schneider M. F., Gorzelanny C., Schneider S. W. // *J. Thromb. Haemost.* 2014. V. 111, No. 4. P. 598–609. <https://doi.org/10.1160/TH13-09-0800>
 58. Jiang Y., Fu H., Springer T. A., Wong W. P. // *J. Mol. Biol.* 2019. V. 431, No. 7. P. 1380–1396. <https://doi.org/10.1016/j.jmb.2019.02.014>
 59. Rana A., Westein E., Niego B. E., Hagemeyer C. E. // *Front. Cardiovasc. Med.* 2019. V. 6. Art. no. 141. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2019.00141>
 60. Qiu Y., Ciciliano J., Myers D. R., et al. // *Blood Rev.* 2015. V. 29, No. 6. P. 377–386. <https://doi.org/10.1016/j.blre.2015.05.002>
 61. Di Stasio E., De Cristofaro R. // *Biophys. Chem.* 2010. V. 153, No. 1. P. 1–8. <https://doi.org/10.1016/j.bpc.2010.07.002>
 62. Horiuchi H., Doman T., Kokame K., et al. // *J. Atheroscler. Thromb.* 2019. V. 26, No. 4. P. 303–314. <https://doi.org/10.5551/jat.RV17031>
 63. Andrews R. K., López, J., Berndt, M.C. // *Int. J. Biochem. Cell. Biol.* 1997. V. 29, No. 1. P. 91–105. [https://doi.org/10.1016/S1357-2725\(96\)00122-7](https://doi.org/10.1016/S1357-2725(96)00122-7)

64. Mody N. A., King M. R. // *Biophys. J.* 2008. V. 95, No. 5. P. 2556–2574. <https://doi.org/10.1529/biophysj.107.128520>
65. Springer T. A. // *Blood.* 2014. V. 124, No. 9. P. 1412–1425. <https://doi.org/10.1182/blood-2014-05-378638>
66. Schneider S. W., Nuschele S., Wixforthet A., et al. // *PNAS.* 2007. V. 104, No. 19. P. 7899–7903. <https://doi.org/10.1073/pnas.0608422104>
67. Gogia S., Neelamegham S. // *Biorheology.* 2015. V. 52, No. 5–6. P. 319–335. <https://doi.org/10.3233/BIR15061>
68. Löf A., Müller J. P., Brehm M. A. // *J. Cell. Physiol.* 2018. P. 233, No. 2. P. 799–810. <https://doi.org/10.1002/jcp.25887>
69. Vergauwe R. M., Uji-i H., De Ceunynck K., et al. // *J. Phys. Chem. B.* 2014. V. 118, No. 21. P. 5660–5669. <https://doi.org/10.1021/jp5022664>
70. Lancellotti S., Sacco M., Basso M., De Cristofaro R. // *Biomol. Concepts.* 2019. V. 10, No. 1. P. 194–208. <https://doi.org/10.1515/bmc-2019-0022>
71. Goto S., Salomon D. R., Ikeda Y., Ruggeri Z. M. // *J. Clin. Chem.* 1995. V. 270. P. 23352–23361. <https://doi.org/10.1074/jbc.270.40.23352>
72. Moake J. L., Turner N. A., Stathopoulos N. A., et al. // *J. Clin. Invest.* 1986. V. 78, No. 6. P. 1456–1461. <https://doi.org/10.1172/JCI112736>
73. Stocksclaeder M., Schneppenheim R., Budde U. // *Blood Coagul. Fibrinolysis.* 2014. V. 25, No. 3. P. 206–216. <https://doi.org/10.1097/MBC.0000000000000065>
74. Reininger A. J. // *Hämostaseologie.* 2015. V. 35, No. 3. P. 225–233. <https://doi.org/10.5482/HAMO-14-12-0077>
75. Alexander-Katz A., Netz R. R. // *Macromolecules.* 2008. V. 41, No. 9. P. 3363–3374. <https://doi.org/10.1021/ma702331d>
76. Pushin D. M., Salikhova T. Y., Zlobina K. E., Guria G. Th. // 2020. *PLOS ONE.* V. 15, No. 6. Art. no. e0234501. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0234501>
77. Batchelor G. K. *An introduction to fluid dynamics.* Cambridge : Cambridge University Press, 2000. 658 p.
78. Tesch K. // *Task Quarterly.* 2013. V. 17, No. 34. P. 1000–1008.
79. Wilcox D. C. *Turbulence Modeling for CFD.* California : DCW Industries, 2006. 544 p.
80. *Computational method for fluid dynamics.* 4th ed. / ed. by J. Ferziger, M. Perić, R. Street. Cham : Springer, 2020. 606 p.
81. Menter F. R. // *AIAA J.* 1994. V. 32, No. 8. P. 1598–1605.
82. <https://www.osirix-viewer.com/resources/dicom-image-library/>
83. Najib M. Q., Wong R. K., Pierce C. N., et al. // *Eur. Heart J. Cardiovasc. Imaging.* 2012. V. 13, No. 6. P. 532. <https://doi.org/10.1093/ehjci/jes011>
84. Capoccia M., Bowles C. T., Sabashnikov A., Simon A. // *J. Investig. Med. High Impact Case Rep.* 2013. V. 1, No. 2. Art. no. 2324709613490676. <https://doi.org/10.1177/2324709613490676>
85. Kirklin J. K., Naftel D. C., Pagani F. D., et al. // *J. Heart Lung Transpl.* 2015. V. 34, No. 12. P. 1515–1526. <https://doi.org/10.1016/j.healun.2015.10.024>
86. Брюхоненко С. С. // *Сб. тр. Ин-т эксп. физиологии и терапии.* 1937. № 1. С. 32–34.
87. Готье С. В., Иткин Г. П., Шевченко А. О. и др. // *Вестник трансплантологии и искусственных органов.* 2016. Т. 18, № 3. С. 128–136. <https://doi.org/10.15825/1995119120163128-136>
88. Chung B. B., Sayer G., Uriel N. // *Mechanical circulatory support devices: methods to optimize hemodynamics during use.* *Expert Rev. Med. Devices.* 2017. V. 14, No. 5. P. 343–353. <https://doi.org/10.1080/17434440.2017.1324292>
89. Kirkpatrick J. N., Wieselthaler G., Strueber M., et al. // *Heart.* 2015. V. 101. P. 1091–1096.

- <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2014-306789>
90. Иткин Г. П., Бучнев А. С., Кулепов А. П., Сырбу А. И. // Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2019. Т. 21, № 1. С. 71–76. <https://doi.org/10.15825/1995-1191-2019-1-71-76>
 91. Miller R. J., Teuteberg J. J., Hunt S. A. // Annu. Rev. Med. 2019. V. 70. P. 33–44. <https://doi.org/10.1146/annurev-med-041217-011015>
 92. Najjar S. S., Slaughter M. S., Pagani F. D., et al. // J. Heart Lung Transpl. 2014. V. 33, No. 1. P. 23–34. <https://doi.org/10.1016/j.healun.2013.12.001>
 93. Cornwell III W. K., Ambardekar A. V., Tran T., et al. // Stroke. 2019. V. 50, No. 2. P. 542–548. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.118.022967>
 94. Bluestein D., Li Y. M., Krukenkamp I. B. // J. Biomech. 2002. V. 35, No. 12. P. 1533–1540. [https://doi.org/10.1016/S0021-9290\(02\)00093-3](https://doi.org/10.1016/S0021-9290(02)00093-3)
 95. Slepian M. J., Sheriff J., Hutchinson M., et al. // J. Biomech. 2017. V. 50. P. 20–25. <https://doi.org/10.1016/j.jbiomech.2016.11.016>
 96. Girdhar G., Xenos M., Alemu Y., et al. // PLOS ONE. 2012. V. 7, No. 3. Art. no. e32463. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0032463>
 97. Wu W. T., Yang F., Wu J., et al. // Sci. Rep. 2016. V. 6. Art. no. 38025. <https://doi.org/10.1038/srep38025>
 98. Fuchs G., Berg N., Broman L. M., Wittberg L. P. // Sci. Rep. 2019. V. 9. Art. no. 8809. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-45121-2>
 99. Chiu W. C., Tran P. L., Khalpey Z., et al. // Sci. Rep. 2019. V. 9. Art. no. 2946. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-39897-6>
 100. Pathmanathan P., Gray R. A., Romero V. J., Morrison T. M. // J. Verif. Valid. Uncertain. Quantif. 2017. V. 2, No. 2. Art. no. 021005. <https://doi.org/10.1115/1.4037671>
 101. Blitz A. // Ann. Cardiothorac. Surg. 2014. V. 3, No. 5. P. 450–471. <https://doi.org/10.3978/j.issn.2225-319X.2014.09.10>
 102. Morrison T. M., Hariharan P., Funkhouser C. M., et al. // ASAIO J. 2019. V. 65, No. 4. P. 349–360. <https://doi.org/10.1097/MAT.0000000000000996>
 103. <https://cstools.asme.org/csconnect/CommitteePages.cfm?Committee=100108782>
 104. Malinauskas R. A., Hariharan P., Day S. W., et al. // ASAIO J. 2017. V. 63, No. 2. P. 150–160. <https://doi.org/10.1097/MAT.0000000000000499>
 105. Jhun C., Siedlecki C., Xu L. et al. // Artif. Organs. 2018. V. 43, No. 2. P. 199–206. <https://doi.org/10.1111/aor.13323>
 106. Bortot M., Ashworth K., Sharifi A., et al. // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 2019. V. 39, No. 9. P. 1831–1842. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.119.312814>
 107. Chen Z., Sun A., Wang H., et al. // Medicine Novel Tech. Devices. 2019. V. 3. Art. no. 100024. <https://doi.org/10.1016/j.medntd.2019.100024>
 108. Marsden A. L., Bazilevs Y., Long C. C., et al. // Wiley Interdiscip. Rev. Syst. Biol. Med. V. 6, No. 2. P. 169–188. <https://doi.org/10.1002/wsbm.1260>
 109. Selmi M., Chiu W. C., Chivukula V. K., et al. // Int. J. Artif. Organs. 2019. V. 42, No. 3. P. 113–124. <https://doi.org/10.1177/0391398818806162>
 110. Morris P. D., Narracott A., von Tengg-Kobligk H., et al. // Heart. 2016. V. 102, No. 1. P. 18–28. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2015-308044>
 111. Gray R. A., Pathmanathan P. // J. Cardiovasc. Transl. Res. 2018. V. 11. P. 80–88. <https://doi.org/10.1007/s12265-018-9792-2>
 112. Taylor C. A., Fonte T. A., Min J. K. // J. Am. Coll. Cardiol. 2013. V. 61, No. 22. P. 2233–2241. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2012.11.083>
 113. Sadeghi R., Khodaei S., Ganame, J., Keshavarz-Motamed Z. // Sci. Rep. 2020. V. 10. Art.

- no. 9048. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-65576-y>
114. Клиническая биохимия / под ред. В. А. Ткачука. М. : ГЭОТАР-МЕД, 2004. 506 с.
115. Practical hemostasis and thrombosis. 3rd ed. / ed. by N. S. Key, M. Makris, D. Lillicrap. Hoboken : Wiley-Blackwell, 2017. 484 p.
116. Samsonov M. V., Kharpchaev A. Y., Vorotnikov A. V., et al. // *Oxid. Med. Cell. Longev.* 2017. V. 2017. Art. no. 1625130. <https://doi.org/10.1155/2017/1625130>
117. Teuwen L., Geldhof V., Pasut A., et al. // *Nat. Rev. Immunol.* 2020. <https://doi.org/10.1038/s41577-020-0343-0>
118. Varga Z., Flammer A. J., Steiger P., et al. // *Lancet.* 2020. V. 395, No. 10234. P. 1417–1418. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30937-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30937-5)
119. Рухленко А. С. Математическое моделирование процессов тромбообразования в интенсивных потоках крови : дис. ... канд. физ.-мат. наук. Долгопрудный, 2013. 148 с.
120. Bluestein D., Niu L., Schoepfoerster R. T., Dewanjee M. K. // *Ann. Biomed. Eng.* 1997. V. 25. P. 344–356. <https://doi.org/10.1007/BF02648048>
121. Roka-Moiiia Y., Walk R., Palomares D. E., et al. // *Thromb. Haemost.* 2020. V. 120, No. 5. P. 776–792. <https://doi.org/10.1055/s-0040-1709524>
122. Avtaeva Y. N., Mel'nikov I. S., Gabbasov Z. A. // *Bull. Exp. Biol. Med.* 2018. V. 165, No. 1. P. 157–160. <https://doi.org/10.1007/s10517-018-4119-5>
123. Radovancevic R., Matijevic N., Bracey A. W., et al. // *ASAIO J.* 2009. V. 55, No. 5. P. 459–464. <https://doi.org/10.1097/MAT.0b013e3181b235af>
124. Topper S. R., Navitsky M. A., Medvitz R. B., et al. // *Cardiovasc. Eng. Techn.* 2014. V. 5. P. 54–69. <https://doi.org/10.1007/s13239-014-0174-x>
125. Bourque K., Cotter C., Dague C., et al. // *ASAIO J.* 2016. V. 62, No. 4. P. 375–383. <https://doi.org/10.1097/MAT.0000000000000388>
126. Sukavaneshvar S. // *Adv. Drug Deliv. Rev.* 2017. V. 112. P. 24–34. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2016.07.009>
127. Huberts W., Heinen S. G., Zonnebeld N., et al. // *J. Comput. Sci.* 2018. V. 24. P. 68–84. <https://doi.org/10.1016/j.jocs.2017.07.006>
128. Hariharan P., D'Souza G. A., Horner M., et al. // *PLOS ONE.* 2017. V. 12, No. 6. Art. no. e0178749. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0178749>
129. Goubergrits L., Affeld K. // *Artif. Organs.* 2004. V. 28, No. 5. P. 499–507. <https://doi.org/10.1111/j.1525-1594.2004.07265.x>
130. Yu H., Engel S., Janiga G., Thévenin D. // *Artif. Organs.* 2017. V. 41, No. 7. P. 603–621. <https://doi.org/10.1111/aor.12871>
131. Hellums J. D. // *Ann. Biomed. Eng.* 1994. V. 22. P. 445–455. <https://doi.org/10.1007/BF02367081>
132. Lee H., Kim G., Lim C., et al. // *Biomicrofluidics.* 2016. V. 10, No. 6. Art. no. 064118. <https://doi.org/10.1063/1.4972077>
133. Hemker H. C., Al Dieri R., Béguin S. // *Front. Med.* 2019. V. 6. Art. no. 254. <https://doi.org/10.3389/fmed.2019.00254>
134. Guria K. G., Gagarina A. R., Guria G. T. // *J. Theor. Biol.* 2012. V. 304. P. 27–38. <https://doi.org/10.1016/j.jtbi.2012.03.031>
135. Faxon D. P. // *Nat. Clin. Pract. Cardiovasc. Med.* 2005. V. 2. P. 22–28. <https://doi.org/10.1038/ncpcardio0065>
136. Meretoja A., Keshtkaran M., Saver J. L., et al. // *Stroke.* 2014. V. 45, No. 4. P. 1053–1058. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.113.002910>
137. Узлова С. Г., Гурия К. Г., Шевелев А. А. и др. // Бюллетень НЦССХ им. А. Н. Бакулева

- РАМН. Сердечно-сосудистые заболевания. 2008. Т. 9, № 6. С. 55–64.
138. Uzlova S. G., Guria K. G., Guria G. T. // *Philos. T. R. Soc. A*. 2008. V. 366, No. 1880. P. 3649–3661. <https://doi.org/10.1098/rsta.2008.0109>
139. Ивлев Д. А., Ширинли Ш. Н., Узлова С. Г., Гурия К. Г. // *Биофизика*. 2018. Т. 63, № 4. С. 803–811. <https://doi.org/10.1134/S0006302918040178>
140. Gerardo C. D., Cretu E., Rohling R. // *Microsyst. Nanoeng.* 2018. V. 4. Art. no. 19. <https://doi.org/10.1038/s41378-018-0022-5>
141. Merouche S., Allard L., Montagnon E., et al. // *IEEE Trans. Ultrason. Ferroelectr. Freq. Control*. 2015. V. 63, No. 1. P. 35–46. <https://doi.org/10.1109/TUFFC.2015.2499084>
142. Рыбалко Н. В., Виноградов О. И., Кузнецов А. Н. // *Неврологический журнал*. 2015. Т. 20, № 5. С. 14–18.
143. Knebel T., Neumiller J. J. // *Clinical Diabetes*. 2019. V. 37, No. 1. P. 94–95. <https://doi.org/10.2337/cd18-0067>
144. Hasan K., Biswas K., Ahmed K., et al. // *J. Netw. Comp. Appl.* 2019. V. 143. P. 178–198. <https://doi.org/10.1016/j.jnca.2019.06.016>
145. Antiga L., Ene-Iordache B., Remuzzi A. // *IEEE Trans. Med. Imaging*. 2003. V. 22, No. 5. P. 674–684. <https://doi.org/10.1109/TMI.2003.812261>
146. Lorensen W., Cline H. // *ACM SIGGRAPH*. 1987. V. 21, No. 4. P. 163–169. <https://doi.org/10.1145/37402.37422>
147. Bozzetto M., Ene-Iordache B., Remuzzi A. // *Ann. Biomed. Eng.* 2016. V. 44, No. 8. P. 2388–2401. <https://doi.org/10.1007/s10439-015-1525-y>
148. Antiga L., Piccinelli M., Botti L., et al. // *Med. Biol. Eng. Comput.* 2008. V. 46, No. 11. P. 1097–1112. <https://doi.org/10.1007/s11517-008-0420-1>
149. Wittek A., Grosland N., Joldes G., et al. // *Ann. Biomed. Eng.* 2016. V. 44, No. 1. P. 3–15. <https://doi.org/10.1007/s10439-015-1469-2>
150. <https://cfmesh.com/>
151. Pedley T. *The fluid mechanics of large blood vessels*. Cambridge : Cambridge University Press, 1980. 446 p.
152. Nassau C. J., Wray T. J., Agarwal R. K. // *FEDSM 2015*. 26–31 July 2015, Seoul, South Korea. Art. no. V002T26A002. <https://doi.org/10.1115/AJKFluids2015-26131>
153. Ribes A., Caremoli C. // *COMPSAC 2007*. 24–27 July 2007, Beijing, China. P. 553–564. <https://doi.org/10.1109/COMPSAC.2007.185>
154. Patankar C. *Numerical heat transfer and fluid flow*. New York : Hemisphere Publishing Corporation, 1980. 197 p.
155. Issa R. // *J. Comp. Physics*. 1986. V. 62, No. 1. P. 40–65. [https://doi.org/10.1016/0021-9991\(86\)90099-9](https://doi.org/10.1016/0021-9991(86)90099-9)
156. Bozzetto M., Brambilla P., Rota S., et al. // *Int. J. Artif. Organs*. 2018. V. 41, No. 11. P. 714–722.
157. Menter F., Esch T. // *COBEM 2001*. 26–30 November 2001, Uberlândia, Brazil. P. 1–11.
158. Jasak H. // *47th AIAA Aerospace Sciences Meeting*. 5–8 January 2009, Orlando, USA. P. 1–10. <https://doi.org/10.2514/6.2009-341>
159. Jasak H. // *Inter. J. Nav. Archit. Oc. Engin.* 2009. V. 1, No. 2. P. 89–94. <https://doi.org/10.2478/IJNAOE.2013.0011>
160. Ahrens J., Geveci B., Law C. // *The visualization handbook* / ed. by C. D. Hansen, C. R. Johnson. Burlington : Elsevier-Butterworth Heinemann, 2005. P. 717–731. <https://doi.org/10.1016/B978-012387582-2/50038-1>
161. Kenner T. // *Basic. Res. Cardiol.* 1989. V. 84, No. 2. P. 111–124. <https://doi.org/10.1007/BF01907921>

162. Taylor C. A., Figueroa, C. A. // *Annu. Rev. Biomed. Eng.* 2009. V. 11. P. 109–134.
<https://doi.org/10.1146/annurev.bioeng.10.061807.160521>
163. Lesage D., Angelini E. D., Bloch I., Funke-Lea G. // *Med. Image Anal.* 2009. V. 13, No. 6.
P. 819–845. <https://doi.org/10.1016/j.media.2009.07.011>
164. Moccia S., De Momi E., El Hadji S., Mattos L. S. // *Comput. Meth. Prog. Bio.* 2018. V. 58.
P. 71– 91. <https://doi.org/10.1016/j.cmpb.2018.02.001>
165. Zhao F., Chen Y., Hou Y., He X. // *Multimedia Systems.* 2019. V. 25, No. 2. P. 109–118.
<https://doi.org/10.1007/s00530-017-0580-7>
166. Updegrave A., Wilson N., Merkow J., et al. // *Ann. Biomed. Eng.* 2016. V. 45. P. 525–541.
<https://doi.org/10.1007/s10439-016-1762-8>
167. Lippok S., Obser T., Müller J. P., et al. // *Biophys. J.* 2013. V. 105, No. 5. P. 1208–1216.
<https://doi.org/10.1016/j.bpj.2013.07.037>

Поступила в редакцию 14 июня 2020 г.; принята в печать 28 октября 2020 г.

LOSS OF STABILITY OF THE BLOOD LIQUID STATE AND ESTIMATION OF SHEAR-INDUCED THROMBOSIS RISK

D. M. Pushin, T. Yu. Salikhova, L. S. Biryukova, and G. Th. Guria

The loss of stability of the blood liquid state causes changes in the blood aggregation state, resulting in thrombus formation. Intravascular thrombus formation is widely studied within modern biophysics by the methods of mathematical simulation. Determining the conditions of shear-induced platelet activation has opened an opportunity for the estimation of thrombus formation risks in particular clinical settings. In this paper, a new approach was proposed to determine the risks of hydrodynamic activation of thrombus formation. This approach is applicable for a wide range of objects including aorta and mechanical circulatory assist devices. The geometry of the vascular walls in numerical experiments was chosen to be isomorphic to that of the blood vessels in a human body. Promising ways to reduce the risks of thrombus formation activation in high blood flows have been found. The developed technique can be used by physicians to plan personalized strategies for antithrombotic therapy based on individual shear-induced platelet activation risk.