КОМПЬЮТЕРНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ И МОДЕЛИРОВАНИЕ 2012 Т. 4 № 1 С. 155–183

Ки&М

АНАЛИЗ И МОДЕЛИРОВАНИЕ СЛОЖНЫХ ЖИВЫХ СИСТЕМ

УДК: 577.38

Гидродинамическая активация свертывания крови в стенозированных сосудах. Теоретический анализ

А. С. Рухленко[1], К. Е. Злобина[2], Г. Т. Гурия[1,2,a]

[1]Московский физико-технический институт,
Россия, 141700, Московская обл., г. Долгопрудный, Институтский пер., 9
[2]Гематологический научный центр,
Россия, 125167, г. Москва, Новый Зыковский проезд, 4а

E-mail: [a] guria@blood.ru

Получено 30 января 2012 г.,
после доработки 15 февраля 2012 г.

В настоящей работе исследованы гидродинамические механизмы активации плазменного звена системы свертывания крови при числах Рейнольдса в интервале от 10 до 500. Условия активации изучены в рамках модели, предполагающей, что проницаемость сосудистых стенок по отношению к первичным активаторам системы свертывания крови возрастает с увеличением касательного напряжения. Обнаружено несколько характерных сценариев развития процессов тромбообразования. Изучено влияние изменения топологии течения на активацию внутрисосудистого свертывания крови. Установлено, что пороговая активация плазменного звена системы гемостаза в стенозированных сосудах может иметь место не только при ослаблении, но и при интенсификации кровотока. В заключительной части работы обсуждены возможные медицинские приложения полученных результатов.

Ключевые слова: математическое моделирование, свертывание крови, стеноз сосуда, процессы структурообразования

Hydrodynamical activation of blood coagulation in stenosed vessels. Theoretical analysis

A. S. Rukhlenko[1], K. E. Zlobina[2], G. Th. Guria[1,2]

[1]Moscow Institute of Physics and Technology, 9, Institutskii per., Dolgoprudny, Moscow Region, 141700, Russia
[2]National Center for Hematology, 4a Novy Zikovsky proezd, Moscow, 125167, Russia

Abstract. — The mechanisms of hydrodynamical activation of blood coagulation system are investigated in stenosed vessels for a wide range of Reynolds number values (from 10 up to 500). It is assumed that the vessel wall permeability for procoagulant factors rapidly increases when wall shear stress exceeds specific threshold value. A number of patterns of blood coagulation processes development are described. The influence of blood flow topology changes on activation of blood coagulation is explored. It is established that not only blood flow decrease, but also its increase may promote activation of blood coagulation. It was found that dependence of thrombogenic danger of stenosis on vessel lumen blockage ratio is non-monotonic. The relevance of obtained theoretical results for clinical practice is discussed.

Keywords: mathematical modeling, blood coagulation, vessel stenosis, pattern formation

Citation: *Computer Research and Modeling*, 2012, vol. 4, no. 1, pp. 155–183 (Russian).

Работа выполнена при частичной поддержке гранта МНТЦ № 3744

© 2012 Алексей Сергеевич Рухленко, Ксения Евгеньевна Злобина, Георгий Теодорович Гурия

1. Введение

Функционирование системы свертывания крови достаточно хорошо изучено в бесконвективных условиях [Khanin, Semenov, 1989; Jesty et al., 2005; Атауллаханов, Гурия, 1994; Атауллаханов и др., 1994; Guria et al., 2009] и в условиях медленных течений ($Re \ll 1$) [Чуличков и др., 2000; Гузеватых и др., 2000; Pompano et al., 2008; Shen et al., 2008; Runyon et al., 2008; Злобина, Гурия, 2006; Guria et al., 2010; Guy et al., 2007; Neevs et al., 2010; Falati et al., 2002; Furie, Furie, 2007]. В частности, известно, что в бесконвективных условиях процесс свертывания крови запускается пороговым образом [Khanin, Semenov, 1989; Jesty et al., 2005; Willems et al., 1991; Kessels et al., 1994; Гурия, 2002; Pokhilko, 1998], а пространственный рост тромба определяется тромбиновой автоволной [Атауллаханов, Гурия, 1994; Ataullakhanov et al., 1998; Атауллаханов и др., 1995]. Теоретические [Чуличков и др., 2000; Гузеватых и др., 2000; Гузеватых, 2000] и экспериментальные [Pompano et al., 2008; Runyon et al., 2008; Shen et al., 2008] исследования показали, что порог потери устойчивости жидкого состояния при активации тромбообразования в движущейся крови определяется не только биохимическими характеристиками системы свертывания, но и условиями течения. При невысоких скоростях сосудистого кровотока ($Re \ll 1$) активации внутрисосудистого свертывания способствует как замедление кровотока [Чуличков и др., 2000; Гузеватых и др., 2000], так и увеличение степени стенозирования сосуда [Гузеватых и др., 2000; Гузеватых, 2000]. Теоретическое изучение механизмов активации каскада свертывания в условиях интенсивного кровотока ($Re > 1$) до настоящего времени ограничивалось лишь анализом ситуаций в прямоточных сосудах [Злобина, Гурия, 2006; Guria et al., 2010].

Анализ процессов свертывания крови в условиях быстрых течений в сосудах с атеросклеротическими повреждениями до настоящего времени не проводился. Исследования такого рода представляются крайне актуальными, так как образующиеся в таких условиях сгустки крови могут приводить к летальным исходам вследствие инфаркта [Давыдовский, 1969; Davies, Thomas, 1985]. Трудность анализа таких ситуаций отчасти связана с тем, что ряд допущений, справедливых при теоретическом изучении процессов свертывания крови в условиях медленных течений, не может полагаться правомерным в условиях быстрого кровотока. Как правило, предполагается, что проницаемость сосудистых стенок не зависит от характера пристеночного течения. Это допущение является правомерным далеко не всегда. Известно, что свойства сосудистых стенок in vivo изменяются в широких пределах в зависимости от характеристик течения [Каро и др., 1981; Tarbell, 2010; Khayutin et al., 1986; Melkumyants et al., 1989; Gertz, Roberts, 1990].

В случае медленных течений ($Re < 1$) влиянием кровотока на проницаемость сосудистых стенок можно пренебречь [Gertz, Roberts, 1990; Tarbell, 2010]. Однако в случае интенсивных внутрисосудистых течений ($Re \sim 100$) такое допущение уже нельзя считать оправданным [Gertz, Roberts, 1990; Tarbell, 2010]. В данной работе предметом исследования являлось влияние изменения проницаемости сосудистых стенок по отношению к прокоагулянтам на пороговую активацию внутрисосудистого тромбообразования. Такого рода изменение проницаемости в реальных сосудах может возникать под действием пристеночных касательных напряжений [Gertz, Roberts, 1990; Tarbell, 2010].

Кроме того, следует учитывать, что в стенозированных сосудах течение крови, вообще говоря, может иметь нетривиальную топологическую структуру. В пространственно разнесенных частях сосуда в один и тот же момент времени могут складываться сильно различающиеся условия нуклеации процессов свертывания. Топологические изменения структуры течения, свойственные условиям быстрого кровотока, могут приводить к кардинальным изменениям не только формы, но и числа очагов нуклеации, провоцируя при определенных обстоятельствах запуск макроскопического тромбообразования. В работе подробно рассмотрены механизмы пороговой активации тромбообразования и исследованы свойства очагов нуклеации, находящихся как в пристеночной области (stagnation points), так и в центрах застойных зон.

В настоящей работе построена физико-математическая модель, описывающая гидродинамические условия активации системы свертывания крови в стенозированных сосудах. Показано, что построенная модель позволяет находить как величину порога гидродинамической активации системы свертывания крови, так и исследовать характерные сценарии развития ранних этапов процесса тромбообразования. В заключительном разделе обсуждаются возможности интерпретации клинических данных, относящихся к процессам внутрисосудистого тромбообразования в свете полученных теоретических результатов.

2. Постановка задачи

2.1. Геометрия задачи

Рассматривалось движение крови и активация тромбообразования в сосудах, геометрия которых подобна представленной на рисунке 1. Стенки сосуда полагались недеформируемыми. Кровь рассматривалась как вязкая несжимаемая ньютоновская жидкость с постоянными значениями кинематической вязкости (ν) и плотности (ρ), движущаяся в плоском (2D) канале переменного сечения (см. рисунок 1).

Стенозированный участок сосуда аппроксимировался функцией Гаусса:

$$y(x) = L_y(1 - s)e^{-\frac{x^2}{2d^2}}, \tag{1}$$

где x — координата, направленная вдоль сосуда, а y — поперек сосуда, L_y — поперечный размер сосуда, $s = (H/L_y) \in (0; 1)$ — степень открытости стенозированного сосуда, H — минимальный просвет сосуда, а d — ширина стеноза (см. рисунок 1).

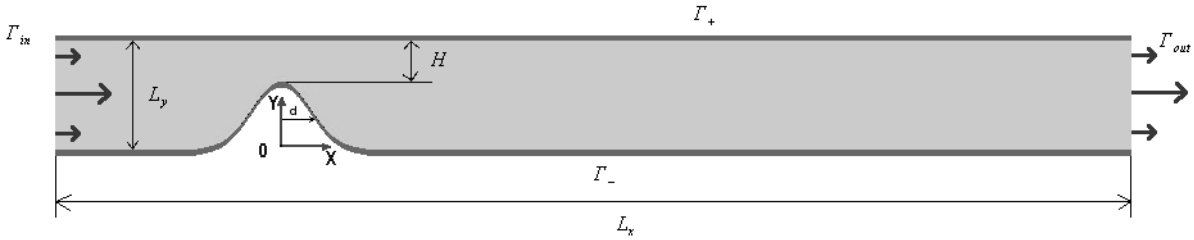


Рис. 1. Геометрия задачи. L_x — продольный размер рассматриваемого участка сосуда, L_y — его поперечный размер, H — минимальный размер просвета сосуда. Символами Γ_+ и Γ_- схематически обозначены верхняя и нижняя границы. Γ_{in} и Γ_{out} — обозначения левой и правой границ

2.2. Основные уравнения

Поле скоростей $\vec{V}(x, y, t)$ и поле давлений $p(x, y, t)$ определялись системой уравнений [Бэтчелор, 1973; Nield, Bejan, 2006]:

$$\frac{\partial \vec{V}}{\partial t} + \left(\vec{V}, \vec{\nabla}\right)\vec{V} = -\frac{1}{\rho}\vec{\nabla}\, p + \nu\nabla^2\vec{V} - \alpha_p\nu\vec{V}, \tag{2}$$

$$\left(\vec{\nabla}, \vec{V}\right) = 0, \tag{3}$$

где t — время, $\vec{\nabla}$ — оператор Гамильтона, α_p отображает фильтрационное сопротивление полимерной сети фибрина (в тех случаях, когда формирование такой сети имеет место).

Для описания кинетики процесса свертывания крови использовалась предложенная ранее феноменологическая модель [Guria et al., 2009; Guria et al., 2010; Рухленко и др., 2012]:

$$\frac{\partial u}{\partial t} = -k_d u + D_u \nabla^2 u - \left(\vec{V}, \vec{\nabla}\right) u, \tag{4}$$

$$\frac{\partial \theta}{\partial t} = k_u u + \frac{\alpha \theta^2}{\theta + \theta_0} - \chi_1 \theta - \gamma \theta \varphi + D_\theta \nabla^2 \theta - \left(\vec{V}, \vec{\nabla}\right) \theta, \tag{5}$$

$$\frac{\partial \varphi}{\partial t} = \beta \theta \left(1 - \frac{\varphi}{c}\right)\left(1 + \left(\frac{\varphi}{\varphi_0}\right)^2\right) - \chi_2 \varphi + D_\varphi \nabla^2 \varphi - \left(\vec{V}, \vec{\nabla}\right) \varphi, \tag{6}$$

$$\frac{\partial F_g}{\partial t} = -k_g F_g \theta - \epsilon_g \left(F_g - F_g^0\right) + D_g \nabla^2 F_g - \left(\vec{V}, \vec{\nabla}\right) F_g, \tag{7}$$

$$\frac{\partial M_1}{\partial t} = k_g F_g \theta - k_r M_1 + D_f \nabla^2 M_1 - b_p \left(\vec{V}, \vec{\nabla}\right) M_1, \tag{8}$$

$$\frac{\partial M_2}{\partial t} = k_g F_g \theta + 4 k_p (M_2 + M_1)^2 - \frac{k_b}{3}\left(\frac{M_2^2}{M_1} - M_1\right) - k_r M_2 + D_f \nabla^2 M_2 - b_p \left(\vec{V}, \vec{\nabla}\right) M_2, \tag{9}$$

где u — концентрация первичного прокоагулянта, содействующего активации системы свертывания крови, который нарабатывается в ткани вследствие развития в ней патологического процесса; θ и φ — концентрации тромбина и ингибитора свертывания [Атауллаханов, Гурия, 1994; Атауллаханов и др., 1994]; F_g — концентрация фибриногена; M_1 и M_2 — первый и второй моменты распределения системы полимеров фибрина, которые выражаются через концентрации его k-звенных олигомеров F_k следующим образом [Guria et al., 2009]:

$$M_n = \sum_{k=1}^{\infty} k^n F_k, \quad n = 1,\ 2. \tag{10}$$

Полагалось, что полимерные цепи фибрина не полностью увлекаются потоком вследствие переплетения между собой. Для того, чтобы отразить этот факт, в уравнения (8)–(9) был введен коэффициент увлечения моментов фибрина потоком $b_p \in [0; 1]$. Эффективные коэффициенты диффузии моментов фибрина D_f и увлечения моментов потоком b_p полагались зависящими от значений M_1 и M_2 (см. выражения (16) и (17)).

Первый момент фибрина $M_1 = M_1(x, y, t)$ отражал общее количество мономерных звеньев во всех полимерных молекулах фибрина в рассматриваемом элементе объема $dxdy$. Средневесовой (средневзвешенный) молекулярный вес [Цветков и др., 1964; Эйрих, 1962] фибринового олигомера при этом давался выражением [Friedlander, 2000]:

$$M_w = \sum_{k=1}^{\infty} m_0 k \cdot w_k = m_0 \frac{M_2}{M_1} \equiv m_0 N_w, \tag{11}$$

где m_0 — масса мономера фибрина, $w_k = {kF_k}/{\left(\sum\limits_{m=1}^{\infty} mF_m\right)}$ — весовая доля k-меров в системе, а N_w — среднее количество мономерных звеньев в полимерах фибрина. Из формулы (11) видно, что чем больше отношение M_2/M_1, тем больше величина средневзвешенного молекулярного веса M_w, то есть тем более крупные сгустки будут преобладать в системе.

В классической теории полимеризации переход к желированию связывают с сингулярным расхождением второго момента M_2 ($M_2 \to \infty$ при $t \to t^* \neq \infty$, где t^* — время желирования) [Flory, 1941; Sandkuhler et al., 2004; Stockmayer, 1943]. Формально это соответствует переходу всей системы (вплоть до ее естественных границ) в желированное состояние к моменту времени t^*. Фактически речь идет о формировании в конечном счете *одной* единственной фибрин-полимерной супермакромолекулы, занимающей весь объем системы[1].

[1] И обладающей массой, соизмеримой с массой всего способного к полимеризации вещества в системе.

В рамках данной работы исследовались процессы, происходящие на ранних стадиях перехода крови к желированию. Сначала нами рассматривались ситуации, когда характерные размеры растущих фибриновых микросгустков были меньше или же становились сопоставимы с характерным расстоянием между ними[1]. Затем учитывалось, что в ходе дальнейшей полимеризации фибрина имеет место загустевание раствора, вследствие чего изменяется и оказываемое фибриновой сетью сопротивление потоку. А именно — полагалось, что при увеличении соотношения M_2/M_1 сверх критического значения N_w^{pol} (отвечающего условиями «полуразбавленности»), фильтрационное сопротивление формирующейся фибриновой сети α_p становилось отличным от нуля.

Для оценки характерного размера фибриновых сгустков R_{clots} использовалось известное в физике полимеров выражение [де Жен, 1982; Гроссберг, Хохлов, 1989; Бирштейн, Птицин, 1964]:

$$R_{clots} = l_0 \sqrt{N_w K}, \tag{12}$$

где l_0 — характерная длина мономера фибрина, а K — количество мономеров фибрина, образующих куновский сегмент [Гроссберг, Хохлов, 1989]. Полагалось, что в рассматриваемой нами системе нуклеация фибриновых сгустков происходит преимущественно на примесях[2], концентрация которых в крови равна n_0 (размерность $[n_0] = [\text{см}^{-3}]$). Условие полуразбавленности раствора при этом имеет вид:

$$\frac{M_2}{M_1} = N_w^{pol} \equiv \frac{1}{n_0^{2/3} l_0^2 K}. \tag{13}$$

Из выражения (13) следует, что величина фильтрационного сопротивления α_p отлична от нуля во всех областях пространства, в которых выполнено условие:

$$M_2 \geq \frac{M_1}{n_0^{2/3} l_0^2 K}. \tag{14}$$

Для величин фильтрационного сопротивления фибриновой сети α_p, эффективного коэффициента диффузии моментов фибрина D_f и коэффициента увлечения моментов фибрина потоком b_p использовались следующие выражения (см. приложение А):

$$\alpha_p = k_{num} N_a^2 M_1^2 K^2 l_0^4, \tag{15}$$

$$D_f = D \cdot \frac{1}{N_w} \cdot \frac{1}{1 + N_w/N_w^{pol}}, \tag{16}$$

$$b_p = \frac{1}{1 + N_w/N_w^{pol}}, \tag{17}$$

где N_a = — число Авогадро, k_{num} — коэффициент пересчета размерностей длины (см. выражение (38)), а D — коэффициент диффузии мономера фибрина. В настоящей работе размерности величин: $[M_1] = [\text{моль/л}]$, $[l_0] = [\text{см}]$, $[N_a] = [\text{моль}^{-1}]$, и в таком случае для k_{num} справедливо: $k_{num} = 10^{-6}$.

Полагалось, что диффузия молекул прокоагулянта (u), тромбина (θ), ингибитора (φ) и фибриногена (F_g) сквозь фибриновую сеть происходит свободно (см. приложение А).

[1] Такие растворы в коллоидной химии называются полуразбавленными [де Жен, 1982; Гроссберг, Хохлов, 1989].
[2] В качестве которых, предположительно, выступают фосфолипиды [Баркаган, Момот, 1999].

2.3. Начальные и граничные условия

В рассмотренной постановке полагалось, что кровь поступает в сосуд слева, а покидает его справа (см. рисунок 1). На левой границе в качестве граничного условия на скорость задавался пуазейлевский профиль:

$$V_x|_{\Gamma_{\text{in}}} = \frac{4V_0}{L_y^2} y(L_y - y), \tag{18}$$

$$V_y|_{\Gamma_{\text{in}}} = 0. \tag{19}$$

На правой границе давление принималось равным нулю:

$$p|_{\Gamma_{\text{out}}} = 0. \tag{20}$$

На верхней Γ_+ и нижней Γ_- стенках полагались выполненными условия полного прилипания (скорость потока полагалась равной нулю).

Предполагалось, что выше по потоку от рассматриваемого участка сосуда отсутствуют очаги активации процессов свертывания крови. Вследствие этого значения переменных u, θ, φ, M_1 и M_2 на левой границе сосуда во все моменты времени полагались равными нулю. На правой границе на них накладывалось условие равенства нулю градиента, традиционно используемое при моделировании реагирующих течений, на границах которых течение покидает область задачи [Оран, Борис, 1990; Hirsch, 2007].

Проницаемость стенок сосуда для тромбина (θ), ингибитора (φ), фибриногена (F_g) и полимеров фибрина всюду полагалась ничтожно малой. Для первичного прокоагулянта (u) верхняя стенка Γ_+ полагалась непроницаемой, в то время как проницаемость нижней «искривленной» стенки Γ_- полагалась зависящей от касательного напряжения: $\mu = \mu(|\gamma_{sh}|)$. Касательное напряжение на нижней стенке сосуда определялось выражением:

$$|\gamma_{sh}| = \nu\rho \left| \frac{\partial \vec{V}}{\partial \vec{n}} \bigg|_{\Gamma_-} \right|, \tag{21}$$

где $\frac{\partial}{\partial \vec{n}}\Big|_{\Gamma_-}$ — производная по нормали к Γ_-.

Зависимость $\mu(|\gamma_{sh}|)$ аппроксимировалась кусочно-линейной функцией следующего вида:

$$\mu = \begin{cases} \mu_1, & |\gamma_{sh}| \le \gamma_1, \\ \dfrac{|\gamma_{sh}| - \gamma_1}{\gamma_2 - \gamma_1}(\mu_2 - \mu_1) + \mu_1, & \gamma_1 < |\gamma_{sh}| < \gamma_2, \\ \mu_2, & |\gamma_{sh}| \ge \gamma_2, \end{cases} \tag{22}$$

где μ_1 — проницаемость стенки при допороговых пристеночных касательных напряжениях, а μ_2 — при запороговых.

Для описания процесса инфильтрации первичного прокоагулянта в поток через нижнюю границу Γ_- в модели использовалось следующее граничное условие:

$$-D \frac{\partial u}{\partial \vec{n}}\bigg|_{\Gamma_-} = \mu(|\gamma_{sh}|)\left(u_0 - u|_{\Gamma_-}\right), \tag{23}$$

где $\frac{\partial}{\partial \vec{n}}\Big|_{\Gamma_-}$ — производная по нормали к Γ_-, u_0 — параметр, отображающий уровень первичного прокоагулянта в прилегающей к сосуду ткани, а $u|_{\Gamma_-}$ — концентрация первичного активатора в потоке непосредственно у нижней границы рассматриваемой области (Γ_-).

В данной работе рассматривались лишь ситуации, когда в начальный момент времени концентрации первичного прокоагулянта (u), тромбина (θ), ингибитора свертывания (φ) и всех моментов фибрина всюду в рассматриваемой области были пренебрежимо малыми.

2.4. Анализ числа управляющих параметров

Уравнения (2)–(9), дополненные выше указанными начальными и граничными условиями, представляют собой замкнутую систему уравнений в частных производных, достаточную для исследования процессов активации системы свертывания и ранних стадий тромбообразования в стенозированном сосуде. Всюду далее, говоря о математической модели процессов активации внутрисосудистого свертывания крови в стенозированных сосудах, мы будем иметь ввиду систему (2)–(9), дополненную перечисленными граничными условиями.

В рамках данной работы авторы ограничились рассмотрением квазистационарных гидродинамических ситуаций, полагая, что процессы тромбообразования происходят медленнее, чем процессы установления полей скоростей и давлений [Чуличков и др., 2000][1], в то время как характерное время пульсационных колебаний потока значительно меньше, чем характерное время развития процессов тромбообразования. С учетом этого уравнения (2)–(3) принимают вид:

$$\left(\vec{V}, \vec{\nabla}\right)\vec{V} = -\frac{1}{\rho}\vec{\nabla}\, p + \nu\nabla^2\vec{V} - \alpha_p\nu\vec{V}, \tag{24}$$

$$\left(\vec{\nabla}, \vec{V}\right) = 0. \tag{25}$$

При исследовании ранних этапов тромбообразования степень конверсии фибриногена в фибрин мала, то есть $M_1 \ll F_g$. В силу этого концентрация фибриногена (если не оговаривается обратное) полагалась всюду постоянной:

$$F_g = F_g^0 = \text{const}. \tag{26}$$

В данной работе акцент делался на анализе процессов активации тромбообразования в интенсивных течениях ($Re \gg 1$), в которых конвективный массоперенос доминирует над диффузионным. В такого рода случаях концентрация первичного прокоагулянта в потоке значительно меньше, чем непосредственно под стенкой сосуда в прилегающей к нему ткани. В соответствии с этим будет полагаться:

$$u_0 \gg u(x, y, t) \qquad \forall\ x,\ y,\ t. \tag{27}$$

С учетом (27) граничное условие (23) принимает вид:

$$-D\left.\frac{\partial u}{\partial \vec{n}}\right|_{\Gamma} = \mu(|\gamma_{sh}|)\,(u_0 - u|_{\Gamma}) \approx \mu(|\gamma_{sh}|)u_0. \tag{28}$$

С учетом (24)–(28) уравнения (2)–(9), а также соответствующие им граничные условия, были приведены к безразмерному виду (см. приложение B). Выяснилось, что в случае общего положения поведение системы определяется 20 истинными безразмерными параметрами [Баренблатт, 2009]. В данной работе нам представлялось целесообразным ограничиться исследованием поведения системы при варьировании 4-х ключевых параметров[2]: Re, s, $\tilde{d}$, $\tilde{\mu}_2$, представляющих наибольший интерес в свете возможных биомедицинских приложений. Значения прочих параметров, полагавшихся в данной работе неизменными, приведены в приложении C (табл. 1).

[1] Это допущение справедливо, поскольку скорость автоволны свертывания гораздо меньше скорости звука в крови.
[2] См. приложение B.

3. Методы

3.1. Численные методы и использованные программные комплексы

При численном решении системы уравнений (4)–(9) использовался известный метод «разделения по физическим процессам» [Оран, Борис, 1990]. На первом полушаге рассчитывался массоперенос в подсистеме (конвекция и диффузия), а на втором выполнялись расчеты, учитывающие особенности кинетической реакционной подсистемы, описывающей наработку факторов свертывания крови.

Расчет велся на неструктурированных сетках, содержащих как четырехугольники, так и треугольники [Оран, Борис, 1990; Patankar, 1980]. Сетки генерировались в программе SALOME [http://www.salome-platform.org/]. Для исследования порога активации процессов тромбообразования использовались сетки с дополнительным измельчением размера ячеек у стенки в окрестности бляшки. В некоторых случаях использовались сетки с измельчением размеров ячеек в окрестности сепаратрис, отделяющих застойные зоны от основного потока.

Дискретизация уравнений в частных производных производилась с использованием метода конечных объемов [Patankar, 1980]. Для представления членов, описывающих процессы конвективного массопереноса в системе, использовался метод разностей против потока [Patankar, 1980]. Для коррекции ошибок в потоковых членах, обусловленных неортогональностью сетки, применялась специальная процедура, т.н. «over-relaxed correction» [Jasak, 1996]. Поле скоростей и давлений находилось из уравнений (2)–(3), решение которых производилось с помощью алгоритма SIMPLE [Patankar, 1980]. Критерием сходимости численного расчета являлось условие, что невязка[1] не превышает 10^{-7}.

Решение обыкновенных дифференциальных уравнений производилось с помощью метода дифференцирования назад 5-го порядка точности с адаптивным шагом [Оран, Борис, 1990].

Программная реализация численных процедур осуществлялась с использованием библиотек открытых кодов OpenFOAM [OpenFOAMCite, 2009] и sundials [Hindmarsh et al., 2005]. Графическое представление результатов расчетов производилось с помощью некоммерческих программ ParaView [Henderson, 2007] и gnuplot [http://www.gnuplot.info/].

3.2. Допущения, использованные при описании процессов полимеризации

Поскольку рассматриваемая система (4)–(9) предназначена для описания взрывных процессов полимеризации, в ряде аналитически исследованных сценариев [Злобина, 2009] величина второго момента M_2 демонстрировала способность к формально неограниченному росту за конечное время $t = t^*$. Эти режимы соответствуют тем случаям, в которых при $t > t^*$ в рассматриваемом элементе системы имеет место сформировавшийся гель. При проведении численных расчетов нам приходилось ограничивать величину M_2 сверху некоторым значением $M_2^{\max}$:

$$M_2 \leq M_2^{\max}. \tag{29}$$

При выборе численного значения $M_2^{\max}$ мы руководствовались следующими соображениями. С одной стороны, при выборе неоправданно большого значения величины $M_2^{\max}$ происходило переполнение машинной памяти. С другой стороны, выбор неоправданно низких значений $M_2^{\max}$ приводил к неадекватному описанию сценариев развития тромбообразования. Нам представлялось, что о формировании «зрелого» геля имеет смысл говорить в тех лишь случаях, когда характерный размер отдельных сгустков ($R_{clots} = l_0 \sqrt{N_w K}$) превышает больше чем на порядок характерное расстояние между центрами нуклеации ($R_n = n_0^{-1/3}$).

[1] Способ вычисления невязки описан в [Jasak, 1996].

Из этих соображений следует, что для достижения поставленных в работе целей достаточно ограничиться рассмотрением ситуаций, когда для $M_2^{\max}$ справедливо соотношение (ср. с выражением (13)):

$$M_2^{\max} = 10^2 \cdot M_1 N_w^{pol}. \tag{30}$$

3.3. Методы поиска пороговых значений параметров

Расчеты показали, что при варьировании ключевых параметров задачи Re, s, $\tilde{d}$ и $\tilde{\mu}_2$ в ряде случаев имела место кардинальная смена характера эволюции рассматриваемой системы в ответ на незначительное изменение параметра. А именно, релаксационное установление стационарных распределений всех переменных внезапно сменялось взрывным запуском процессов желирования. Пороговые значения параметров, в окрестности которых наблюдался такой переход, определялись двумя различными способами.

Первый из них состоял в том, что сначала находились такие два значения изучаемого параметра, при одном из которых система эволюционировала к стационарному состоянию, а при другом имел место переход к желированию. После этого пороговое значение находилось с помощью известной процедуры деления отрезка пополам [Press et al., 1992].

При этом в качестве критерия стационарности использовалось условие

$$g_{stat}(t, \delta t)|_{\delta t = 1\ c} < 10^{-4}, \tag{31}$$

где $g_{stat}(t, \delta t)$ давалось выражением:

$$g_{stat}(t, \delta t) = \max_i \begin{cases} 0, & M_2(t, x_i, y_i) = M_2(t - \delta t, x_i, y_i) = 0, \\ \left| \dfrac{M_2(t, x_i, y_i) - M_2(t - \delta t, x_i, y_i)}{M_2(t, x_i, y_i) + M_2(t - \delta t, x_i, y_i)} \right|, & M_2(t, x_i, y_i)^2 + M_2(t - \delta t, x_i, y_i)^2 \neq 0. \end{cases} \tag{32}$$

Второй способ состоял в следующем. При нескольких значениях параметра, при которых наблюдалось желирование, вычислялось время ожидания начала процесса гель-образования — t^*. Далее экстраполированием находилось значение параметра, при котором t^* формально должно было бы обратиться в бесконечность (а обратная ему величина — в ноль). Найденное таким образом значение параметра принималось в качестве порогового.

Использованные в работе методы оценки критических значений параметров в известном смысле дополняют друг друга. Первый из них оперирует характеристиками системы, свойственными как жидкому, так и гелеобразному состоянию крови. В рамках второго метода отслеживаются только кинетические характеристики процесса тромбообразования — время ожидания свертывания t^* и его изменение при вариации параметров.

4. Результаты

4.1. Пороговая гидродинамическая активация внутрисосудистого свертывания

Влияние скорости кровотока на пороговую активацию системы свертывания исследовалось при различных уровнях инфильтрации прокоагулянта в поток. Скорость кровотока в рамках модели характеризовалась величиной безразмерного параметра Re[1] (см. приложение B):

$$Re = \frac{V_0 L_y}{\nu}. \tag{33}$$

[1] Называемого числом Рейнольдса.

Интенсивность инфильтрации прокоагулянта из ткани в кровоток характеризовалась безразмерным параметром $\tilde{\mu}_2$ (см. приложение В).

В результате проведенных расчетов удалось построить параметрическую диаграмму режимов в плоскости $(Re, \tilde{\mu}_2)$ (см. рисунок 2). Из нее видно, что параметрическая плоскость разбита на две непересекающиеся зоны: «I» и «II». При значениях параметров, принадлежащих зоне «I», макроскопическое тромбообразование в рассматриваемой системе не запускается. Зона «II» соответствует значениям параметров, при которых в кровотоке происходит активация процессов тромбообразования. Зоны «I» и «II» разделены на рисунке 2 «серой» зоной, численное исследование «тонкой структуры» которой в настоящее время затруднено.

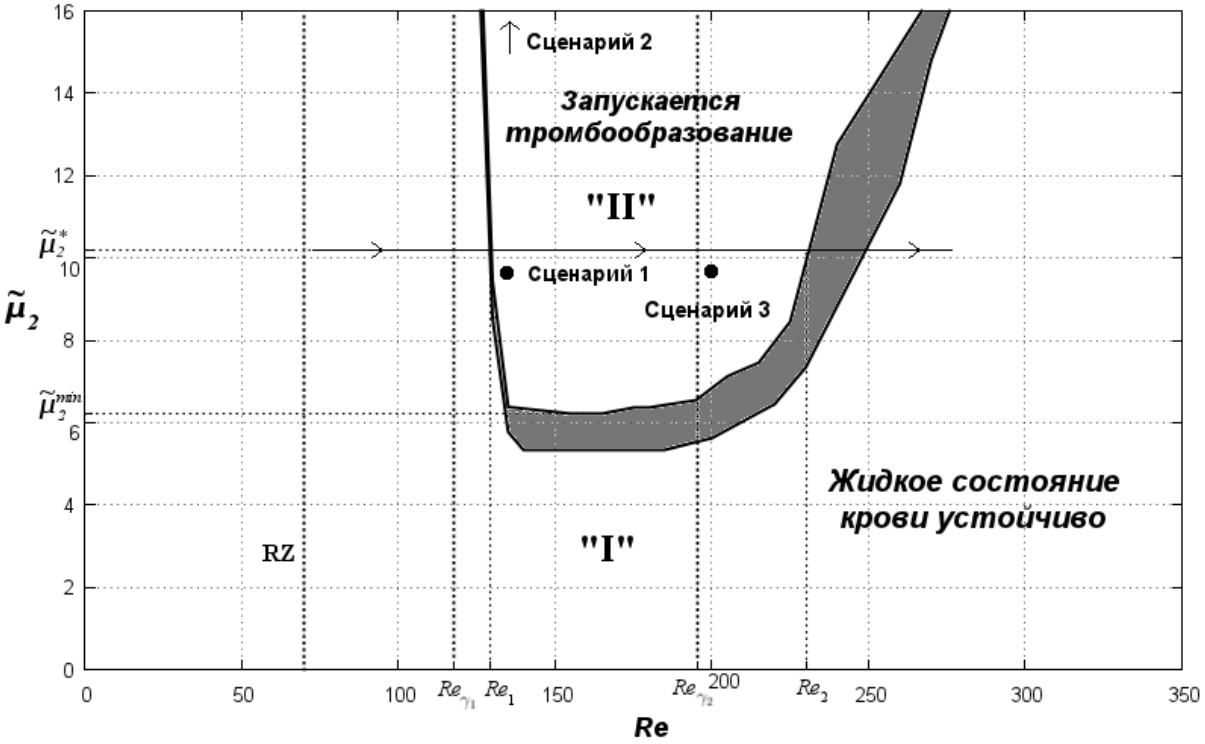


Рис. 2. Параметрическая диаграмма потери устойчивости жидкого состояния крови («язык свертывания»). Диаграмма отображает, при каких величинах интенсивности впрыска активирующих веществ, отображаемых величиной $\tilde{\mu}_2$, и каких скоростях потока, отвечающих значениям Re (см. приложение В), имеет место пороговая активация системы свертывания. Когда изображающая точка находится справа от вертикальной линии «RZ», за стенозом имеет место застойная зона. Если изображающая точка на диаграмме находится справа от линии «Re_{γ_1}» («Re_{γ_2}»), на поверхности бляшки присутствует участок, на котором касательное напряжение превосходит значение, равное γ_1 (γ_2). Прочие параметры расчета: $s = 0.5$, $\tilde{d} = 0.5$

Из рисунка 2 видно, что если $\tilde{\mu}_2$ достаточно мало, то любая прямая $\tilde{\mu}_2 = \text{const}$ будет лежать целиком в зоне «I», отвечающей устойчивому жидкому состоянию крови. Иными словами, активация системы свертывания при достаточно низкой интенсивности впрыска прокоагулянта невозможна ни при каком значении скорости потока (во всем рассматриваемом диапазоне Re).

Если значение $\tilde{\mu}_2$ превышает определенное значение $\tilde{\mu}_2^{\min}$, то всякая прямая $\tilde{\mu}_2 = \text{const} > \tilde{\mu}_2^{\min}$, как несложно видеть из рисунка 2, будет пересекать зону «II» (зону запуска процессов макроскопического тромбообразования). Легко видеть, что для каждого значения $\tilde{\mu}_2 > \tilde{\mu}_2^{\min}$ существуют два порога гидродинамической активации тромбообразования (см. рисунок 2, при-

мер с $\tilde{\mu}_2 = \tilde{\mu}_2^*$): нижний ($Re_1$) и верхний ($Re_2$). Свертывание крови запускается, лишь если $Re \in (Re_1; Re_2)$.

Для ряда точек, принадлежащих области «II», удалось вычислить время ожидания начала процесса гелеобразования T^*. Оказалось, что для всякого фиксированного числа Рейнольдса Re время ожидания начала желирования T^* изменяется в соответствии с асимптотическим соотношением

$$(\tilde{\mu}_2 - \tilde{\mu}_2^{crit})T^{*\,3} = C_1 = \text{const}, \tag{34}$$

где $\tilde{\mu}_2^{crit}$ — определенное значение параметра $\tilde{\mu}_2$, лежащее в «серой» зоне, а C_1 — величина, значение которой не зависит от $\tilde{\mu}_2$.

Расчеты показали, что при всяком фиксированном значении $\tilde{\mu}_2 > \mu_2^{\min}$ приближение изображающей точки к левой границе области «II» справа сопровождается изменением времени ожидания начала процесса гелеобразования в соответствии со следующим соотношением (см. рисунок 3):

$$(Re - Re_{crit})T^{*\,3} = C_2 = \text{const}, \tag{35}$$

где Re_{crit} — определенное значение Re, лежащее в серой зоне (например, это Re_1 для сплошной траектории на рисунке 2), а C_2 — величина, не зависящая от числа Рейнольдса (Re).

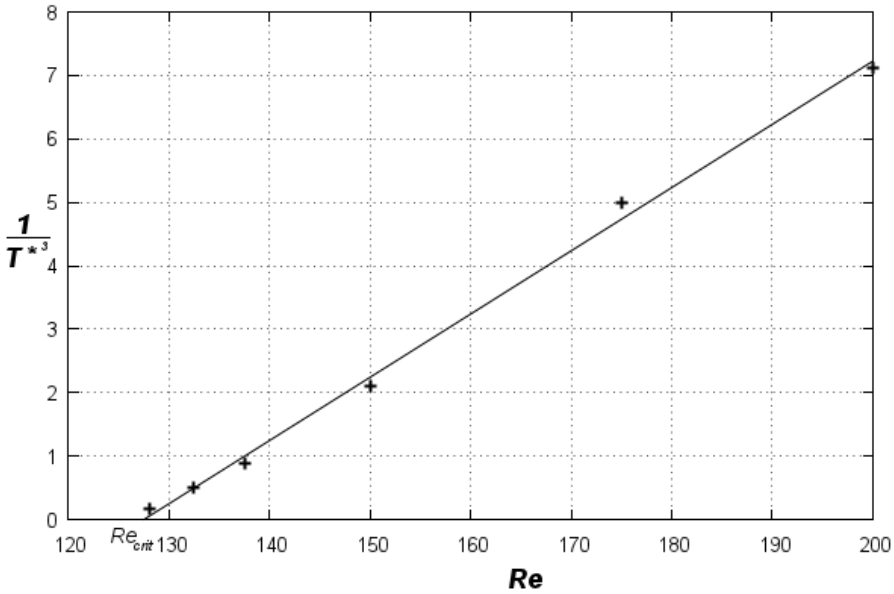
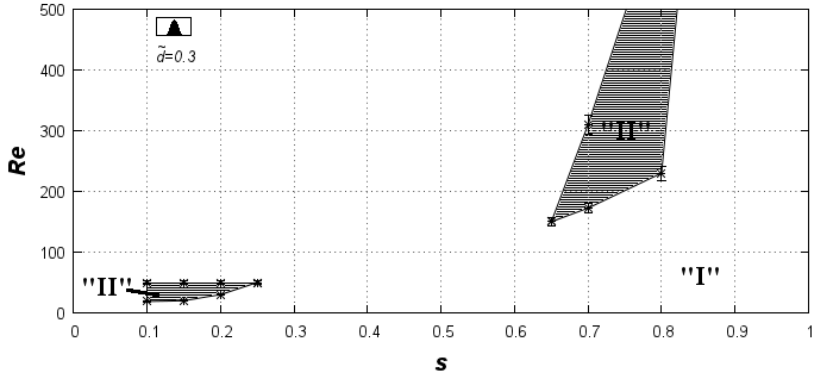


Рис. 3. Зависимость времени ожидания желирования T^* от числа Рейнольдса Re. Значения других параметров: $\tilde{\mu}_2 = 19$, $s = 0.5$, $\tilde{d} = 0.5$. Тонкая черная линия — линейная аппроксимация. Пересечение этой линии с осью абсцисс дает пороговое значение $Re_{crit} \approx 127.5$, при этом $C_2 \approx 10$ (см. выражение (35))

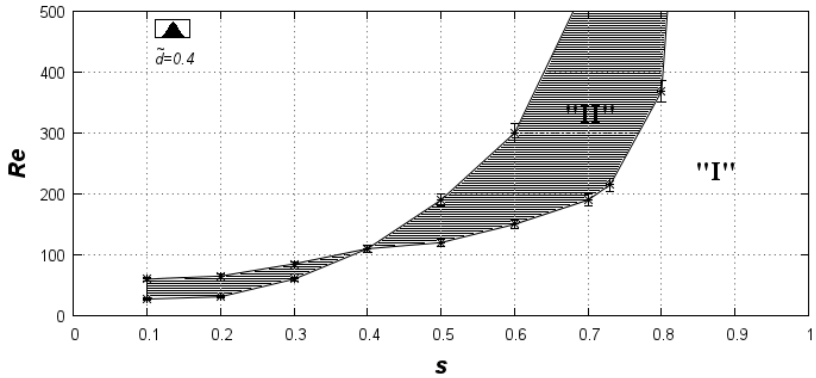
4.2. Влияние геометрии препятствия

Для того чтобы выяснить влияние геометрии препятствия на порог активации системы свертывания, поведение системы исследовалось в пространстве параметров $(Re, s, \tilde{d})$ ($10 \le Re \le 500$, $0.1 \le s \le 0.9$, $0.3 \le \tilde{d} \le 0.5$, $\tilde{\mu}_2 = 19$).

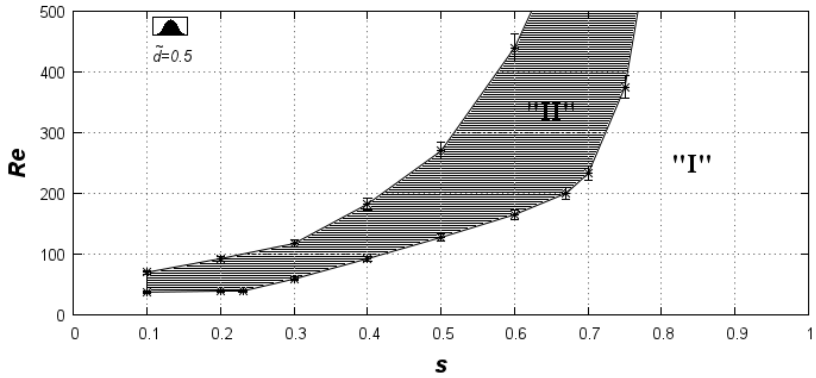
В результате проведенных расчетов выяснилось, что в пространстве $(Re, s, \tilde{d})$ области, в которых жидкое состояние крови устойчиво (зона «I») и в которых имеет место запуск процессов тромбообразования (зона «II»), разделены седлообразной поверхностью. Три сечения этой поверхности плоскостями $\tilde{d}$ = const приведены на рисунке 4.



(a)



(b)



(c)

Рис. 4. Сечения поверхности потери устойчивости жидкого состояния крови плоскостями $\tilde{d}$ = const в пространстве $(s, Re, \tilde{d})$. Зона «I» отвечают устойчивому жидкому состоянию крови, зона «II» (обозначена на рисунке штриховкой) — запуску процессов тромбообразования. (a) — $\tilde{d} = 0.3$, (b) — $\tilde{d} = 0.4$, (c) — $\tilde{d} = 0.5$. Плоскость $\tilde{d} = 0.4$ проходит через седловую точку. Расчет проводился при $\tilde{\mu}_2 = 19$

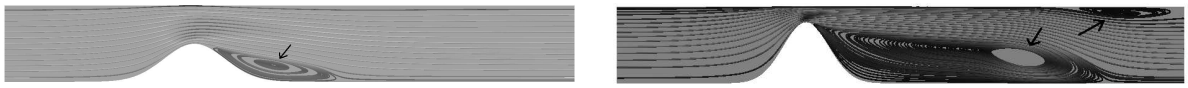
При $\tilde{d} > 0.4$ (случай пологих бляшек) область активации системы свертывания односвязна (см. рисунок 4c). Это, в частности, означает, что в данном случае всякое квазистатическое увеличение числа Re рано или поздно должно привести к активации свертывания крови.

При $\tilde{d} < 0.4$ область активации становится двухсвязной (см. рисунок 4a). В этом случае гидродинамическая активация свертывания невозможна в целом интервале промежуточных значений параметра s (отражающего степень открытости просвета сосуда).

Сечение поверхности, разграничивающей режимы поведения системы, плоскостью $\tilde{d} = \tilde{d}_{saddle} = 0.4$ проходит через седловую точку поверхности $(110; 0.4; 0.4)$ (см. рисунок 4b).

4.3. Типичные сценарии активации тромбообразования

В ходе численного исследования было обнаружено, что, в зависимости от значений числа Рейнольдса Re, степени перекрытия сосуда s и ширины бляшки d в системе устанавливаются течения (см. рисунок 5): a) не содержащие возвратных зон, б) содержащие одну зону с возвратным течением, расположенную у нижней стенки сосуда непосредственно за препятствием (застойная зона, см. рисунок 5a), и в) содержащие две зоны возвратных течений (см. рисунок 5b). Следует заметить, что течения трех вышеперечисленных топологических типов характерны и для сосудов, содержащих локализованные препятствия, отличной от гауссовой формы [Ван-Дайк, 1986; Griffith et al., 2005; Varghese et al., 2007].



(a) (b)

Рис. 5. Распределение линий тока при значениях параметров, соответствующих установлению в системе: (a) — одной застойной зоны, (b) — двух застойных зон (застойные зоны указаны стрелками)

Численные расчеты показали, что количество очагов нуклеации тромбообразования так же, как и их локализация в сосуде, существенным образом определяются топологией течения. В случае, когда возвратных течений нет, зародыши роста тромбов формируются исключительно у нижней стенки сосуда вниз по потоку от бляшки. Поведение системы качественно не отличается от наблюдаемого в прямоточных сосудах [Guria et al., 2010].

Было обнаружено, что при наличии застойных зон в сосуде помимо центров нуклеации тромбообразования, свойственных проточным течениям, могут иметь место и дополнительные центры нуклеации. В случае, когда за бляшкой находится одна застойная зона, в потоке могут иметь место как минимум три связанных с ней очага нуклеации первичного тромбообразования. В качестве такого рода очагов выступают области течений, содержащие элементы, в которых скорость течения стремится к нулю. К числу таких областей относится область, содержащая неподвижную точку в центре застойной зоны (точка 2, см. рисунок 6) и две области, прилегающие к точкам поворота, в которых сепаратрисная линия упирается в границу (точки 1 и 3, см. рисунок 6).

В тех случаях, когда тромбообразование не запускается (что соответствует значениям параметров из области «I» на рисунках 2 и 4), все переменные рассмотренной задачи со временем релаксируют к своим стационарным значениям. Такого рода состояния характеризуется наличием в системе исключительно мелкодисперсных сгустков фибрина (микросгустков), для которых среднее количество мономерных звеньев в полимерных цепях фибрина N_w много меньше критической величины N_w^{pol}. Плотность «облаков» микросгустков (в том числе и акустическая плотность среды [Guria et al., 2010]) в таких случаях характеризуется вторым моментом фибрина M_2. Характерное для таких ситуаций распределение M_2 в потоке приведено на рисунке 6. Как легко видеть из рисунка, микросгустки фибрина скапливаются в основном в области застойной зоны. В ней наблюдается два локальных максимума распределения M_2: один расположен у нижней границы Γ_- в окрестности верхней точки поворота (точка 1 на рисунке 6), второй расположен в центре застойной зоны (точка 2 на рисунке 6).

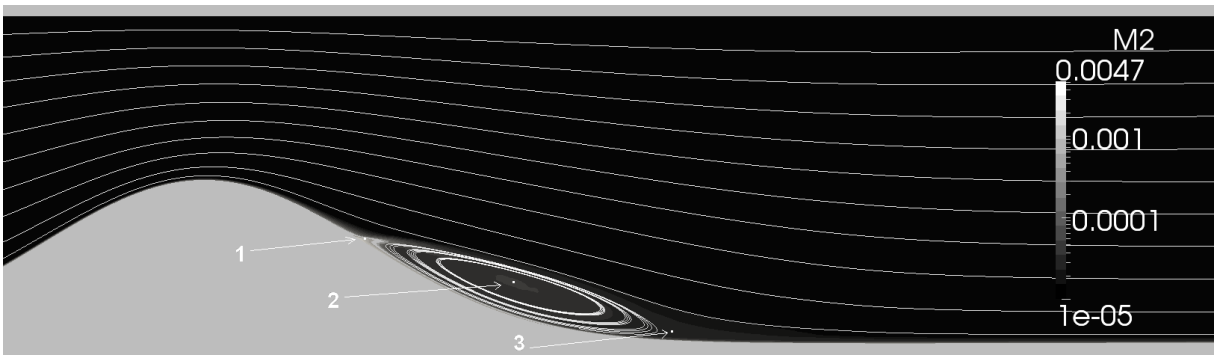


Рис. 6. Стационарное распределение второго момента фибрина M_2 в сосуде. Шкала для M_2 логарифмическая. Тонкие светлые сплошные линии на рисунке соответствуют линиям тока. Расчет проводился при следующих значениях параметров: $Re = 100$, $s = 0.5$, $\tilde{d} = 0.5$, $\tilde{\mu}_2 = 9.5$

Проведенные расчеты показали, что во всем исследованном диапазоне параметров запуск формирования макроскопических тромбов (который имеет место при значениях параметров, принадлежащих зоне «II» на рисунках 2 и 4) всегда стартовал из окрестности точки 1 (см. рисунок 6). При этом было обнаружено 3 различных характерных сценария дальнейшего развития процессов тромбообразования.

Сценарий 1. Формирование со́лидного тромба в застойной зоне через промежуточную стадию формирования нитевидной фибриновой структуры. На рисунке 7 представлена раскадровка одного из расчетов, иллюстрирующая данный сценарий. На рисунке 2 представлено положение изображающей точки, соответствующей значениям параметров $(Re, \tilde{\mu}_2)$, для которых были выполнены расчеты, позволившие привести раскадровку. Из рисунка 7 видно, что рост нитевидной структуры стартует из окрестности точки 1. Нитевидная структура растет вдоль сепаратриссы, отделяющей застойную зону от пролетных траекторий. Через некоторое время хвост нитевидной структуры заворачивается в зоне возвратного течения в клубок, после чего имеет место полное желирование в застойной зоне. В итоге формируется крупный со́лидный тромб.

Сценарий 2. Зарастание застойной зоны из двух центров. Типичная раскадровка данного сценария представлена на рисунке 8. Данный сценарий реализуется при значении $\tilde{\mu}_2 = 190$, выходящем за диапазон, представленный на рисунке 2. Сначала рост фибриновой структуры развивается также, как и в предыдущем случае, то есть вдоль сепаратриссы, отделяющей застойную зону. Наряду с этим, в определенный момент времени в застойной зоне появляется еще один центр полимеризации фибрина, расположенный в застойной зоне вблизи стенки сосуда (см. кадр 27-ой секунды на рисунке 8). Какое-то время продолжается рост обоих сгустков (см. кадр 28-ой секунды на рисунке 8). В конечном итоге в застойной зоне формируется один крупный со́лидный сгусток.

Сценарий 3. Формирование флотирующей в потоке фибриновой структуры. Было установлено, что при значениях параметров вблизи правой границы «языка свертывания» (см. рисунок 2, точка «Сценарий 3») в зоне «II», рост нитевидной структуры не сопровождается в дальнейшем формированием крупного тромба. Сформировавшаяся фибриновая нитевидная структура флотирует в потоке. При этом вдоль сосудистой стенки от места инфильтрации первичных прокоагулянтов в кровоток до конца застойной зоны имеет место медленное пленочное зарастание фибриновыми наслоениями. Вслед за сформировавшейся нитевидной структурой вниз по потоку тянется шлейф микросгустков фибрина (см. рисунок 9).

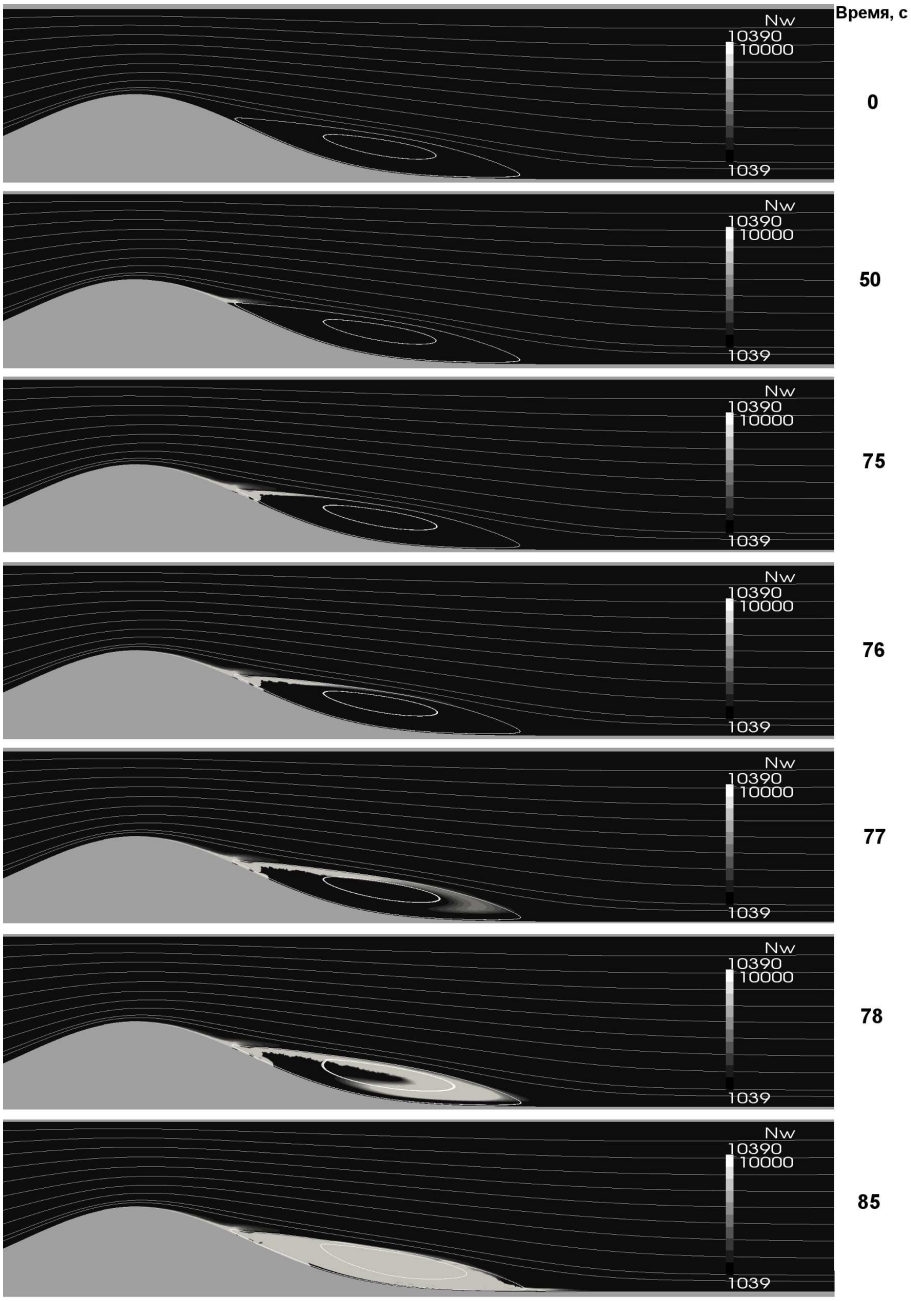


Рис. 7. Сценарий 1. Формирование со́лидного тромба в застойной зоне через промежуточную стадию формирования нитевидной структуры, растущей вдоль сепаратриссы застойной зоны. На рисунке градациями цвета обозначено среднее значение количества мономеров в полимерных цепях фибрина N_w. Максимум шкалы отвечает условию формирования пористой структуры (13). Расчет проводился при следующих значениях параметров: $Re = 130$, $s = 0.5$, $\tilde{d} = 0.5$, $\tilde{\mu}_2 = 9.5$ (см. рисунок 2, точка «Сценарий 1»)

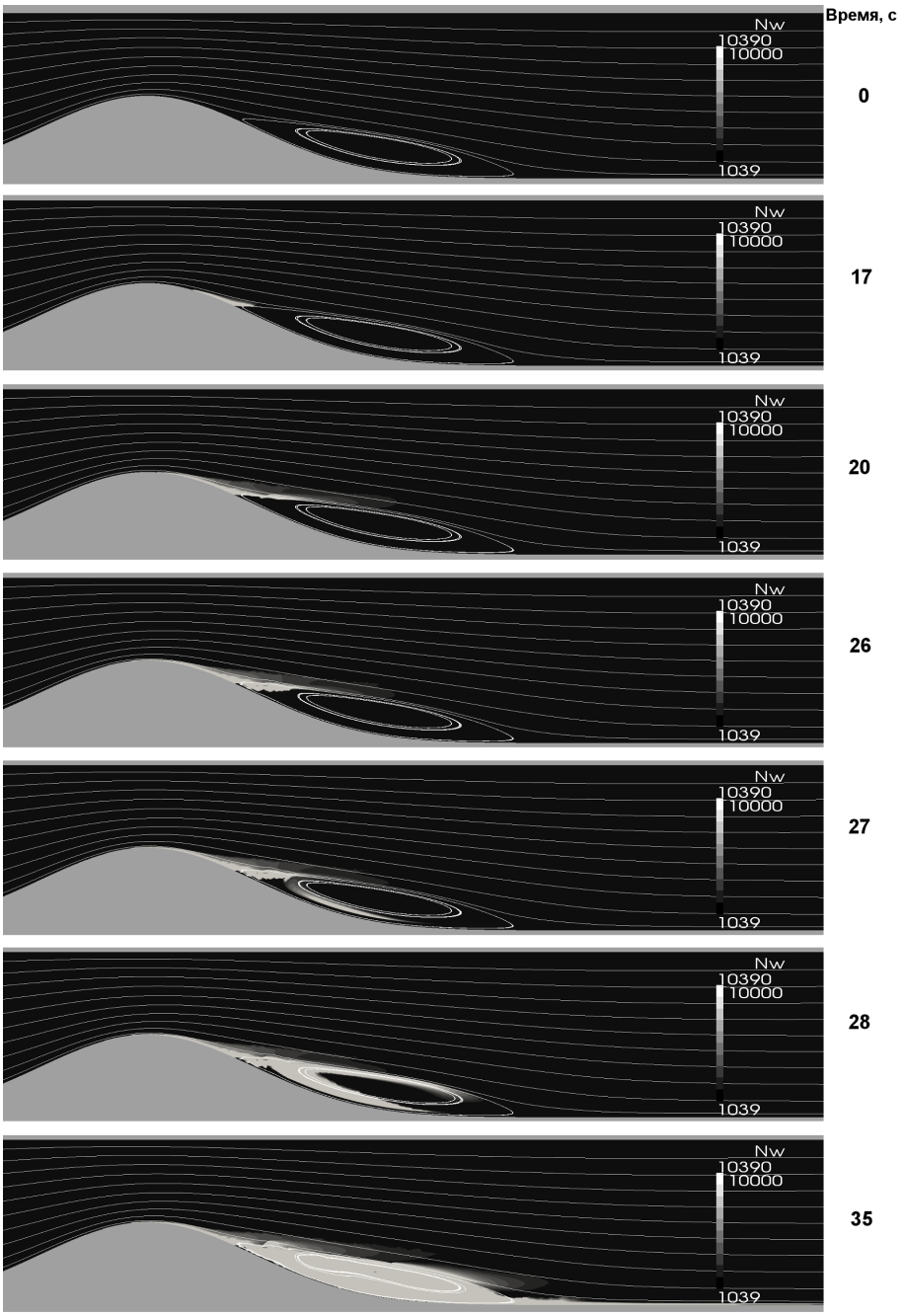


Рис. 8. Сценарий 2. Формирование со́лидного тромба в застойной зоне через промежуточную стадию роста сгустка из двух центров. На рисунке градациями цвета обозначено среднее значение количества мономеров в полимерных цепях фибрина N_w. Максимум шкалы отвечает условию формирования пористой структуры (13). Расчет проводился при следующих значениях параметров: $Re = 130$, $s = 0.5$, $\tilde{d} = 0.5$, $\tilde{\mu}_2 = 190$ (см. рисунок 2, стрелка «Сценарий 2»)

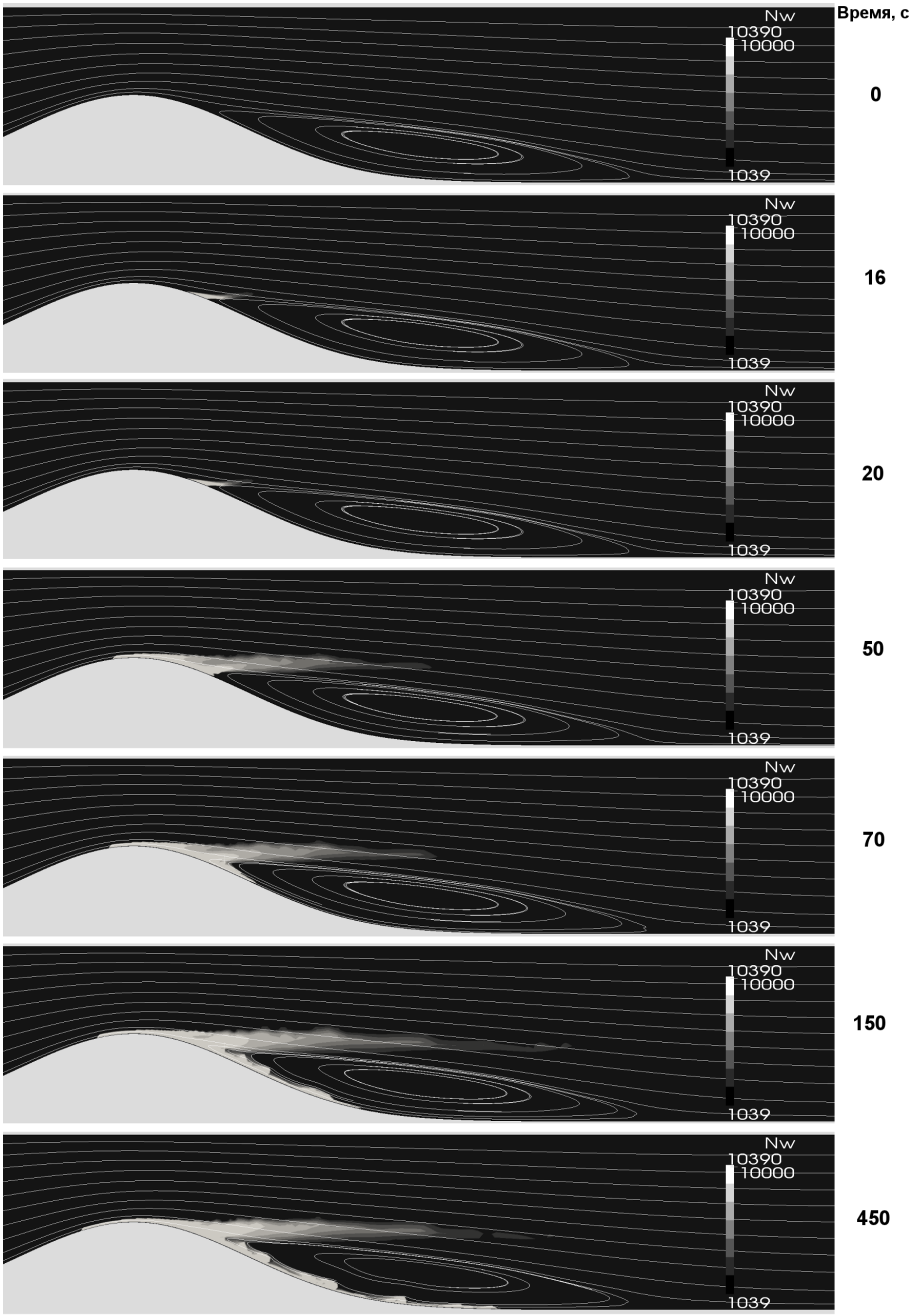


Рис. 9. Сценарий 3. Формирование флотирующей в потоке нитевидной структуры. На рисунке градациями цвета обозначено среднее значение количества мономеров в полимерных цепях фибрина N_w. Максимум шкалы отвечает условию формирования пористой структуры (13). Расчет проводился при следующих значениях параметров: $Re = 200$, $s = 0.5$, $\tilde{d} = 0.5$, $\tilde{\mu}_2 = 9.5$ (см. рисунок 2, точка «Сценарий 3»)

5. Обсуждение

В работе проанализированы условия гидродинамической активации плазменного звена системы свертывания крови и характерные сценарии ранних этапов развития процессов тромбообразования в стенозированных сосудах. Внутрисосудистая активация процессов свертывания крови полагалась обусловленной первичными прокоагулянтами, проникающими в кровоток сквозь сосудистую стенку из прилегающих к нему тканей. Как известно, первичные прокоагулянты нарабатываются в ткани вследствие развития в ней определенных патологических процессов к числу которых относятся как острые воспалительные процессы, так и некоторые из вялопротекающих хронических процессов [Davies, Thomas, 1985; Rentrop, 2000; Шмидт, Тевс, 1996]. По существующим представлениям к числу последних относятся и атеросклеротические процессы [Shepherd, Vanhoutte, 1979; Давыдовский, 1969; Davies, Thomas, 1985].

Численные методы решения поставленной задачи являются широко используемыми для моделирования реагирующих потоков [Оран, Борис, 1990; Patankar, 1980].

При выполнении работы использовались некоторые упрощающие допущения. В частности, мы ограничились рассмотрением только квазистационарных режимов течения крови. Стенки сосудов предполагались недеформируемыми.

Активация тромбоцитарного звена системы свертывания крови не принималась во внимание, поскольку по существующим представлениям активация тромбоцитов происходит при скоростях сдвига, значительно больших, чем те, которые изучались в проведенных нами численных экспериментах ($\gamma_{sh} \ll 5400$ с$^{-1}$) [Ruggeri, 1993; Ruggeri et al., 2006].

Полагалось, что локальное повышение пристеночного касательного напряжения влечет за собой локальное увеличение проницаемости сосудистой стенки для прокоагулогических факторов. Указанное увеличение проницаемости при интенсификации кровотока может быть ассоциировано с наблюдаемыми в клинической практике явлениями перфорирования и/или разрыва атеросклеротических бляшек [Gertz, Roberts, 1990]. Известны ситуации, в которых проницаемость сосудистой стенки повышается не вследствие разрыва слоев интимы сосуда, а в результате ее обратимого механического растяжения [Tarbell, 2010]. Зависимость проницаемости сосудистой стенки от величины касательного напряжения аппроксимировалось кусочно-линейной функцией ($\mu = \mu(|\gamma_{sh}|)$, см. выражение 22). Критическая величина касательного напряжения $|\gamma_{sh}^{crit}|$, при котором наблюдается повышение проницаемости сосудистой стенки, полагалась лежащей в интервале от 10 до 20 дин/см^2 [Tarbell, 2010; Каро и др., 1981; Gertz, Roberts, 1990] (см. табл. 1). При этом проницаемость недеформированных участков стенки сосуда для прокоагулянтов полагалась ничтожно малой.

Построенная и проанализированная в настоящей работе модель, несмотря на сделанные упрощающие допущения, позволила получить ряд качественных результатов, которые, по-видимому, остаются справедливыми и за рамками сделанных допущений.

В частности, в результате работы выяснилось, что гидродинамическая активация системы свертывания крови может иметь место в достаточно широком диапазоне чисел Рейнольдса (Re) и значений проницаемости стенок сосуда по отношению к первичным прокоагулянтам ($\tilde{\mu}_2$). Оказалось, что диапазон чисел Рейнольдса, в котором следует ожидать активацию свертывания, ограничен как сверху, так и снизу (на параметрической диаграмме в плоскости $(Re, \tilde{\mu}_2)$ область активации свертывания имеет вид «языка», см. рисунок 2). Для каждого фиксированного значения $\tilde{\mu}_2 > \mu_2^{\min}$ существует два порога гидродинамической активации системы свертывания (например Re_1 и Re_2 на рисунке 2). При низкой интенсивности кровотока ($Re < Re_1$) касательное напряжение на стенке бляшки меньше величины γ_1 (см. формулу 22), как следствие, первичный активатор практически не попадает в поток. При высоких скоростях потока ($Re > Re_2$) доминирует конвективный снос веществ, и активации тромбообразования не происходит. Это

означает, что на практике активацию тромбообразования у пациента можно ожидать как при сверхкритическом повышении, так и при чрезмерном понижении внутрисосудистого давления[1].

Было обнаружено, что в случае, когда значения параметров Re и $\tilde{\mu}_2$ принадлежат зоне «II» (рисунок 2), при приближении изображающей точки системы на плоскости $(Re, \tilde{\mu}_2)$ к границе зоны «II» как сверху, так и справа, выполняются универсальные скейлиновые соотношения. А именно, время ожидания начала свертывания[2] обратно пропорционально расстоянию изображающей точки системы до границы зоны «II» в степени $1/3$.

Как видно из рисунка 2, на параметрической плоскости $(Re, \tilde{\mu}_2)$ существует область, точки которой лежат справа от линии Re_{γ_2} и принадлежат зоне «I». Если изображающая точка системы принадлежит указанной области, то касательное напряжение на поверхности бляшки достаточно велико, чтобы вызвать «разрыв» ее поверхности, но запуска макроскопического тромбообразования при этом не происходит. Такое поведение системы представляется уместным ассоциировать с наблюдаемым как в экспериментах на животных [Kuijpers et al., 2009], так и иногда в медицинской практике [Sato et al., 2009; Saam et al., 2006; Burke et al., 2001; Qiao et al., 2008] бессимптомным разрывом атеросклеротической бляшки.

Из рисунка 2 видно, что граница зоны «II» имеет форму «языка». В теории особенностей гладких отображений такую особенность принято относить к складкам [Whitney, 1955]. Как известно, складка является особенностью, свойственной случаям общего положения [Whitney, 1955], то есть она не разрушается при малом «шевелении» параметров и структуры модели. Это дает нам основание полагать, что и при исследовании более детальных моделей (чем использованная в данной работе), вывод о наличии «языка свертывания» на параметрической диаграмме в плоскости $(Re, \tilde{\mu}_2)$ останется справедливым, хотя его форма может несколько измениться.

При допороговой активации системы свертывания крови наблюдалась релаксация значений переменных к их стационарным значениям. При этом, как видно из рисунка 6, в потоке присутствовали множественные микросгустки фибрина. Схожие режимы наблюдались в работе [Guria et al., 2010], в которой рассматривались прямоточные сосуды. При этом наибольшая акустическая плотность облаков микросгустков наблюдалась на некотором удалении от места инфильтрации прокоагулянтов в поток, причем удаление было тем большим, чем большей была скорость кровотока [Guria et al., 2010]. В настоящей работе подробно проанализированы ситуации, когда микросгустки в основном скапливаются в области застойной зоны, прилегающей к склеротической бляшке, являющейся очагом инфильтрации первичных прокоагулянтов. Отличие в распределении микросгустков обусловлено различием в топологии течения. А именно — наличием застойной зоны при достаточно выраженном стенозировании сосуда. Нам представляется, что подобно тому, как наличие акустически детектируемых облаков микросгустков в прямоточных сосудах свидетельствует о присутствии залегающих в ткани патологических очагов (воспалительных, опухолевых и так далее) [Guria et al., 2010], появление акустически детектируемых облаков микросгустков в окрестности бляшки свидетельствует о увеличении ее потенциальной тромбогенной опасности.

Проведенные расчеты показали, что в застойных зонах за бляшками могут существовать три потенциальных очага нуклеации образования тромбов. В качестве такого рода очагов выступают окрестности точек 1, 2 и 3 (см. рисунок 6). В окрестностях точек 1 и 2 расчеты позволили выявить отчетливые локальные максимумы концентрации тромбина и моментов фибрина. К настоящему моменту нам не удалось выявить убедительных численных свидетельств в пользу существования локального максимума в окрестности точки 3. По-видимому, это требует использования более «тонких» численных методов.

[1] При этом полагается, что интенсивность кровотока, характеризуемая числом Рейнольдса (Re), увеличивается при повышении артериального давления.

[2] Или, иными словами, время инициации процессов макроскопического тромбообразования.

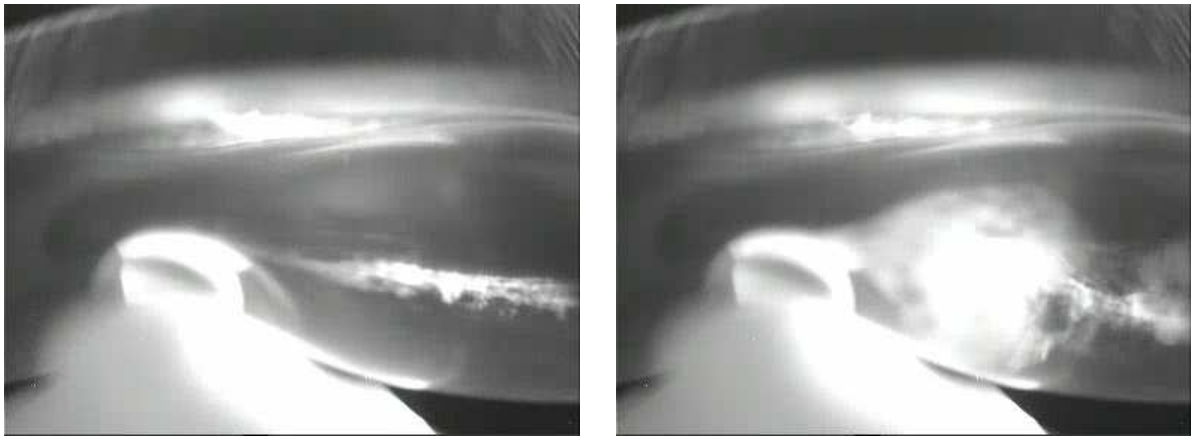
В случае надпороговой активации системы свертывания крови, как показали численные расчеты, формирование макроскопических тромбов стартует из окрестности точки 1 (см. рисунок 6). Было найдено три характерных сценария развития процессов тромбообразования.

Если изображающая точка системы на плоскости $(Re, \tilde{\mu}_2)$ принадлежала «языку свертывания» и находилась в окрестности его левой границы (см. рисунок 2, точки «Сценарий 1» и «Сценарий 2») активация свертывания приводила в конечном итоге к формированию крупного сгустка, охватывающего практически всю застойную зону. При этом рост сгустка шел по одному из двух характерных сценариев. В соответствии с первым сценарием сгусток начинал формироваться с фибриновой нити, растущей вдоль сепаратрисы, ограничивающей застойную зону; в дальнейшем нить заворачивалась от сепаратрисы вглубь застойной зоны и формировался сгусток (см. рисунок 7). В соответствии со вторым сценарием, начиная с определенного момента прорастание фибриновой сети внутрь застойной зоны происходило с двух сторон (см. рисунок 8).

Если изображающая точка системы на плоскости $(Re, \tilde{\mu}_2)$ принадлежала «языку свертывания» и находилась в окрестности его правой границы (см. рисунок 2), процессы свертывания крови начинались с роста фибриновой нити и в конечном итоге приводили к формированию флотирующей требуховидной структуры (см. рисунок 9).

Найденный нами эффект образования нитевидных фибриновых структур на ранних этапах тромбообразования обусловлен топологической структурой течения. Местом начала роста нитевидной структуры является одна из точек поворота[1] (точка 1, см. рисунок 6), а направление ее роста задается сепаратрисой застойной зоны, отделяющей области пролетных траекторий движения жидких частиц от области возвратных.

Изученные нами характерные сценарии развития ранних этапов тромбообразования интересно сопоставить с исследованными ранее в работах [Узлова и др., 2007; Uzlova et al., 2008]. В этих работах экспериментально наблюдалось формирование нитевидных структур фибрина в локально стенозированных сосудах. Налипание на нитевидную структуру микросгустков и «хлопьев» фибрина приводило в конечном счете к образованию крупных тромбов [Узлова и др., 2007; Uzlova et al., 2008]. Некоторые из результатов, иллюстрирующих характерные сценарии нитевидного роста при свертывании крови, представлены на рисунке 10.



(a) (b)

Рис. 10. Характерный вид фибриновых сгустков, образующихся в in vitro экспериментах на плазме крови. Данные предоставленны авторами работ [Uzlova et al., 2008; Узлова и др., 2007]. (a) — нитевидные фибриновые объекты; (b) — фибриновый сгусток в застойной зоне. Диаметр трубки — 4 мм, скорость потока — V = 20 см/с, число Рейнольдса — $Re \approx 400$

[1] Stagnation point.

Нитевидные фибриновые структуры наблюдаются реально в медицинской практике у пациентов, страдающих мерцательной аритмией [Панченко, Корпачева, 2007].

Полученные нами результаты свидетельствуют, что тромбообразование в интенсивных потоках представляется развивающимся по следующей схеме: сначала имеет место формирование нитевидных структур, затем идет образование со́лидных тромбов. В свете вышеизложенного обнаружение с помощью ультразвуковых методов нитевидных структур следует рассматривать как ранний диагностически значимый предвестник последующего внутрисосудистого тромбообразования.

Нами было выяснено, что высота порога гидродинамической активации системы свертывания крови зависит от геометрических параметров бляшки. Установлено, что в пространстве параметров $(s, Re, \tilde{d})$ поверхность потери устойчивости жидкого состояния крови имеет седловую точку (см. рисунок 4). В частности, это означает, что если атеросклеротическая бляшка достаточно узкая (а именно, если $\tilde{d} < \tilde{d}_{saddle}$), то существует целый интервал значений степени перекрытия просвета сосуда (s), в котором макроскопическое тромбообразование не запускается (см. рисунок 4а). В этом случае запуск макроскопического тромбообразования возможен либо для достаточно малых бляшек ($s \approx 0.8 \ldots 0.6$), либо для бляшек, практически перекрывающих сосуд ($s \approx 0.2$).

В свете полученных результатов нам представляется, что наиболее опасными по отношению к активации плазменного звена системы свертывания являются бляшки с относительно небольшой степенью перекрытия просвета сосуда, так как для них, как видно из рисунка 4, диапазон гидродинамических условий, при которых имеет место активация процессов тромбообразования, наиболее широк.

Результаты работы о наибольшей тромбогенной опасности бляшек малых размеров, по нашему мнению, свидетельствуют в пользу необходимости критического пересмотра показаний к некоторым операциям эндоваскулярной хирургии, в частности, к операциям стентирования.

Благодарности

Авторы благодарят О. А. Дудченко за обсуждение вариантов постановки задачи и ценные критические замечания при обсуждении результатов работы, Д. К. Колмогорова — за помощь в построении расчетных сеток, С. Г. Узлову и К. Г. Гурия — за предоставленные экспериментальные данные, И. А. Романца — за плодотворные обсуждения и Д. А. Ивлева — за замечания по тексту рукописи статьи, а также академика А. И. Воробьева — за поддержку работы. Работа выполнена при частичной поддержке гранта МНТЦ № 3744.

Список литературы

Атауллаханов Ф.И., Волкова Р.И., Гурия Г.Т. и др. Автоволновая гипотеза свертывания крови // *Физическая мысль России*. — 1995. — Т. 1. — С. 64–73.

Атауллаханов Ф.И., Гурия Г.Т. Пространственные аспекты динамики свертывания крови. I. Гипотеза. // *Биофизика*. — 1994. — Т. 39, № 1. — С. 89–96.

Атауллаханов Ф.И., Гурия Г.Т., Сафрошкина А.Ю. Пространственные аспекты динамики свертывания крови. II. Феноменологическая модель. // *Биофизика*. — 1994. — Т. 39, № 1. — С. 97–104.

Баренблатт Г.И. Автомодельные явления - анализ размерностей и скейлинг. — Интеллект, 2009. — 216 с.

Баркаган З.С., Момот А.П. Основы диагностики нарушений гемостаза. — Москва: Ньюдиамеед, 1999.

Бирштейн Т.М., Птицин О.Б. Конформации макромолекул. — Москва: Наука, 1964. — 392 с.

Бэтчелор Дж. Введение в динамику жидкости. — Москва: Мир, 1973. — 758 с.

Ван-Дайк М. Альбом течений жидкости и газа. — Москва: Мир, 1986. — 184 с.

Гроссберг А.Ю., Хохлов А. Р. Физика в мире полимеров. — Москва: Наука, 1989. — 208 с.

Гузеватых А.П. Пороговая гидродинамическая активация внутрисосудистого тромбообразования. Диссертация на соискание ученой степени кандидата физико-математических наук. — Москва: МГУ, 2000. — 108 с.

Гузеватых А.П., Лобанов А.И., Гурия Г.Т. Активация внутрисосудистого тромбообразования вследствие развития стеноза // *Математическое моделирование*. — 2000. — Т. 12, № 4. — С. 39–60.

Гурия Г.Т. Макроскопическое структурообразование в динамике крови в свете теории неравновесных структур. Диссертация на соискание ученой степени доктора физико-математических наук. — Москва: МГУ, 2002. — 375 с.

Давыдовский И.В. Общая патология человека. — Москва: Медицина, 1969. — 611 с.

де Жен П. Идеи скейлинга в физике полимеров. — Москва: Мир, 1982. — 368 с.

Злобина К.Е. Кинетика полимеризации фибрина в процессах свертывания крови. Теоретический анализ. Диссертация на соискание ученой степени кандидата физико-математических наук. — Москва: МГУ, 2009. — 137 с.

Злобина К.Е., Гурия Г.Т. Акустически детектируемые внутрисосудистые микроагрегационные явления, обусловленные патологическими процессами в ткани. Математическая модель. Соотношения подобия. // *Тромбоз, гемостаз и реология*. — 2006. — Т. 26, № 2. — С. 3–14.

Каро К., Педли Т., Шротер Р., Сид У. Механика кровообращения. — Москва: Мир, 1981. — 623 с.

Оран Б., Борис Дж. Численное моделирование реагирующих потоков. — Москва: Мир, 1990. — 660 с.

Панченко Е.П., Корпачева Е.С. Профилактика тромбоэмболий у больных мерцательной аритмией. — Медицинское информационное агентство, 2007. — 144 с.

Реология, Эйрих Ф. (ред.). — Москва: Издательство иностранной литературы, 1962. — 824 с.

Рухленко А.С., Дудченко О.А., Злобина К.Е., Гурия Г.Т. Пороговая активация внутрисосудистого свертывания крови вследствие повышения пристеночного касательного напряжения // *Труды МФТИ*. — 2012. — Т. 4, № 1.

Узлова С.Г., Гурия К.Г., Шевелев А.А. и др. Неинвазивная регистрация нарушений гемостаза акустическими методами // *Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН, Сердечно-сосудистые заболевания. Приложение.* — 2007. — Т. 8, № 6. — С. 245.

Цветков В.Н., Эскин В.Е., Френкель С.Я. Структура макромолекул в растворах. — Москва: Наука, 1964. — 720 с.

Чуличков А.Л., Николаев А.В., Лобанов А.И., Гурия Г.Т. Пороговая активация свертывания крови и рост тромба в кровотоке // *Математическое моделирование*. — 2000. — Т. 12, № 3. — С. 76–95.

Шмидт Р., Тевс Г. Физиология человека. — Москва: Мир, 1996. — Т. 1–3. — 834 с.

Ataullakhanov F., Guria G., Sarbash V., Volkova R. Spatio-temporal dynamics of clotting and pattern formation in human blood // *Biochimica et Biophysica Acta*. — 1998. — Vol. 1425. — Pp. 453–468.

Burke A., Kolodgie F., Farb A. et al. Healed plaque ruptures and sudden coronary death: evidence that subclinical rupture has a role in plaque progression // *Circulation*. — 2001. — Vol. 103. — Pp. 934–940.

Davies M., Thomas A. Plaque fissuring: the cause of acute myocardial infarction, sudden ischaemic death, and crescendo angina // *Br. Heart J.* — 1985. — Vol. 53. — Pp. 363–373.

Falati S., Gross P., Merrill-Skoloff G. et al. Real-time in vivo imaging of platelets, tissue factor and fibrin during arterial thrombus formation in the mouse // *Nature Medicine*. — 2002. — Vol. 8, no. 10. — Pp. 1175–1180.

Flory P. Molecular size distribution in three dimensional polymers. I. Gelation. // *J Am Chem Soc*. — 1941. — Vol. 63. — P. 3038–3090.

Friedlander S. Smoke, Dust, and Haze: Fundamentals of Aerosol Dynamics. — Oxford, 2000.

Furie B., Furie B. In vivo thrombus formation // *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. — 2007. — Vol. 5 (Suppl. 1). — Pp. 12–17.

Gertz S., Roberts W. Hemodynamic Shear Force in Rupture of Coronary Arterial Atherosclerotic Plaques // *The American Journal Of Cardiology*. — 1990. — Vol. 66. — Pp. 1368–1372.

Gnuplot site.
`http://www.gnuplot.info/`.

Griffith M., Hourigan K., Thompson M. Modelling blockage effects using a spectral element method // *ANZIAM J.* — 2005. — Vol. 46. — P. C167–C180.

Guria G., Herrero M., Zlobina K. A mathematical model of blood coagulation induced by activation sources // *Discr Cont Dyn Syst A*. — 2009. — Vol. 25, no. 1. — Pp. 175–194.

Guria G., Herrero M., Zlobina K. Ultrasound detection of externally induced microthrombi cloud formation:a theoretical study // *Journal of Engineering Mathematics*. — 2010. — Vol. 66, no. 1–3. — Pp. 293–310.

Guy R., Fogelson A., Keener J. Fibrin gel formation in a shear flow // *Math. Med. Biol.* — 2007. — Vol. 24. — Pp. 111–130.

Henderson A. ParaView Guide, A Parallel Visualization Application. — Kitware Inc., 2007.

Hindmarsh A., Brown P., Grant K. et al. SUNDIALS: Suite of Nonlinear and Differential/Algebraic Equation Solvers // *ACM Transactions on Mathematical Software*. — 2005. — Vol. 3, no. 31. — Pp. 363–396.

Hirsch C. Numerical computation of internal and external flows: fundamentals of computational fluid dynamics. — 2nd edition. — Elsevier/Butterworth-Heinemann, 2007. — Vol. 1.

Jasak H. Error analysis and estimation for the Finite Volume method with applications to fluid flows: Ph.D. thesis / Imperial College. — University of London, 1996.

Jesty J., Rodriguez J., Beltrami E. Demonstration of a Threshold Response in a Proteolytic Feedback System: Control of the Autoactivation of Factor XII // *Pathophysiol Haemost Thromb*. — 2005. — Vol. 34. — Pp. 71–79.

Kessels H., Willems G., Hemker H. Analysis of thrombin generation in plasma // *Comput. Biol. Med.* — 1994. — Vol. 24. — Pp. 277–288.

Khanin M., Semenov V. A mathematical model of the kinetics of blood coagulation // *J Theor Biol*. — 1989. — Vol. 136. — Pp. 127–134.

Khayutin V., Melkumyants A., Rogoza A. et al. Flow-induced control of arterial lumen // *Acta Physiol Hung*. — 1986. — Vol. 68, no. 3-4. — Pp. 241–251.

Kuijpers M., Gilio K., Reitsma S. et al. Complementary roles of platelets and coagulation in thrombus formation on plaques acutely ruptured by targeted ultrasound treatment: a novel intravital model // *J Thromb Haemost*. — 2009. — Vol. 7. — Pp. 152–61.

Melkumyants A., Balashov S., Khayutin V. Endothelium dependent control of arterial diameter by blood viscosity // *Cardiovasc Res.* — 1989. — Vol. 23, no. 9. — Pp. 741–747.

Neevs K., Illing D., Diamond S. Thrombin flux and wall shear rate regulate fibrin fiber deposition state during polymerization under flow. // *Biophysical Journal*. — 2010. — Vol. 98. — Pp. 1344–1352.

Nield D., Bejan A. Convection in Porous Media. — Third edition. — Springer, 2006. — Vol. XXIV. — 640 pp.

OpenFOAM. The Open Source CFD Toolbox. User Guide. — OpenCFD Limited. — 2009. — July.

Patankar S. Numerical Heat Transfer and Fluid Flow. — Taylor & Francis, 1980.

Pokhilko A.V. and Ataullakhanov F. Contact Activation of Blood Coagulation: Trigger Properties and Hysteresis // *J Theor Biol*. — 1998. — Vol. 191, no. 2. — Pp. 213–219.

Pompano R., Li H.-W., Ismagilov R. Rate of mixing controls rate and outcome of autocatalytic processes: theory and microfluidic experiments with chemical reactions and blood coagulation // *Biophysical Journal*. — 2008. — Vol. 95. — Pp. 1531–1543.

Press W., Teukolsky S., Vetterling W., Flannery B. Numerical Recipes in C: The Art of Scientific Computing. — 2nd edition. — Cambridge University Press, 1992.

Protein Data Bank.
`http://www.pdb.org/`.

Qiao Y., Farber A., Semaan E., Hamilton J. A. Healing of an Asymptomatic Carotid Plaque Ulceration // *Circulation*. — 2008. — Vol. 118. — Pp. e147–e148.

Rentrop K. Thrombi in Acute Coronary Syndromes: Revisited and Revised. // *Circulation*. — 2000. — Vol. 101. — Pp. 1619–1626.

Ruggeri Z. Mechanisms of shear-induced platelet adhesion and aggregation // *Thromb. Haemost.* — 1993. — Vol. 70, no. 1. — Pp. 119–123.

Ruggeri Z., Orje J., Habermann R. et al. Activation-independent platelet adhesion and aggregation under elevated shear stress // *Blood*. — 2006. — Vol. 108. — Pp. 1903–1910.

Runyon M., Kastrup C., Johnson-Kerner B. et al. Effects of Shear Rate on Propagation of Blood Clotting Determined Using Microfluidics and Numerical Simulations // *JACS*. — 2008. — Vol. 130. — Pp. 3458–3464.

Saam T., Cai J., Ma L. et al. Comparison of Symptomatic and Asymptomatic Atherosclerotic Carotid Plaque Features with in Vivo MR Imaging // *Radiology*. — 2006. — August. — Vol. 240, no. 2. — Pp. 464–472.

Salome site.
http://www.salome-platform.org/.

Sandkuhler P., Sefcik J., M. M. Kinetics of gel formation in dilute dispersions with strong attractive particle interactions // *Adv. Coll. Interf. Sci.* — 2004. — Vol. 108-109. — P. 133–143.

Sato Y., Hatakeyama K., Marutsuka K., Asada Y. Incidence of asymptomatic coronary thrombosis and plaque disruption: comparison of non-cardiac and cardiac deaths among autopsy cases // *Thromb Res*. — 2009. — May. — Vol. 124, no. 1. — Pp. 19–23.

Shen F., Kastrup C., Liu Y., Ismagilov R. Threshold Response of Initiation of Blood Coagulation by Tissue Factor in Patterned Microfluidic Capillaries Is Controlled by Shear Rate // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* — 2008. — Vol. 28. — Pp. 2035–2041.

Shepherd J., Vanhoutte P. The human cardiovascular system. – Facts and Concepts. — New York: Raven, 1979. — 352 pp.

Stockmayer W. Theory of molecular size distribution and gel formation in branched-chain polymers // *Jour. Chem. Phys.* — 1943. — Vol. 11. — Pp. 45–55.

Tarbell J. Shear stress and the endothelial transport barrier // *Cardiovascular Research*. — 2010. — July 15. — Vol. 87, no. 2. — Pp. 320–330.

Uzlova S., Guria K., Guria G. Acoustic determination of early stages of intravascular blood coagulation // *Philos Trans R Soc A*. — 2008. — Vol. 366. — P. 3649–3661.

Varghese S., Frankel S., Fischer P. Direct numerical simulation of stenotic flows. Part 1. Steady flow // *Journal of Fluid Mechanics*. — 2007. — Vol. 582. — Pp. 253–280.

Whitney H. Mappings of the plane into plane // *Ann. Math.* — 1955. — Vol. 62. — Pp. 374–410.

Willems G., Lindhout T., Hermens W., Hemker H. Simulation model for thrombin generation in plasma // *Haemostasis*. — 1991. — Vol. 21, no. 197-207.

Приложение

A. Коэффициенты фильтрации, диффузии и увлечения потоком

Связь между величиной фильтрационного сопротивления полимерной сети α_p и характерным размером ее ячейки — ξ задавалась соотношением [Nield, Bejan, 2006]:

$$\alpha_p \propto \frac{1}{\xi^2}. \tag{36}$$

Характерный размер ячейки — ξ в полуразбавленных растворах, как известно, определяется объемной долей полимера — Φ [де Жен, 1982]. Для величины ξ нетрудно получить асимптотическую оценку. Используя выражение (12) в рамках процедуры, описанной в [де Жен, 1982] (п. 3.2.4), будем иметь:

$$\xi \propto \frac{l_0}{K} \cdot \frac{1}{\Phi}. \tag{37}$$

Для объемной доли фибрина Φ справедливо соотношение:

$$\Phi = 10^{-3} N_a M_1 l_0^3, \tag{38}$$

где $[M_1]$ = [моль/л], l_0 = [см], а N_a = [моль$^{-1}$] — число Авогадро . Подставляя выражения (37)–(38) в выражение (36), получим выражение для величины фильтрационного сопротивления фибриновой сети (см. выражение (15)).

Как известно, диффузия молекул сквозь полимерную сеть происходит свободно в тех случаях, когда характерный размер ячейки фибриновой сети ξ значительно превосходит размеры диффундирующих молекул (см. например [де Жен, 1982]). Для прокоагулянта (u), тромбина (θ), ингибитора (φ) и фибриногена (F_g) нетрудно установить, что даже при полном превращении фибриногена в фибрин характерный размер ячейки, определяемый выражениями (37)–(38), значительно превосходит размеры белков факторов свертывания [http://www.pdb.org/].

Для описания зависимости коэффициента диффузии моментов фибрина D_f от числа звеньев в фибрин-полимерных цепях N_w использовалось следующее асимптотическое выражение:

$$D_f = D \cdot \frac{1}{N_w} \cdot \frac{1}{1 + N_w/N_e}, \tag{39}$$

где N_e — известный в теории рептаций параметр, характеризующий среднее число звеньев цепи между зацеплениями полимерных нитей друг об друга [Гроссберг, Хохлов, 1989]. Выражение (39) в двух предельных случаях хорошо согласуется с широко известными выражениями:

- $D_f = \frac{D}{N_w}$, в случае коротких полимерных цепей ($N_w \ll N_e$) [Цветков и др., 1964];
- $D_f = D \cdot \frac{N_e}{N_w^2}$, в случае длинных цепей ($N_w \gg N_e$) [де Жен, 1982; Гроссберг, Хохлов, 1989].

Выражение для коэффициента увлечения моментов фибрина потоком было получено из следующих соображений. На отдельную полимерную цепь со стороны жидкости, движущейся со скоростью $\vec{V}$, действует сила

$$\vec{F}_{flow} = \vec{V}/B_{sc}, \tag{40}$$

где B_{sc} — подвижность одиночной полимерной цепи в отсутствие зацеплений с другими цепями. В соответствии с [Цветков и др., 1964],

$$B_{sc} = B_{mon}/N_w, \tag{41}$$

где B_{mon} — подвижность отдельного мономера фибрина. Согласно соотношению Эйнштейна:

$$B_{mon} = D/kT_0, \tag{42}$$

где T_0 — температура среды.

Под действием силы $\vec{F}_{flow}$ полимерная цепь приобретает скорость

$$\vec{V}_{chain} = B_{chain}\vec{F}_{flow}, \tag{43}$$

где B_{chain} — подвижность полимерной цепи в растворе других цепей. В соответствии с соотношением Эйнштейна

$$B_{chain} = D_f/kT_0, \tag{44}$$

где D_f дается выражением (39).

Подставив в (43) выражения (39), (40)–(42) и (44), получим:

$$\vec{V}_{chain} = \frac{1}{1 + \frac{N_w}{N_e}} \cdot \vec{V}. \tag{45}$$

Следовательно

$$b_p = \frac{1}{1 + \frac{N_w}{N_e}}. \tag{46}$$

Выражение (46), в частности, показывает, что при $N_w \ll N_e$ полимерные молекулы полностью увлекаются потоком ($b_p = 1$). При $N_w \gg N_e$ для величины b_p имеем: $b_p = N_e/N_w$, то есть полимерные цепи увлекаются потоком протекающей через них жидкости тем меньше, чем больше их длина (вследствие их большего переплетения с соседними цепями).

Иными словами, зацепление нитей друг за друга существенно сказывается на их подвижности только после того как $N_w > N_e$. Вместе с тем из физических соображений понятно, что соприкосновение полимерных молекул в растворе должно иметь место при $N_w > N_w^{pol}$, то есть при выполнении условия полуразбавленности. Это дает основание считать, что величины N_w^{pol} и N_e являются примерно равными. В данной работе для простоты полагалось

$$N_e = N_w^{pol}. \tag{47}$$

B. Безразмерный вид уравнений

Системы уравнений (2)–(3) и (4)–(9) приводились к безразмерному виду с помощью следующих выражений:

$$\begin{array}{llll} T = t(\alpha - \chi_1), & v_x = V_x/V_0, & U_0 = \frac{k_u}{(\alpha-\chi_1)\theta_0}u, & m_1 = M_1 k_p/k_r, \\ X = x/L_y, & v_y = V_y/V_0, & U_1 = \theta/\theta_0, & m_2 = M_2 k_p/k_r, \\ Y = y/L_y, & \tilde{P} = P/(\rho V_0^2), & U_2 = \varphi/\varphi_0, & \end{array} \tag{48}$$

параметров:

$$\begin{array}{llll} Re = V_0 L_y/\nu, & k_0 = k_d/(\alpha - \chi_1), & N_w^{pol} = (n^{2/3} l_0^2 K)^{-1}, & e = \varphi_0/c, \\ \tilde{\nu} = \nu/(L_y^2(\alpha - \chi_1)), & k_1 = \chi_1/(\alpha - \chi_1), & g = \gamma\varphi_0/(\alpha - \chi_1), & \sigma = k_g F_g \theta_0 k_p/k_r^2, \\ Pr = \nu/D, & k_2 = \chi_2/(\alpha - \chi_1), & b = \frac{\beta}{\alpha-\chi_1}\frac{\theta_0}{\varphi_0}, & \omega = k_b/k_r, \\ m = k_r/(\alpha - \chi_1), & \tilde{\alpha}_p = L_y^2 \frac{10^{-6} k_r^2 N_a^2}{k_p^2 n_0^{4/3}}, & & \end{array} \tag{49}$$

и подстановки:

$$\tilde{\vec{\nabla}} = \left(\frac{\partial}{\partial X}, \frac{\partial}{\partial Y}\right). \tag{50}$$

В безразмерных переменных уравнения (24)–(25) имеют следующий вид:

- при $m_2/m_1 < N_w^{pol}$

$$\left(\vec{v}, \tilde{\vec{\nabla}}\right)\vec{v} = -\tilde{\vec{\nabla}}\tilde{P} + \frac{1}{Re}\tilde{\nabla}^2\vec{v}, \tag{51}$$

$$\left(\tilde{\vec{\nabla}}, \vec{v}\right) = 0, \tag{52}$$

- при $m_2/m_1 \geq N_w^{pol}$

$$\left(\vec{v}, \tilde{\vec{\nabla}}\right)\vec{v} = -\tilde{\vec{\nabla}}\tilde{P} + \frac{1}{Re}\tilde{\nabla}^2\vec{v} - \frac{\tilde{\alpha}_p}{N_w^{pol\,2}Re}m_1^2\vec{v}, \tag{53}$$

$$\left(\tilde{\vec{\nabla}}, \vec{v}\right) = 0, \tag{54}$$

а граничное условие (18) следующий:

$$v_x|_{\Gamma_{\text{in}}} = 4Y(1-Y). \tag{55}$$

Уравнения кинетики каскада свертывания (4)–(9) в безразмерных переменных выглядят следующим образом (с учетом предположения о постоянстве концентрации фибриногена, см. формулу (26)):

$$\frac{\partial U_0}{\partial T} = -k_0U_0 + \frac{\tilde{\nu}}{Pr}\tilde{\nabla}^2U_0 - Re\cdot\tilde{\nu}\left(\vec{v}, \tilde{\vec{\nabla}}\right)U_0, \tag{56}$$

$$\frac{\partial U_1}{\partial T} = U_0 + \frac{U_1(U_1-k_1)}{U_1+1} - gU_1U_2 + \frac{\tilde{\nu}}{Pr}\tilde{\nabla}^2U_1 - Re\cdot\tilde{\nu}\left(\vec{v}, \tilde{\vec{\nabla}}\right)U_1, \tag{57}$$

$$\frac{\partial U_2}{\partial T} = bU_1(1+U_2^2)(1-eU_2) - k_2U_2 + \frac{\tilde{\nu}}{Pr}\tilde{\nabla}^2U_2 - Re\cdot\tilde{\nu}\left(\vec{v}, \tilde{\vec{\nabla}}\right)U_2, \tag{58}$$

$$\frac{\partial m_1}{\partial T} = m(\sigma U_1 - m_1) + \frac{\tilde{\nu}}{Pr}\frac{m_1}{m_2}\frac{1}{1+\frac{m_2}{m_1N_w^{pol}}}\tilde{\nabla}^2m_1 - Re\cdot\tilde{\nu}\frac{1}{1+\frac{m_2}{m_1N_w^{pol}}}\left(\vec{v}, \tilde{\vec{\nabla}}\right)m_1, \tag{59}$$

$$\frac{\partial m_2}{\partial T} = m\left(\sigma U_1 + 4(m_2+m_1)^2 - \frac{1}{3}\omega\left(\frac{m_2^2}{m_1} - m_1\right) - m_2\right) + \frac{\tilde{\nu}}{Pr}\frac{m_1}{m_2}\frac{1}{1+\frac{m_2}{m_1N_w^{pol}}}\tilde{\nabla}^2m_2 -$$
$$- Re\cdot\tilde{\nu}\frac{1}{1+\frac{m_2}{m_1N_w^{pol}}}\left(\vec{v}, \tilde{\vec{\nabla}}\right)m_2. \tag{60}$$

Граничное условие для первичного активатора (формула 28) с помощью подстановок

$$\vec{N} = \frac{\vec{n}}{L_y}; \quad \tilde{\mu} = \mu u_0\cdot\frac{k_u}{L_y(\alpha-\chi_1)^2\theta_0}; \quad \tilde{\gamma} = \frac{\gamma_{sh}}{\rho V_0^2} \tag{61}$$

принимает вид

$$-\frac{\tilde{\nu}}{Pr}\left.\frac{\partial U_0}{\partial\vec{N}}\right|_{\Gamma} = \tilde{\mu}(\tilde{\gamma}), \tag{62}$$

где $\tilde{\mu}$ определяется следующим образом (см. формулу 22):

$$\tilde{\mu} = \begin{cases} \tilde{\mu}_1, & |\tilde{\gamma}| \leq \tilde{\gamma}_1, \\ \dfrac{|\tilde{\gamma}|-\tilde{\gamma}_1}{\tilde{\gamma}_2-\tilde{\gamma}_1}(\tilde{\mu}_2-\tilde{\mu}_1)+\tilde{\mu}_1, & \tilde{\gamma}_1 < |\tilde{\gamma}| < \tilde{\gamma}_2, \\ \tilde{\mu}_2, & |\tilde{\gamma}| \geq \tilde{\gamma}_2. \end{cases} \tag{63}$$

Поведение системы определяется значением 20 истинных безразмерных параметров:

$$Re,\ s,\ \tilde{d},\ \tilde{\nu},\ \tilde{\alpha}_p,\ Pr,\ k_0,\ k_1,\ k_2,\ N_w^{pol},\ g,\ b,\ e,\ \sigma,\ \omega,\ m,\ \tilde{\gamma}_1,\ \tilde{\gamma}_2,\ \tilde{\mu}_1,\ \tilde{\mu}_2. \tag{64}$$

В данной работе численные расчеты проводились в предположении, что для констант фрагментации и деградации фибрина справедливо следующее условие: $k_b < (3/2)k_r$, то есть $\omega < \omega_{cr} = 3/2$ (см. [Guria et al., 2009]). Поведение системы в случае $\omega > \omega_{cr} = 3/2$ требует отдельного изучения.

C. Значения параметров

Таблица 1. Значения параметров

Параметр	Значение	Параметр	Значение
α	2 мин$^{-1}$	k_b	0.1 мин$^{-1}$
θ_0	5 нМ	n_0	10^{10} см$^{-3}$
χ_1	0.05 мин$^{-1}$	F_g^0	$9 \cdot 10^3$ нМ
γ	5 (нМ·мин)$^{-1}$	D_u	$2 \cdot 10^{-5}$ см^2/мин
β	$1.5 \cdot 10^{-3}$ мин$^{-1}$	D_φ	$2 \cdot 10^{-5}$ см^2/мин
c	5 нМ	D_θ	$2 \cdot 10^{-5}$ см^2/мин
ϵ_g	10^{-4} мин$^{-1}$	D_g	$2 \cdot 10^{-5}$ см^2/мин
φ_0	0.05 нМ	D	$2 \cdot 10^{-5}$ см^2/мин
χ_2	0.35 нМ	k_d	10^{-4} мин$^{-1}$
k_g	$3 \cdot 10^{-4}$ (нМ·мин)$^{-1}$	k_u	10^3 мин$^{-1}$
k_p	$1.5 \cdot 10^{-2}$ (нМ·мин)$^{-1}$	k_r	1 мин$^{-1}$
γ_1	10 дин/см^2	μ_1	$2 \cdot 10^{-12}$ см/с
γ_2	20 дин/см^2	u_0	100 нМ
ν	$5 \cdot 10^{-2}$ см^2/с	ρ	1 г/см^3
L_x	7.5 см	L_y	1 см
K	10	l_0	$1.5 \cdot 10^{-6}$ см
N_a	$6.02 \cdot 10^{23}$ моль$^{-1}$		