

УДК: 519.6, 612.13

Высокопроизводительные вычисления в моделировании крови

Е. А. Погорелова^{1,a}, А. И. Лобанов^{1,2,b}

¹ФГАОУ ВПО Московский физико-технический институт (государственный университет),
Россия, 141700, Московская обл., г. Долгопрудный, Институтский пер., д. 9

²ФБОУ ВПО Московская государственная академия водного транспорта,
Россия, 117105, г. Москва, Новоданиловская наб., д. 2, корп. 1

E-mail: ^a pogorelova_lena@mail.ru, ^b alexey@cres.mipt.ru

Получено 03 октября 2012 г.,
после доработки 19 декабря 2012 г.

Приведен обзор методов моделирования движения и реологических свойств крови как суспензии взвешенных частиц. Рассмотрены методы граничных интегральных уравнений, решеточных уравнений Больцмана, конечных элементов на подвижных сетках, диссипативной динамики частиц, а также агентные модели. Приведен анализ применения этих методов при расчетах на высокопроизводительных системах различной архитектуры.

Ключевые слова: кровь, гемодинамика, неньютоновская жидкость, эритроциты, высокопроизводительные вычисления

High Performance Computing for Blood Modeling

E. A. Pogorelova¹, A. I. Lobanov^{1,2}

¹Moscow Institute of Physics and Technology (state university),
Institutskii per., Dolgoprudny, Moscow region, 141700, Russia

²Moscow State Academy of Water Transport,
Novodanilovskaya naberezhnaya, 2/1, Moscow, 117105, Russia

Abstract. — Methods for modeling blood flow and its rheological properties are reviewed. Blood is considered as a particle suspension. The methods are boundary integral equation method (BIEM), lattice Boltzmann (LBM), finite elements on dynamic mesh, dissipative particle dynamics (DPD) and agent based modeling. The analysis of these methods' applications on high-performance systems with various architectures is presented.

Keywords: blood, hemodynamics, non-newtonian fluid, red blood cells, high performance computing

Citation: *Computer Research and Modeling*, 2012, vol. 4, no. 4, pp. 917–941 (Russian).

Работа выполнена в рамках проекта «Создание системы подготовки высококвалифицированных кадров в области суперкомпьютерных технологий и специализированного программного обеспечения»

Введение

Жизненно важным органом животных и человека является кровь. Она выполняет целый ряд функций. Во-первых, это снабжение кислородом всех органов и тканей. Во-вторых, это функции, связанные с иммунитетом и иммунной реакцией. В-третьих, это защитные функции, обеспечиваемые системой гемостаза — одной из древнейших систем организма. Список функций, которые выполняет кровь в организме, можно существенно расширить [Blood: physiology and circulation, 2011].

Гемостаз — одна из самых интересных функций крови [Гемостаз. Физиологические механизмы, принципы диагностики основных форм геморрагических заболеваний, 1999]. Система гемостаза обеспечивает остановку кровотечения и поддерживает кровь в жидком состоянии внутри сосудов. Составной частью системы гемостаза является система свертывания крови, при повреждении сосуда переводящая плазму крови из жидкого состояния в гелеобразное [Практическая коагулология, 2011]. Даже лучшие лекарства не способны остановить кровотечение без опасности развития тромбоза и подавить патологическое свертывание без побочного кровотечения [Graf, Tsakiris, 2012; Levi, Eerenberg, Kamphuisen, 2011; Prandoni, Lensing, Piccoli et al., 2002]. Одна из актуальных задач медицины — научиться предсказуемо и стабильно управлять системой свертывания.

Функционирование свертывания крови как единой системы изучено не полностью, предстоит выяснить роль отдельных реакций. Гемостаз включает в себя тромбоцитарное звено, в ходе которого тромбоциты слипаются между собой и с поврежденным участком сосуда, и плазменное, которое обеспечивается каскадом ферментативных реакций белков плазмы крови. Выделяют внешний путь свертывания, который запускается при повреждении сосуда, и внутренний — обеспечивающий самоподдерживающийся процесс роста сгустка. Для эффективного образования сгустков необходима нормальная работа обоих путей. Например, при гемофилии нарушен внутренний путь свертывания [Пантелеев, Котова, Токарев и др., 2008].

В результате работы системы гемостаза место повреждения сосуда заполняется гемостатической пробкой, состоящей из агрегированных тромбоцитов и фибриновой полимерной сети. На формирование сгустка влияют гемодинамические факторы и распределение форменных элементов крови в потоке. Почти половину объема крови (40–45 %) занимают эритроциты, их концентрация — $3.9\text{--}5.5 \cdot 10^{12} \text{ л}^{-1}$ (у мужчин), $3.7\text{--}4.9 \cdot 10^{12} \text{ л}^{-1}$ (у женщин). Около 1 % составляют лейкоциты и тромбоциты — $4\text{--}9 \cdot 10^9 \text{ л}^{-1}$ и $2\text{--}4 \cdot 10^9 \text{ л}^{-1}$ соответственно [Афанасьев, Юрина, Котофский и др., 2002; Мазуров, 2011]. Форменные элементы крови и стенки сосудов имеют преимущественно отрицательный электрический заряд, поэтому элементы крови отталкиваются друг от друга и от стенок сосудов. Это уменьшает трение и улучшает кровоток. При нормальной ионной силе раствора эритроцитов дебаевский радиус эритроцитов — около 0.76 нм [Bäumler, Donath, Krabi et al., 1996]. При таких условиях, при которых возможна агрегация, дебаевский радиус варьируется до 6–8 нм [Neu, Sowemimo-Coker, Meiselman, 2003]. Концентрация, распределение эритроцитов и их коллективное поведение влияют на реологические свойства крови [Каро, Педли, Шротер и др., 1981].

Эритроциты распределяются в потоке неоднородно, более плотно — в ядре потока [Aarts, van den Broek, Prins et al., 1988]. За счет столкновений частиц в потоке, по некоторым представлениям, эритроциты вытесняют тромбоциты к стенкам сосуда [Tokarev, Panasenko, Ataullakhanov, 2011]. Таким образом, пристеночный слой обогащается тромбоцитами, они оказываются ближе к возможным местам повреждений сосудов. Тромбоциты критически влияют на свертывание крови [Tokarev, Panasenko, Ataullakhanov, 2011]. Тромбоциты выделяют акселератор тромбина (тромбоцитарный фактор 2) [Грицюк, Мосова, Грицюк, 1994], который катализирует реакцию превращения фибриногена в фибрин с последующей его полимеризацией, что приводит

к образованию фибриновой сети. Значит, распределение эритроцитов в кровотоке опосредованно влияет на процессы свертывания крови.

Реологические свойства крови определяют и форменные элементы (подвижность, деформируемость, агрегационная активность эритроцитов, лейкоцитов и тромбоцитов), и плазма крови (вязкость и осмолярность), но взаимодействие форменных элементов с плазмой изучено недостаточно. Белок тромбин играет ключевую роль в процессах как плазменного, так и тромбоцитарного звена гемостаза [Crawley, Zanardelli, Chion et al., 2007]. Поэтому представляют значительный интерес подробные комплексные математические модели крови.

Подробные, комплексные, физиологически реалистичные модели оперируют большим количеством данных и производят над ними множество операций, поэтому требуют использования высокопроизводительной техники — суперкомпьютеров.

На высокую степень достоверности и подробности описания претендуют модели, описывающие взаимное влияние движения жидкости, кровяных телец и других взвешенных частиц в расчетной области сложной формы, моделирующей реальное сосудистое дерево или его часть, например [Peters, Melchionna, Kaxiras, 2010]. Однако в большинстве случаев взаимодействие жидкости и частиц описывается в мелких сосудах (капиллярах и венах) [Pivkin, Richardson, Karniadakis, 2006; Dzwinel, Boryczko, Yuen, 2003]. Форма сосуда существенно влияет на локальный ток крови — особенно на пристеночное напряжение сдвига. Сильное изменение напряжения сдвига может запустить сложные биомеханические процессы, ведущие к нарушениям работы сердечно-сосудистой системы [Каро, Педли, Шротер и др., 1981].

Наличие форменных элементов приводит к тому, что кровь как сплошную среду нельзя рассматривать как ньютоновскую жидкость. Существуют описания крови как сплошной среды со сложной реологией [Климов, Петров, Георгиевский, 2005]. В этом случае для моделирования движения жидкости по сосуду необходимо решить вариационную задачу (например, [Федоренко, 1994]). Решение такой задачи представляет значительные трудности. Развитие вычислительной техники и доступность ресурсов делает более востребованным рассмотрение крови как суспензии большого числа деформируемых частиц.

Концентрация эритроцитов в потоке недостаточно велика, чтобы выполнялась гипотеза сплошности для описания концентрации эритроцитов в крови. Отсюда вытекает практическая неприменимость уравнений диффузионного типа. Концентрации частиц должны быть заменены плотностью вероятности и применением уравнения Больцмана или Фоккера–Планка для эволюции плотности вероятности нахождения частиц. Альтернативой такому подходу может быть рассмотрение каждой частицы индивидуально. В некоторых публикациях математические модели с индивидуальным рассмотрением отдельных частиц относят к прямому численному моделированию.

В зависимости от напряжения сдвига эритроциты проявляют свойства и жестких (при скорости сдвига $< 20 \text{ с}^{-1}$, при больших значениях числа Рейнольдса), и деформируемых частиц [Каро, Педли, Шротер и др., 1981]; тромбоциты — только жестких. Поэтому в моделях с индивидуальным описанием частиц отдельно рассматривается движение жестких [Peters, Melchionna, Kaxiras, 2010; Sun, Munn, 2005] и деформируемых форменных элементов [Rahimian, Lashuk, Veerapaneni et al., 2010; Clausen, Reasor, Aidun, 2010]. Благодаря упругости эритроцитов кровь сохраняет текучесть даже при гематокрите 98 %, тогда как суспензия, в которой объемная концентрация жестких сфер превышает 50 %, теряет текучесть [Каро, Педли, Шротер и др., 1981].

Применение высокопроизводительных систем предоставляет дополнительные требования к вычислительным методам, применяемым для решения задач, — должен быть внутренний параллелизм программы. После появления направления GPGPU (General-Purpose computing on Graphics Processing Units, использование графических процессоров для решения неграфических

задач) и технологий Nvidia CUDA (Compute Unified Device Architecture) и OpenCL, стали возможными расчеты на видеокартах а не только на CPU. На высокопроизводительных системах, основанных на видеокартах, или гибридных системах целесообразно проводить численное решение задач, которые не требуют высокой точности расчетов и нечувствительны к ошибкам округления.

Развитие высокопроизводительных вычислений способствует совершенствованию и расширению сферы применения методов, требующих работы с большим массивом данных: динамики Стокса, диссипативной динамики частиц и метода граничных интегральных уравнений.

Рассматриваемые ниже численные методы, применяемые для расчета потока жидкости или суспензии деформируемых частиц, можно разделить на группы: граничных интегральных уравнений [Rahimian, Lashuk, Veerapaneni et al., 2010; Мазья, 1988; Zhao, Isfahani, Olson, 2010; Veerapaneni, Rahimian, Biros et al., 2011; Zinchenko, Davis, 2003], метод решеточных уравнений Больцмана [Peters, Melchionna, Kaxiras, 2010; Sun, Munn, 2005; Clausen, Reasor, Aidun, 2010; Бикулов, Сенин, Демин и др., 2012; Descovich, Pontrelli, Succi et al., 2012; Bernsdorf, Harrison, Smith et al., 2008], метод конечных элементов на подвижных сетках [Tezduyar, Sameh, 2006; Hoffman, Jansson, Vilela de Abreu, 2012; Barker, Cai, 2009], метод диссипативной динамики частиц [Dzwiniel, Boryczko, Yuen, 2003; Español, 1998; Dzwiniel, Yuen, 2000; Dzwiniel, Yuen, 2002; Dzwiniel, Yuen, Boryczko, 2002]. Также рассмотрено агентное моделирование свертывания крови [Chen, Ward, Li et al., 2011].

Особенный интерес представляют модели, адекватно описывающие физические процессы в крови, — с большим количеством частиц: в [Pivkin, Richardson, Karniadakis, 2006] приведен расчет потока крови $50 \text{ мкм}^2 \times 500 \text{ мкм}$ с 300 тысячами твердых частиц (последовательная реализация), в [Dzwiniel, Boryczko, Yuen, 2003] — нескольких тысяч, а в [Rahimian, Lashuk, Veerapaneni et al., 2010] — до 200 млн деформируемых эритроцитов. Такие модели оперируют большим количеством неизвестных и требуют большого количества операций над данными, поэтому их расчет на обычных компьютерах занимает от нескольких дней до месяцев. Следовательно, необходимо использование суперкомпьютеров.

Рассмотрим примеры моделей крови, рассчитанных с использованием высокопроизводительных вычислений и построенных на основе различных методов.

Метод граничных интегральных уравнений

Трудность моделирования суспензии деформируемых частиц в том, что область, занятая жидкостью, имеет сложную форму, постоянно изменяющуюся из-за смещения границ частиц. Метод граничных интегральных уравнений (БИИМ, boundary integral equation method) [Мазья, 1988] позволяет избежать построения адаптивной расчетной сетки и связанных с этим вычислительных затрат. Этот метод оказался весьма эффективным для моделирования потока суспензии эритроцитов, так как он требует введения сетки только на клеточных мембранах и стенках сосудов, а не во всей области, занятой плазмой. Метод основан на решении уравнения Стокса

$$0 = -\nabla p + \mu \Delta \mathbf{v} + \mathbf{F}, \quad 0 = \nabla \cdot \mathbf{v},$$

где p — давление, μ — вязкость плазмы крови, \mathbf{v} — скорость жидкости, \mathbf{F} — сумма сил, действующих на единичный объем жидкости (например сила тяжести и подъемная сила, а в случае точки на мембране эритроцита — силы натяжения).

Уравнения решаются в прямоугольной области $\Omega = [0, L_1] \times [0, L_2] \times [0, L_3]$ (рис. 1). Граничные условия выставляются на границах эритроцитов D_i и на стенках сосудов W .

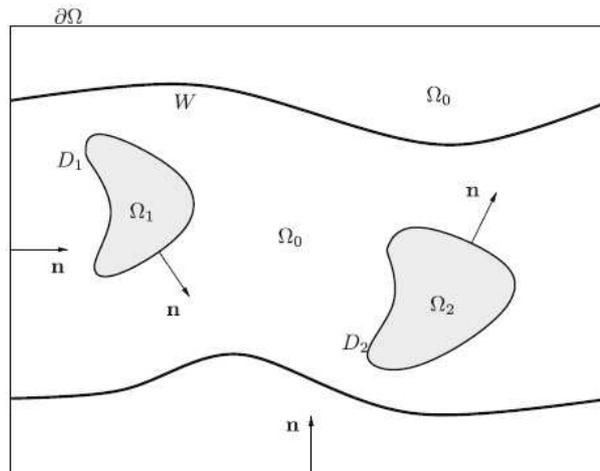


Рис. 1. Расчетная область модели микрососуда. Затененную область ($\Omega_{1,2...}$) занимают эритроциты, остальное (Ω_0) — плазма крови [Zhao, Isfahani, Olson, 2010]

Такой метод более удобен для масштабирования, чем методы, требующие дискретизации области, занятой плазмой. Применение метода граничных интегральных уравнений к моделированию движения эритроцитов в потоке крови описано в [Zhao, Isfahani, Olson, 2010].

В [Rahimian, Lashuk, Veerapaneni et al., 2010] описан быстрый масштабируемый алгоритм, пригодный для вычислений на петафлопной технике, для прямого численного моделирования (direct numerical simulation, DNS) крови, описываемой как смесь жидкости Стокса (плазма) и красных кровяных телец (эритроцитов). DNS — многомасштабный, мультифизический метод. Мультифизическое моделирование объединяет несколько взаимосвязанных физических процессов в одной модели (и в одном программном приложении), например, многофазные течения, магнитогидродинамика и физико-химическая гидродинамика.

В [Rahimian, Lashuk, Veerapaneni et al., 2010] движение жидкости описывается уравнением Стокса

$$-\Delta \mathbf{v} + \nabla p = 0,$$

где \mathbf{v} — скорость жидкости, p — давление. Жидкость считается несжимаемой, для нее уравнение неразрывности имеет вид

$$\text{div } \mathbf{v} = 0.$$

В систему уравнений также входят условия на границе мембран эритроцитов

$$[[\mathbf{Tn}]] = \mathbf{f}, \tag{1}$$

$$[[\mathbf{v}]] = 0, \tag{2}$$

где $[[\cdot]]$ обозначает скачок значения величины на мембране эритроцита, \mathbf{Tn} — нормальная компонента силы, действующей со стороны жидкости на мембрану, \mathbf{f} — сила натяжения мембраны. Баланс сил описывается уравнением (1): равнодействующая сил сжатия и растяжения на мембране должна быть равна вязким силам, действующим со стороны жидкости. Условие (2) означает, что любая точка мембраны эритроцита движется с той же скоростью, что окружающая среда (условие прилипания). Изменение положения точки мембраны γ эритроцита описывается уравнением

$$\frac{d\mathbf{x}}{dt} = \mathbf{v}(\mathbf{x}). \tag{3}$$

В [Rahimian, Lashuk, Veerapaneni et al., 2010] скорость каждой точки мембраны эритроцита расщепляется на три слагаемых

$$\mathbf{v}(\mathbf{x}) = \mathbf{v}_{local}(\mathbf{x}) + \mathbf{v}_{global}(\mathbf{x}) + \mathbf{v}_{background}(\mathbf{x}),$$

где $\mathbf{v}_{local}(\mathbf{x})$ зависит только от мгновенной формы мембраны эритроцита и описывает взаимодействие точек мембраны одного и того же эритроцита, $\mathbf{v}_{global}(\mathbf{x})$ — от форм всех эритроцитов и требует вычисления n -частичного взаимодействия (рис. 2), а $\mathbf{v}_{background}(\mathbf{x})$ — заданное аналитически поле скоростей сдвигового потока (например течение Пуазейля). Граница каждого эритроцита и силы, действующие на неё, описываются с помощью разложения по сферическим функциям.

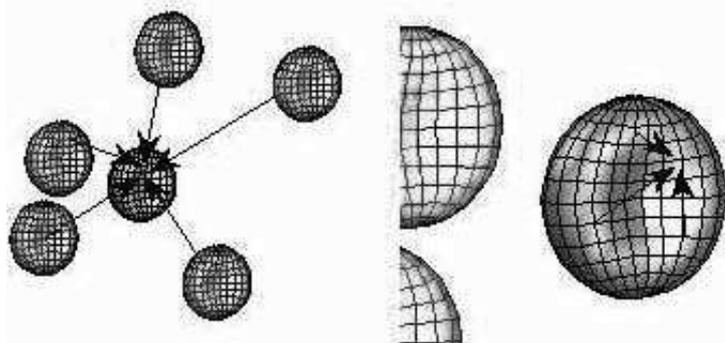


Рис. 2. Примеры глобального (справа) и локального взаимодействия (слева) [Rahimian, Lashuk, Veerapaneni et al., 2010]

Выражение для вычисления локальной скорости точки на мембране эритроцита приобретает вид интегрального уравнения

$$\mathbf{v}_{global}(\mathbf{x}) = \mathbf{v}_{\infty} + \mathcal{S}[\mathbf{f}_b + \mathbf{f}_{\sigma}]. \quad (4)$$

В [Veerapaneni, Rahimian, Biros et al., 2011] \mathcal{S} — интегральный оператор простого слоя для векторного поля $\mathbf{f}(\mathbf{y})$, $\mathbf{y} \in \gamma$ и произвольной точки $\mathbf{x} \in \mathbb{R}^3$:

$$\mathcal{S}_{\gamma}[\mathbf{f}](\mathbf{x}) = \int_{\gamma} G(\mathbf{x}, \mathbf{y}) \mathbf{f}(\mathbf{y}) d\gamma(\mathbf{y}), \quad G(\mathbf{x}, \mathbf{y}) = \frac{1}{8\pi\mu} \left(\frac{1}{\|\mathbf{r}\|} \mathbf{I} + \frac{\mathbf{r} \otimes \mathbf{r}}{\|\mathbf{r}\|^3} \right), \quad \mathbf{r} = \mathbf{x} - \mathbf{y},$$

где G — функция Грина уравнения Стокса, $\|\cdot\|$ — длина вектора в \mathbb{R}^3 , \mathbf{I} — единичный оператор 3×3 , интегрирование ведется по поверхности каждого эритроцита.

Сила \mathbf{f}_b , препятствующая изгибу мембраны, и сила натяжения \mathbf{f}_{σ} в точке $\mathbf{x} \in \gamma$ определяются выражениями

$$\mathbf{f}_b(\mathbf{x}) = -\kappa_B \left(\Delta_{\gamma}(\mathbf{x}) H(\mathbf{x}) + 2H(\mathbf{x})(H(\mathbf{x})^2 - K(\mathbf{x})) \right) \mathbf{n}(\mathbf{x}), \quad (5)$$

$$\mathbf{f}_{\sigma}(\mathbf{x}) = \sigma \Delta_{\gamma}(\mathbf{x}) \mathbf{x} + \nabla_{\gamma}(\mathbf{x}) \sigma, \quad (6)$$

где κ_B — коэффициент изгиба поверхности, $H(\mathbf{x})$ и $K(\mathbf{x})$ — средняя и гауссова кривизна в точке $\mathbf{x} \in \gamma$, $\mathbf{n}(\mathbf{x})$ — единичная нормаль к поверхности γ , σ — коэффициент поверхностного натяжения. Формулы для вычисления величин, входящих в (5–6), приведены в [Veerapaneni, Rahimian, Biros et al., 2011].

В частном случае, когда точки \mathbf{x} и \mathbf{y} находятся на мембране одного эритроцита, (4) превращается в выражение для вычисления локальной скорости методом быстрых мультиполей

$$\mathbf{v}_{local}(\mathbf{x}_k) = \sum_i \frac{1}{\rho_{ki}} \left(\mathbf{d}_i + \frac{(\mathbf{r}_{ki} \cdot \mathbf{d}_i) \mathbf{r}_{ki}}{\rho_{ki}^2} \right),$$

где $\mathbf{r}_{ki} = \mathbf{x}_k - \mathbf{x}_i$, $\rho_{ki} = \|\mathbf{r}_{ki}\|$, \mathbf{d}_i — плотность сил на границе в точке \mathbf{x}_i .

Со временем сетка, представляющая поверхность эритроцитов, значительно искажается из-за сдвиговых деформаций. Это приводит к появлению высокочастотных компонент в разложении по сферическим функциям и, как следствие, к чрезмерным ошибкам вследствие искажения при наложении спектров. Происходит потеря устойчивости алгоритма и точности численного решения. В [Veerapaneni, Rahimian, Biros et al., 2011] представлен обзор существующих алгоритмов коррекции сетки и описан новый алгоритм, используемый в [Rahimian, Lashuk, Veerapaneni et al., 2010; Veerapaneni, Rahimian, Biros et al., 2011]. Для репараметризации поверхности вычисляют нормаль, отображают поверхность с помощью сферических функций, затем применяется высокочастотный фильтр с ограничением коррекции тангенциальным направлением к поверхности. Для этого решается нелинейная вариационная задача. Точки на поверхности перераспределяются так, чтобы минимизировать высокочастотную компоненту в разложении по сферическим функциям. Репараметризация производится на каждом шаге по времени. На рис. 3 показано, как ухудшается качество сетки, представляющей поверхность эритроцита, если не производить репараметризацию поверхности. При $t \approx 60\Delta t$ без репараметризации форма мембраны эритроцита становится сильно искаженной и нарушается сходимость численного метода.

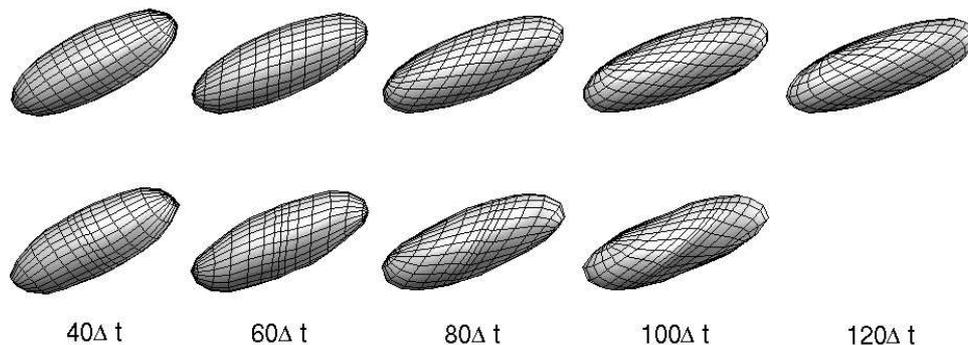


Рис. 3. Рисунок показывает важность репараметризации форм эритроцитов: в верхнем ряду репараметризация есть, в нижнем — нет, $\Delta t = 0.003$ [Veerapaneni, Rahimian, Biros et al., 2011]

В [Rahimian, Lashuk, Veerapaneni et al., 2010] для описания механики мембран эритроцитов используется линеаризация неявной схемы с нелинейностью на нижнем слое (a multistep semi-implicit scheme) [Fulton, 2004], подробно описанная в [Veerapaneni, Rahimian, Biros et al., 2011]. Система уравнений в абстрактной форме имеет вид

$$\frac{d\mathbf{x}}{dt} = \mathbf{Q}(\mathbf{x})\mathbf{x},$$

где \mathbf{Q} — нелинейный оператор. Строится ее дискретный аналог

$$\mathbf{x}^{n+1} - \mathbf{x}^n = \Delta t \mathbf{Q}(\mathbf{x}^n) \mathbf{x}^{n+1}.$$

Авторы [Veerapaneni, Rahimian, Biros et al., 2011] утверждают, что в большинстве работ для моделирования трехмерных потоков с помощью методов частиц использовались явные схемы решения уравнений вида (3), в двумерном же случае часто применяются схемы с нелинейностью на нижнем слое. В отличие от явных схем послойного интегрирования по времени, которые учитывают взаимодействие только с ближайшими соседями, разработанный солвер учитывает взаимодействие всех эритроцитов на каждом шаге по времени.

Описанный в статье подход, по мнению авторов [Veerapaneni, Rahimian, Biros et al., 2011], имеет три особенности: 1) использование нелинейной теории упругости для учета деформаций каждого эритроцита; 2) аккуратное разделение дальнего, n -частичного, и гидродинамического взаимодействий между эритроцитами (вызванных окружающей плазмой); и 3) допускается

сильная неоднородность распределения эритроцитов в пространстве. Считается, что эритроциты также заполнены жидкостью Стокса.

Предложенный метод реализован в библиотеке MoVo (для Moving Boundaries), поддерживающей параллелизм на всех уровнях, включая параллелизм по данным. Реализация предусматривает использование распределенной памяти при обменах между узлами, общей памяти внутри каждого узла и fine-grained мультитрединг для GPU. Большинство вычислительных модулей реализованы и оптимизированы на платформах Intel/AMD x86 и NVidia Tesla/Fermi с поддержкой вычислений с одинарной и двойной точностью.

С использованием библиотеки MoVo возможно прямое моделирование нескольких микролитров крови (в [Rahimian, Lashuk, Veerapaneni et al., 2010] — около 50 мкл). MoVo включает два основных алгоритмических модуля: 1) масштабируемые солверы интегральных уравнений для расчета течения стоксовской жидкости, осуществляющие динамическую балансировку загрузки процессоров; 2) масштабируемые быстрые алгоритмы мультиполей.

Для ускорения вычислений дальнего взаимодействия эритроцитов и плазмы используется быстрый метод мультиполей (FMM, мультиполи — определенные конфигурации точечных зарядов) [Greengard, Rokhlin, 1987; Surhone, Tennoe, Henssonow, 2011]. Другое название FMM — метод иерархического дерева, так как частицы группируются иерархическим способом, после чего вычисляется взаимодействие одиночной частицы с иерархией групп частиц. Основную проблему при распараллеливании FMM представляет конструирование октадерева и обмены при обходе дерева при переносе значений мультипольных моментов для расчетов в локальной точке. Метод FMM был разработан для электростатических задач и опубликован в 1986 году [Barnes, Hut, 1986]. Первая версия FMM для решения задач гидродинамики представлена в 1994 году [Sangani, Mo, 1994]. Реализация выполнялась на гибридном вычислительном комплексе с использованием технологий OpenMP–MPI–CUDA. В этой реализации ядра CPU отвечают за дальние взаимодействия, а GPU — за ближние взаимодействия. В [Ying, Biros, Zorin et al., 2003] описана реализация оптимизированного FMM в программе, не зависящей от типа вычислительных ядер.

Для ускорения расчета взаимодействия частиц между собой использована технология Streaming SIMD Extensions (SSE) [Sangani, Mo, 1994]. SSE разработана компанией Intel в 1997–99 годах, впервые представлена в процессоре Pentium III [Abel, Balasubramanian, Barger, 1999], и доступна ряду современных процессоров. Технология SSE позволяет ускорить операции с плавающей точкой (арифметические операции с векторами из чисел с плавающей точкой) в случае, когда нужно произвести одни и те же действия над разными данными (SIMD — single instruction, multiple data).

Для ускорения вычисления коэффициентов разложения по сферическим функциям интегральное преобразование представляется серией умножений вещественных матриц, поэтому используется вещественное дискретное преобразование Фурье, а не комплексное. Для всех умножений используется BLAS (Basic Linear Algebra Subprograms, базовые подпрограммы линейной алгебры) или CUDA-BLAS и разложение матриц по столбцам [Голуб, Ван Лоун, 1999], традиционное для Фортрана.

Ограничения применения пакета MoVo:

- MoVo предназначен для моделирования течений только с очень малым числом Рейнольдса, поэтому с его помощью нельзя моделировать течения в крупных артериях;
- дискретизация поверхностей эритроцитов неадаптивная: все эритроциты задаются одинаковым количеством точек;
- текущая версия MoVo не поддерживает стесненные границы.

Программа реализована с использованием 256 CPU-GPU ядер на кластере Teragrid's Lincoln (253-е место в рейтинге суперкомпьютеров top 500 от ноября 2011 [top 500 list, november 2011], в июне 2007 — 8-е место) и на 200 000 ядер AMD на системе Jaguar PF Окриджской национальной лаборатории (3-е место в рейтинге суперкомпьютеров top 500 от ноября 2011 [top 500 list, november 2011]).

Эритроциты периодически перераспределяются заново по процессам MPI так, чтобы их распределение было близко к упорядоченному по Мортону [Morton, 1966], это сокращает обмены данными между процессами. Внутри каждого процесса эритроциты тоже упорядочены по Мортону.

Упорядочение по Мортону (рис. 4) имеет много общих черт с упорядочением по Пеано. Дж. Пеано первым описал кривую, заполняющую пространство [Peano, 1890], — непрерывную линию (рис. 5), проходящую через каждую точку единичного квадрата (в общем случае — N -мерного куба). Она однозначно отображает двумерную область на отрезок. Одно из преимуществ кривой Мортон по сравнению с кривой Пеано — что в трехмерном случае координата z элементарно вычисляется по координатам x и y в двоичном представлении.

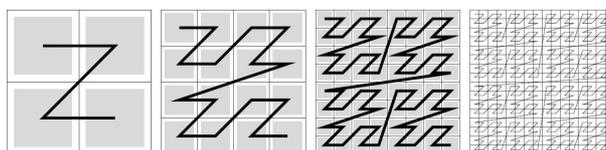


Рис. 4. Упорядочение по Мортону плотных матриц 2×2 , 4×4 , 8×8 , 16×16 [Martone, Filippone, Tucci et al., 2010]

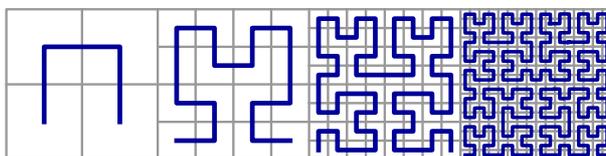


Рис. 5. Пример кривой Пеано, построенной Д. Гильбертом

Если данные упорядочены соответствующим образом, то одномерный массив удобно использовать как представление двоичного дерева, сбалансированного дерева (B-дерева, например, 4-дерева (рис. 6) в двумерном случае и октадерева в трехмерном).

Авторами [Rahimian, Lashuk, Veerapaneni et al., 2010] проведены расчеты движения до 200 млн деформируемых эритроцитов, насчитывающие до 90 млрд неизвестных в пространстве (рис. 7). В более ранних работах с той же физической точностью рассчитан поток порядка 1 000–10 000 эритроцитов: 1 200 в [Zinchenko, Davis, 2003] (с использованием граничных интегральных уравнений, последовательная реализация) и 14 000 в [Clausen, Reasor, Aidun, 2010] (метод решеточных уравнений Больцмана).

При расчете задачи с наибольшим количеством неизвестных — 90 млрд — на Jaguar достигнута производительность 0.7 Petaflops/s.

В [Zinchenko, Davis, 2003] описана последовательная реализация метода граничных интегральных уравнений, расчет на CPU AMD XP 2000+ занимал 120 часов.

Метод решеточных уравнений Больцмана (LBM)

Метод решеточных уравнений Больцмана (the lattice Boltzmann method, LBM) [Chen, Chen, Matthaeus, 1992; Qian, d'Humieres, Lallemand, 1992] является относительно новым численным

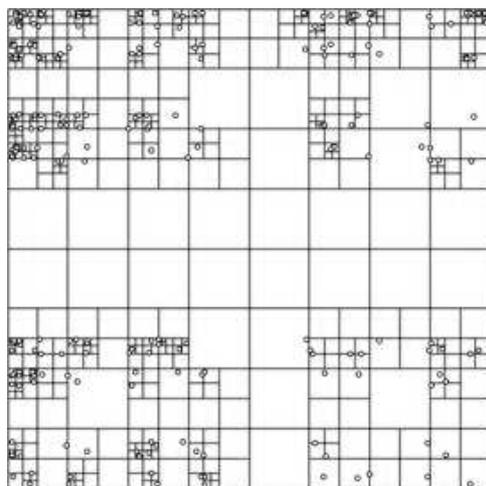
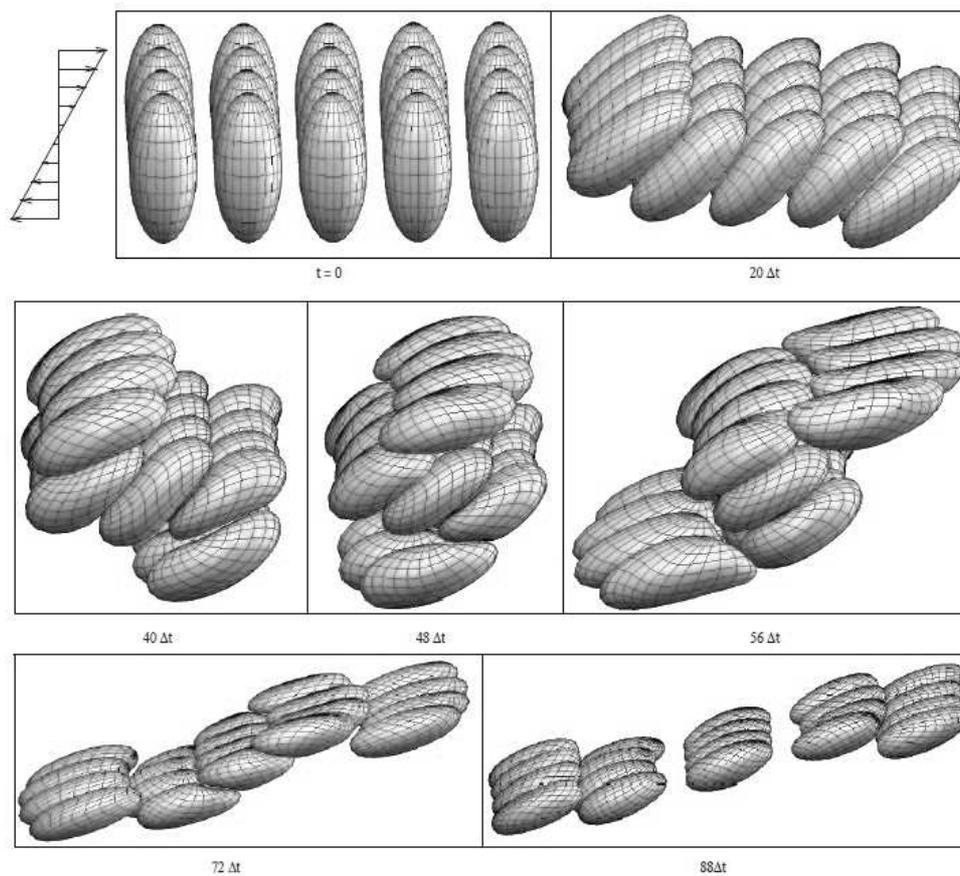


Рис. 6. Представление точечных данных в виде 4-дерева

Рис. 7. Визуализация результатов расчета движения 20 эритроцитов в потоке плазмы крови в моменты времени $t = 0, 20\Delta t, 40\Delta t, 48\Delta t, 56\Delta t, 72\Delta t, 88\Delta t$ [Veerapaneni, Rahimian, Biros et al., 2011]

методом расчета сложных течений и предлагает альтернативный подход в тех случаях, когда прямое решение уравнений Навье–Стокса нерационально [Sun, Munn, 2005]. Согласно методу LBM поток жидкости моделируется дискретным кинетическим уравнением Больцмана

$$f_i(\mathbf{r} + \mathbf{e}_i, t + 1) - f_i(\mathbf{r}, t) \approx J_i(f)(\mathbf{x}, t),$$

где f — функция распределения частиц, \mathbf{e}_i — вектор i -й скорости, $J_i(f)(\mathbf{x}, t)$ — оператор столкновений. Метод LBM позволяет моделировать неньютоновскую жидкость [Boyd, Buick, Green, 2006; Gabbanelli, Drazer, Koplik, 2006]. В [Boyd, Buick, Green, 2006] представлен численный метод второго порядка точности для расчета двумерной модели потока степенной жидкости. В [Gabbanelli, Drazer, Koplik, 2006] для аналогичной задачи описан метод первого порядка.

При расчете потока в области сложной формы метод LBM имеет следующие преимущества перед решением уравнений Навье–Стокса. Во-первых, из-за дискретного набора допустимых скоростей информация всегда передается только по прямым линиям. Во-вторых, если границы области аппроксимировать ломаной линией со вторым порядком точности, то ошибка значительно уменьшается за счет увеличения разрешения. В-третьих, в методе LBM значения тензора напряжений и давления жидкости вычисляются локально, и, следовательно, не требуется решение уравнения Пуассона. Метод LBM — хорошо масштабируемый [Биколов, Сенин, Демин и др., 2012], так как для одного послойного перехода при расчете значений величин в одной ячейке нужна информация только о ее непосредственных соседях.

К недостаткам метода относятся применимость его только при малых скоростях и неустойчивое поведение на границах подвижных тел [Succi, 2001].

Обзор существенных результатов применения LBM в моделировании многофазных потоков и сложных течений жидкости, включая потоки суспензии частиц и деформируемых капсул, приведен в [Aidun, Clausen, 2010]. В [Kim, Pitsch, Boyd, 2008] сравниваются результаты моделирования, полученные с помощью метода решеточных уравнений Больцмана на различных решетках, с результатами, полученными методом Монте Карло. Метод LBM эффективен для моделирования течений с небольшими значениями числа Кнудсена, которое в задачах моделирования крови можно определить как отношение длины свободного пробега эритроцита к диаметру сосуда. При использовании решеток D2Q16 (двумерная, с 16 направлениями скорости) и D2Q36 метод LBM дает результаты, близкие к Монте Карло, при $\text{Kn} < 1$, а решеток D2Q9, D2Q12, D2Q21, D2Q25 — при $\text{Kn} \leq 0.1$.

В настоящее время не существует надежных методов измерения пристеночного напряжения сдвига *in vivo*. Необходимы подробные математические модели, которые смогут указывать критическое значение напряжения сдвига для развития сердечно-сосудистых заболеваний.

В [Peters, Melchionna, Kaxiras, 2010] впервые представлен расчет модели потока крови в коронарных артериях и других сосудах, доставляющих кровь к мышцам сердца, с использованием реальной геометрии артерий с пространственным разрешением до 10 микрон (порядка размера эритроцита) при физиологических значениях гематокрита на протяжении целого такта сокращения сердца. В этой мультимасштабной модели кровь разделена на миллиард единиц объема в пространстве 300 миллионов вокселей (минимальных адресуемых объемных элементов изображения). Эффективный объем, занимаемый эритроцитом — около 1 ячейки решетки. Для того, чтобы симитировать физиологический уровень гематокрита в 30–45 %, потребовалось рассмотреть движение 300 миллионов эритроцитов, взаимодействующих между собой и с окружающей жидкостью. Уровень детализации позволяет описывать физиологически и клинически важные явления.

Для описания динамики эритроцитов с учетом деформаций требуется порядка 10^2 – 10^3 степеней свободы [Pivkin, Karniadakis, 2008]. В [Peters, Melchionna, Kaxiras, 2010] эритроциты моделируются твердыми эллиптическими телами, обладающими шестью степенями свободы, ани-

зотропное взаимодействие с окружающей жидкостью описывается тензорными коэффициентами подвижности. Парные взаимодействия эритроцитов описываются потенциалом Гей–Берне (Gay–Berne) [Gay, Berne, 1981]

$$u_{ij}^{GB}(q_{ij}) = 4\epsilon(q_{ij}) \times \left[\left(\frac{\sigma_0}{R_{ij} - \sigma(q_{ij}) + \sigma_0} \right)^{12} - \left(\frac{\sigma_0}{R_{ij} - \sigma(q_{ij}) + \sigma_0} \right)^6 \right],$$

где $q_{ij} \equiv (R_{ij}, \hat{\mathbf{u}}_i, \hat{\mathbf{u}}_j)$, R_{ij} — относительное расстояние, $\hat{\mathbf{u}}_i$ и $\hat{\mathbf{u}}_j$ — главные направления i -го и j -го эллипсоидов, выражения для $\epsilon(q_{ij})$ и $\sigma(q_{ij})$ приведены в [Gay, Berne, 1981]. Потенциал Гей–Берне является модификацией потенциала Леннард–Джонса для случая несферических частиц (например двухосных частиц), при $\sigma(q_{ij}) = \sigma_0$ они совпадают. Потенциал Гей–Берне вычислительно эффективнее для расчета взаимодействия больших несферических молекул.

В [Peters, Melchionna, Kaxiras, 2010] метод LBM применяется на трехмерной кубической решетке с 19 направлениями скорости (D3Q19, рис. 9) В расчетах учитываются 18 соседей каждого узла, нулевая скорость, направленная из узла в себя, тоже считается отдельным направлением. Движение виртуальных частиц жидкости описывается функцией $f_p(\mathbf{x}, t)$, плотностью вероятности нахождения частицы, движущейся со скоростью c_p , в точке с координатой \mathbf{x} в момент времени t :

$$f_p(\mathbf{x} + \mathbf{c}_p \Delta t, t + \Delta t) = f_p(\mathbf{x}, t) - \omega \Delta t (f_p - f_p^{eq})(\mathbf{x}, t) + \Delta f_p(\mathbf{x}, t).$$

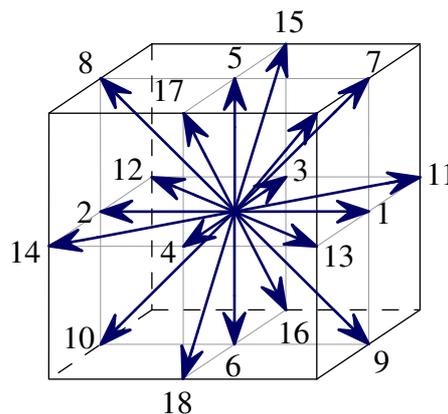


Рис. 8. Решетка D3Q19

Программная реализация модели потока крови в коронарных артериях осуществляется с помощью мультифизического кода MURPHY (MUlTI PHYsics/multiscale) [Bernaschi, Melchionna, Succi et al., 2009], который использует методы решеточных уравнений Больцмана расчета потока крови и методы молекулярной динамики для взвешенных частиц. Программа MURPHY написана на Fortran 90, коммуникации реализованы с использованием MPI. Сначала программа была реализована на системе IBM Blue Gene/P и затем перенесена на гетерогенные кластеры, состоящие из CPU и GPU, с использованием технологии CUDA [Bernaschi, Fatica, Melchionna, 2009].

Расчетная область представляет собой преобразованное изображение реального сосуда, полученное с использованием сканера СТА [Peters, Melchionna, Kaxiras, 2010]. Область имеет сложную форму (рис. 9), ее декомпозиция является сложной задачей. Есть несколько способов декомпозиции задачи для нерегулярной сетки [Mazzeo, Coveney, 2008]. Все они не справляются с задачей при критических значениях размера сетки или количества разбиений. Установлено [Peters, Melchionna, Kaxiras, 2010], что эффективное решение дает PT-SCOTCH — параллельная версия

пакета SCOTCH для разбиения сеток и графов на части [Chevalier, Pellegrini, 2008]. При полном расчете области пакету PT-SCOTCH не хватает памяти, так как получается граф с ~ 1 млрд. вершин и ~ 18 млрд. ребер. Для того, чтобы доступной памяти хватало для расчетов, использован усеченный граф, который описывает перенос только в шести основных направлениях — $(+x, -x, +y, -y, +z, -z)$. Расчетная область была разбита на 294 912 участков.

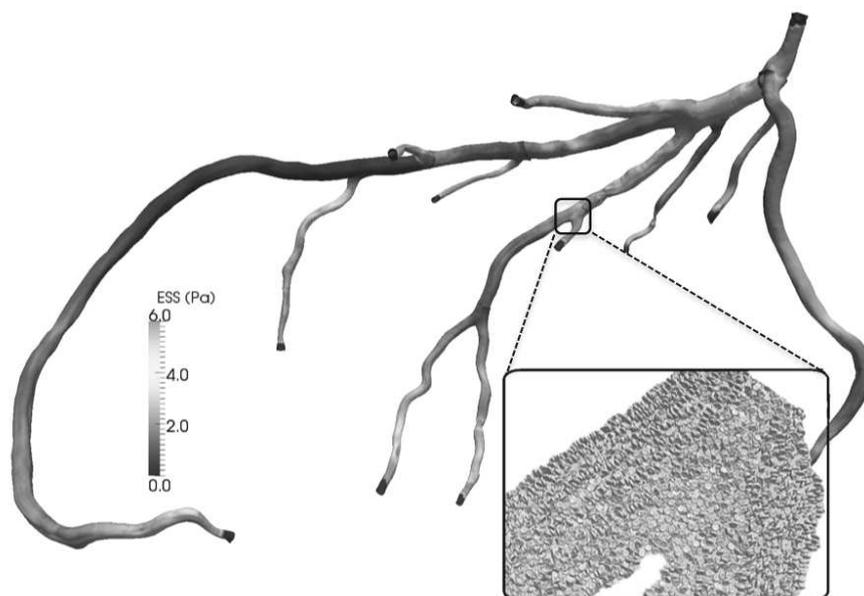


Рис. 9. Расчетная область, полученная с помощью компьютерной томографической ангиограммы коронарных артерий человека. На врезке показан участок артерии с визуализированными эритроцитами [Peters, Melchionna, Kaxiras, 2010]

Каждая часть расчетной области разбивается на внутренние, внешние и граничные ячейки. Каждый процессор пересылает другим именно те частицы, которые перемещаются из него в соседний домен. Программная реализация метода LBM использует 294 912 вычислительных ядер Jülich Blue Gene/P (13-е место в рейтинге суперкомпьютеров top 500 от ноября 2011 [top 500 list, november 2011]). Достигнута производительность 60 терафлоп с эффективностью более 60%. Расчеты также проводились на Blue Gene/P Аргонской национальной лаборатории (23-е место в рейтинге суперкомпьютеров top 500 от ноября 2011 [top 500 list, november 2011]).

Реализация метода решеточных уравнений Больцмана на неструктурированных сетках позволяет эффективно моделировать течение по сосудам реалистичной формы. Использование неструктурированной сетки позволяет выделять память только для узлов, относящихся к жидкости. В медицинских моделях узлы, находящиеся внутри сосудов, составляют небольшой процент от их общего количества в прямоугольной области, ограничивающей рассматриваемый участок сосудов (рис. 10).

В [Bernsdorf, Harrison, Smith et al., 2008] приведены результаты расчета течения крови и образования тромбов в стенозированном сосуде (в двумерной постановке задачи $Re = 550$, что соответствует бедренной артерии, в трехмерной — $Re = 100$, что соответствует аорте). Модель свертывания основывается на утверждении, что вся кровь в рассматриваемом участке сосуда может свернуться, если она достаточно старая (долго находится внутри области). На рис. 11 показаны результаты расчетов роста тромба в двумерном стенозированном сосуде. Для реализации метода LBM использована трехмерная решетка с 19 направлениями скорости D3Q19. Все приведенные в [Bernsdorf, Harrison, Smith et al., 2008] результаты были получены на векторном компьютере SX-6i с одним CPU, обладающим пиковой производительностью 8 GFLOP/s.

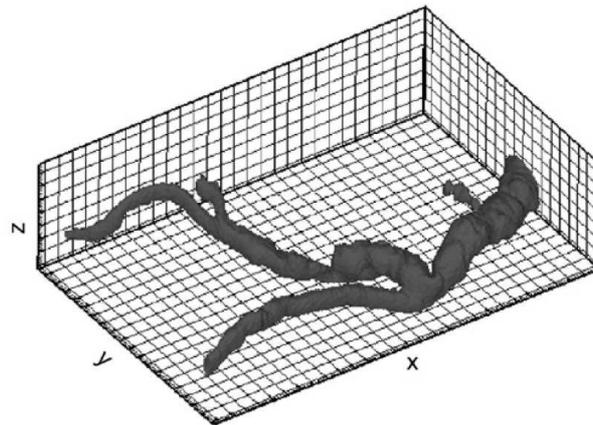


Рис. 10. МРА брюшной аорты и подвздошной бифуркации. Узлы, находящиеся внутри сосудов составляют всего 5% от общего количества узлов сетки [Bernsdorf, Harrison, Smith et al., 2008]

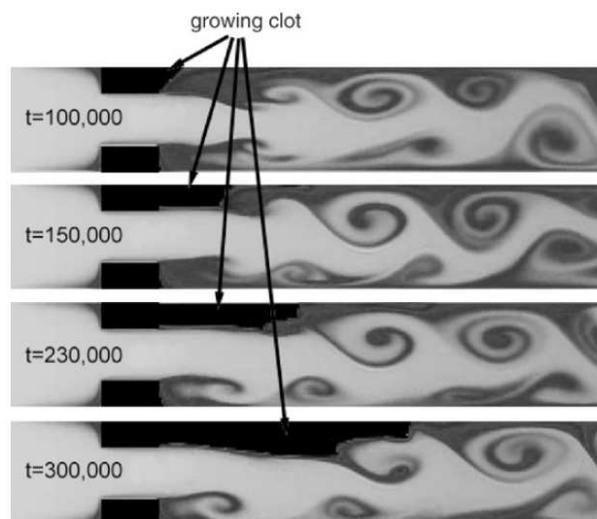


Рис. 11. Рост тромба (выделен черным) в двумерном стенозированном сосуде в различные моменты времени t . Оттенками серого обозначено время нахождения крови в рассматриваемом участке сосуда. Более темные области соответствуют крови, находящейся внутри рассматриваемого участка сосуда большее время [Bernsdorf, Harrison, Smith et al., 2008]

В [Ouared, Chopard, 2005] метод LBM применен для моделирования течения крови по сосудам с аневризмой и процесса свертывания в аневризме. Рассматривается двумерная постановка задачи, для реализации LBM используется решетка D2Q9, кровь описывается жидкостью Кэссона.

Не все подходы к моделированию суспензии эритроцитов подходят для моделирования различных типов частиц: смеси эритроцитов, лейкоцитов и тромбоцитов. Наличие лейкоцитов влияет на артериальное давление [Helmke, Bremne, Zweifach et al., 1997]. В [Sun, Munn, 2005] приведены результаты расчетов суспензии эритроцитов (A) и эритроцитов с одним лейкоцитом (B) неадгезивным (не прилипающим), (C) катящимся, (D) сильно прилипающим, (E) деформируемым прилипающим. Рассматривалась двумерная модель, расчет проводился в сечении сосуда. Каждый случай включает 6 расчетов: в сосудах диаметром 20 и 40 мкм ($Re = 1.67 \times 10^{-2}$ и $Re = 3.33 \times 10^{-2}$ соответственно) и при трех значениях гематокрита ($\sim 0.1, 0.2$ и 0.3). На Pentium

IV 3.06-GHz один шаг по времени расчета течения в 40 мкм сосуде занимает 0.029 с. Расчеты [Sun, Munn, 2005] демонстрируют зависимость от гематокрита, размера сосуда и присутствия и свойств лейкоцитов. Наблюдается эффект Фареуса–Линдквиста, состоящий в том, что кажущаяся вязкость крови в длинных трубках диаметром ~ 200 мкм уменьшается с уменьшением диаметра, достигая минимума при диаметре около 7 мкм. Также виден эффект Фареуса — уменьшение внутрисосудистого гематокрита в мелких сосудах из-за того, что средняя скорость эритроцитов меньше средней скорости течения крови.

В [Бикулов, Сенин, Демин и др., 2012] представлена реализация метода LBM на суперкомпьютерном комплексе Ломоносов (18-е место в рейтинге суперкомпьютеров top 500 от ноября 2011 [top 500 list, november 2011] и проведена оценка масштабируемости. Задача разбивается на подзадачи, посредством MPI расчетная область распределяется между процессами, а каждый процесс использует CUDA на отдельной видеокарте. Модель верифицирована на решении двух тестовых задач: расчет ламинарного течения Пуазейля в цилиндрической трубе и расчет коэффициента лобового сопротивления шара в зависимости от числа Рейнольдса.

В [Descovich, Pontrelli, Succì et al., 2012] предложен способ моделирования течения в сосудах с упругими стенками методом LBM и заявлено, что этот метод пригоден для распараллеливания.

Метод конечных элементов на подвижных сетках

В [Tezduyar, Sameh, 2006] приведен обзор моделирования жидкости с помощью параллельного метода конечных элементов. Особое внимание уделено трехмерным задачам с подвижными границами (в частности взаимодействиям двух несмешивающихся жидкостей, жидкости и объектов, а также жидкости со свободной границей). Рассмотрены методы перестроения разбиения области для учета изменения области, занятой жидкостью.

Сплошная среда описывается с помощью разбиения расчетной области на конечные элементы — носители базисных функций. Идея метода конечных элементов заключается в минимизации функционала вариационной задачи на совокупности аппроксимирующих функций, каждая из которых определена на своем носителе [Галлагер, 1984; Коннор, Бреббия, 1979]. МКЭ является одним из самых эффективных методов решения задач в области сложной формы.

В [Barker, Cai, 2009] приведено описание результатов расчета потока крови в упругих артериях с использованием параллельного метода конечных элементов. Для описания движения жидкости решаются уравнения Навье–Стокса для несжимаемой жидкости, они решаются совместно с линейно-упругой моделью стенок сосудов. Сложная форма расчетной области задается с помощью неструктурированной динамической сетки, подвижное окно с частично разнесенной подвижной сеткой (ALE, arbitrary Lagrangian–Eulerian) позволяет учитывать сильные деформации. Для жидкости в подвижной системе координат записываются уравнения Навье–Стокса

$$\frac{d\mathbf{u}_f}{dt} \Big|_Y [(\mathbf{u}_f - \boldsymbol{\omega}_g) \cdot \nabla] \mathbf{u}_f + \frac{1}{\rho_f} \nabla p_f = \nu_f \Delta \mathbf{u}_f + \mathbf{f}_f,$$

$$\nabla \cdot \mathbf{u}_f = 0,$$

где ρ_f — плотность жидкости, ν_f — кинематическая вязкость, $\boldsymbol{\omega}_g = d\mathbf{x}_f/dt$ — скорость движения сетки, Y указывает, что производная берется в подвижной системе координат, а не в эйлеровой.

Для генерации сетки использован пакет Cubit [Owen, Shepherd, 2008], для декомпозиции — пакет Parmetis [Karypis, 2008] (рис. 12).

Проведены расчеты течения со значениями числа Рейнольдса от 143 до 5000. Упругие сосудистые стенки поглощают часть кинетической энергии жидкости, поэтому расчет взаимодействия жидкость–структура проще, чем в случае жестких сосудов.



Рис. 12. Декомпозиция части расчетной области. Разными цветами выделены области, обрабатываемые разными процессорами. Стенки сосудов затемнены [Barker, Cai, 2009]

При исполнении программы использовались сотни процессоров, находились миллионы неизвестных на суперкомпьютере IBM Blue Gene/L в государственном центре атмосферных исследований (Колорадо, США).

В [Hoffman, Jansson, Vilela de Abreu, 2012] описана программа Unicorn, параллельно реализующая адаптивный метод конечных элементов для расчета ламинарных или турбулентных потоков и взаимодействия жидкость–структура. В этой программе основное внимание уделяется алгоритмам учета деформаций расчетной области сложной формы. В качестве одного из примеров эффективности распараллеливания приведен расчет потока крови в левом желудочке сердца человека (рис. 13). Форма расчетной области в динамике была получена с помощью УЗИ, на основе ультразвуковых данных в области была введена трехмерная сетка. Решались уравнения Навье–Стокса для несжимаемой жидкости. Программа Unicorn написана на языке C++. Реализация программы использовалась для тестовых расчетов на нескольких вычислительных системах с различной архитектурой: персональных компьютерах (workstations) с Unix/Linux, IBM BlueGene/L, Cray XT6 (44-е место в рейтинге суперкомпьютеров top 500 от ноября 2011 [top 500 list, november 2011]) и XE6 platforms (31-е место в top 500 от июня 2011 [top 500 list, june 2011], расположенных в Центре высокопроизводительных вычислений Королевского технологического института в Швеции.

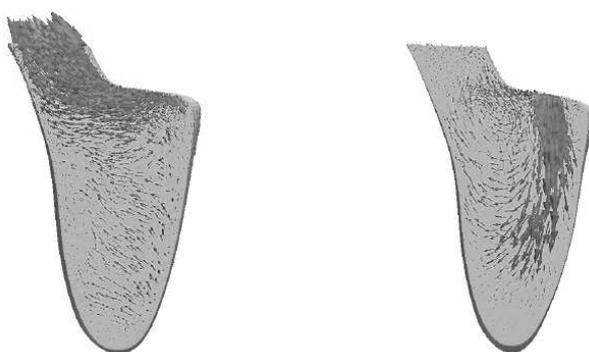


Рис. 13. Поле скоростей крови в левом желудочке сердца человека в фазе систолы (слева) и диастолы (справа) [Hoffman, Jansson, Vilela de Abreu, 2012]

Метод диссипативной динамики частиц и метод жидких частиц

Метод диссипативной динамики частиц для моделирования гидродинамики представлен в 1992 году и объединяет особенности молекулярной динамики и решеточного газа [Hoogerbrugge, Koelman, 1992], но является более быстрым. Одно из его обобщений — метод жидких частиц [Dzwiniel, Boroczko, Yuen, 2003], отличающийся тем, что жидкие частицы могут

вращаться в пространстве, а значение радиуса действия R_{cut} можно принять меньшим за счет реалистичного потенциала взаимодействия жидких частиц. В отличие от классических уравнений, описывающий непрерывный поток, метод частиц позволяет моделировать микроскопические многокомпонентные системы с зернистой структурой (granular character).

Макроскопические крупные сосуды представляют небольшую часть системы кровообращения. В организме около 10^{10} сосудов диаметра, соизмеримого с размерами эритроцитов. В [Dzwinel, Boryczko, Yuen, 2003] исследован поток и агрегация эритроцитов в упругих капиллярах в трехмерной модели с помощью жидких частиц. Локальное значение числа Рейнольдса в капиллярах — 0.01.

Плазма крови и эритроциты представлены 1–3 миллионами частиц. Движение ансамбля частиц описывается законами Ньютона:

$$\begin{aligned} \dot{\mathbf{v}}_i &= \frac{1}{m_i} \sum_{j:r_{ij}<R_{\text{cut}}} \mathbf{\Omega}_{ij}(\mathbf{r}_i, \mathbf{v}_i, \boldsymbol{\omega}_i), \quad \dot{\mathbf{r}}_i = \mathbf{v}_i, \\ \dot{\boldsymbol{\omega}}_i &= \frac{1}{I_i} \sum_{j:r_{ij}<R_{\text{cut}}} \mathbf{N}_{ij}(\mathbf{r}_i, \mathbf{v}_i, \boldsymbol{\omega}_i), \quad \mathbf{N}_{ij} = -\frac{1}{2} \mathbf{r}_{ij} \times \mathbf{\Omega}_{ij}, \end{aligned}$$

где $\mathbf{\Omega}_{ij}$ — оператор столкновений i -й и j -й частиц, m_i — масса, \mathbf{r}_i — радиус-вектор, \mathbf{v}_i — поступательная скорость, $\boldsymbol{\omega}_i$ — угловая скорость, I_i — момент инерции i -й частицы, $\mathbf{r}_{ij} = \mathbf{r}_i - \mathbf{r}_j$ — вектор, соединяющий i -ю и j -ю частицы.

Жидкая частица представляет элементарный объем жидкости. На них действуют консервативные \mathbf{F}^C , диссипативные \mathbf{F}^T и \mathbf{F}^R , броуновские \mathbf{F}^B силы:

$$\mathbf{F}^C(\mathbf{r}_{ij}) = -V'(r_{ij}) \cdot \mathbf{e}_{ij}, \tag{7}$$

$$\mathbf{F}^T(\mathbf{r}_{ij}) = -\gamma m \mathbf{M}(\mathbf{r}_{ij}) \cdot \mathbf{v}_{ij}, \tag{8}$$

$$\mathbf{F}^R(\mathbf{r}_{ij}) = -\gamma m \mathbf{M}(\mathbf{r}_{ij}) \cdot \left(\frac{r_{ij}}{2} \times [\boldsymbol{\omega}_i + \boldsymbol{\omega}_j] \right), \tag{9}$$

$$\mathbf{F}^B(\mathbf{r}_{ij}) dt = \sigma m \left(\tilde{A}(r_{ij}) d\overline{\mathbf{W}}_{ij}^S + \tilde{B}(r_{ij}) \frac{1}{D} \text{tr}[d\mathbf{W}_{ij}] \mathbf{E} + \tilde{C}(r_{ij}) d\mathbf{W}_{ij}^A \right) \cdot \mathbf{e}_{ij}, \tag{10}$$

где γ — коэффициент трения, $\mathbf{v}_{ij} = \mathbf{v}_i - \mathbf{v}_j$ — относительная поступательная скорость, $\boldsymbol{\omega}_{ij} = \boldsymbol{\omega}_i - \boldsymbol{\omega}_j$ — относительная скорость вращения частиц, $\mathbf{e}_{ij} = \mathbf{r}_{ij}/r_{ij}$ — единичный вектор, направленный по линии, соединяющей две частицы, $A(r)$, $B(r)$, $\tilde{A}(r)$, $\tilde{B}(r)$, $\tilde{C}(r)$, $V'(r)$ — скалярные функции расстояния между двумя частицами, D — размерность пространства модели. Выражения (7–10) для \mathbf{F}^C , \mathbf{F}^T , \mathbf{F}^R и \mathbf{F}^B получены в [Esrañol, 1998]. Матрица $\mathbf{M}(\mathbf{r}_{ij})$ определяется выражением

$$\mathbf{M}(\mathbf{r}_{ij}) \equiv A(r_{ij}) \mathbf{E} + B(r_{ij}) \mathbf{e}_{ij} \mathbf{e}_{ij},$$

где \mathbf{E} — единичная матрица, $\mathbf{e}_{ij} \mathbf{e}_{ij}$ — тензорное произведение, а весовые функции должны удовлетворять соотношениям

$$A(r) = \frac{1}{2} [\tilde{A}^2(r) + \tilde{C}^2(r)], \quad B(r) = \frac{1}{D} [\tilde{B}^2(r) - \tilde{A}^2(r)] + \frac{1}{2} [\tilde{A}^2(r) - \tilde{C}^2(r)]. \tag{11}$$

В [Dzwinel, Boryczko, Yuen, 2003; Dzwinel, Yuen, 2000; Dzwinel, Yuen, 2002; Dzwinel, Yuen, Boryczko, 2002] выбраны функции

$$A(r) = B(r) = \frac{15}{2\pi \cdot R_{\text{cut}}^3 n} \left(1 - \frac{r}{R_{\text{cut}}} \right)^2, \quad \tilde{A}(r) = 0, \quad V'(r) = -\Pi \cdot \frac{3}{\pi \cdot R_{\text{cut}}^3 n} \left(1 - \frac{r}{R_{\text{cut}}} \right), \tag{12}$$

где n — средняя плотность системы частиц, коэффициент масштабирования Π вычисляется из формулы парциального давления $P = \frac{n\Pi(r)}{2D}$. Выражения $\tilde{B}(r)$ и $\tilde{C}(r)$ однозначно определяются уравнениями (11), (12).

В [Dzwiniel, Bogaczko, Yuen, 2003] считается, что случайная составляющая движения частиц описывается винеровским процессом (математическая модель броуновского движения с непрерывным временем, рис. 14). Он также называется процессом броуновского движения или процессом Винера–Леви. Смещение частицы в течение интервала времени, намного превышающего среднее время между столкновениями частиц, можно рассматривать как сумму большого числа малых смещений.

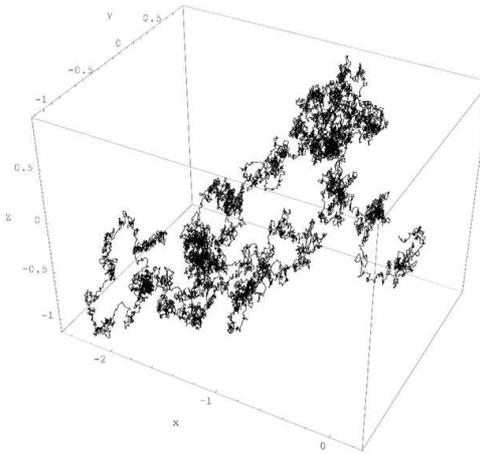


Рис. 14. Пример визуализации трехмерного винеровского процесса [Wiener process]

Смещение группы частиц задает матрица $d\mathbf{W}_{ij}^{\mu\nu}$ случайных величин независимых вращений винеровского процесса. Постулируется, что стохастическая броуновская сила \mathbf{F}^B определяется линейной комбинацией ее симметричной части

$$\overline{d\mathbf{W}_{ij}^S} = d\mathbf{W}_{ij}^S - \frac{1}{D} \text{tr}[d\mathbf{W}_{ij}^S] \mathbf{E}, \quad \text{где } d\mathbf{W}_{ij}^{S\mu\nu} = \frac{1}{2} [d\mathbf{W}_{ij}^{\mu\nu} + d\mathbf{W}_{ij}^{\nu\mu}],$$

антисимметричной части

$$d\mathbf{W}_{ij}^{A\mu\nu} = \frac{1}{2} [d\mathbf{W}_{ij}^{\mu\nu} - d\mathbf{W}_{ij}^{\nu\mu}],$$

и следа $\text{tr}[d\mathbf{W}_{ij}]$, описывающих соответственно диссипацию из-за сдвиговых деформаций, вращения и сжатия. Параметр σ определяет полную амплитуду шума. В [Español, 1998] показано, что однокомпонентная система жидких частиц удовлетворяет распределению Гиббса как равновесное решение уравнения Фоккера–Планка.

Взаимодействие i -й и j -й жидких частиц описывается оператором столкновений

$$\begin{aligned} \Omega_{ij} &= \mathbf{F}^C(\mathbf{r}_{ij}) + \mathbf{F}^T(\mathbf{r}_{ij}, \mathbf{v}_{ij}) + \mathbf{F}^R(\mathbf{r}_{ij}, \bar{\omega}_{ij}) + \mathbf{F}^B(\mathbf{r}_{ij}) \quad \text{при } |\mathbf{r}_{ij}| > R_{\text{cut}}, \\ \Omega_{ij} &= 0 \quad \text{при } |\mathbf{r}_{ij}| \leq R_{\text{cut}}. \end{aligned}$$

Эритроциты и клетки стенок капилляров представлены жесткими частицами в узлах трехмерной сетки, они взаимодействуют по одному и тому же закону. Взаимодействие каждой жесткой частицы с соседями в окрестности Мура описывается посредством консервативной силы упругости

$$\mathbf{F}^C(\mathbf{r}_{ij}) = \mathbf{F}^H(\mathbf{r}_{ij}) = \chi(|r_{ij}| - a_{ij}) \mathbf{e}_{ij},$$

где χ — коэффициент упругости, а a_{ij} принимает значения $\{1, \sqrt{2}, \sqrt{3}\}$ в зависимости от расположения частицы в окрестности Мура (рис. 15). Кроме силы упругости, оператор столкновений жестких частиц включает диссипативную силу, аналогичную \mathbf{F}^T для жидких частиц. Эта сила играет роль искусственной вязкости, препятствующей разрыву мембраны эритроцита при численном расчете. Клетки эндотелия не могут смещаться, но могут деформироваться, и, в отличие от эритроцитов, для них броуновские силы считаются ненулевыми.

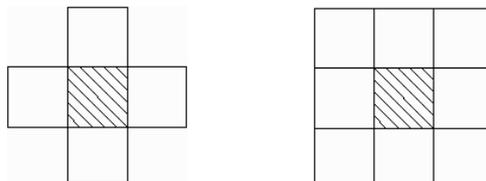


Рис. 15. Окрестности Мура и Неймана

Во входном и выходном сечениях заданы периодические граничные условия. Один из недостатков этого способа задания граничных условий при расчетах — возникновение стоячих волн, но этот эффект не возникает, если рассматривать длинный участок сосуда. Также в такой постановке граничных условий накладываются ограничения на моделирование бифуркаций сосудов. В [Dzwinkel, Boryczko, Yuen, 2003] осуществляется декомпозиция расчетной области на P частей, которые распределяются между P процессорами (рис. 16), используется параллелизм по данным. Программа реализована на Fortran 95 с использованием коммуникационной среды MPI, подробности параллельной реализации приведены в [Boryczko, Dzwinkel, Yuen, 2002]. Расчет проведен на 32 процессорах IBM SP Power3 (43 место в рейтинге суперкомпьютеров top 500 от июня 2000) и SGI/Origin 3800 Суперкомпьютерного института Миннесоты. На 8 процессорах SGI/Origin 3800 расчет занимает 2 дня. В [Dzwinkel, Yuen, 2000; Dzwinkel, Yuen, 2002; Dzwinkel, Yuen, Boryczko, 2002] те же авторы показали, что методы дискретных частиц — диссипативная динамика частиц, fluid particles model, the multilevel particle method — могут быть использованы для моделирования сложных жидкостей при характерных масштабах от 10 нм до 100 мкм.

Агентные модели

Агентное моделирование — метод имитационного моделирования, в рамках которого поведение отдельных агентов определяет поведение системы в целом. Агентным моделям предшествуют вычислительные машины фон Неймана и клеточные автоматы. В 1946 году Н. Винер и А. Розенблют разработали первую клеточно-автоматную модель возбудимой среды [Wiener, Rosenblueth, 1946] — неравновесной системы с распределенными источниками энергии. Также такая среда называется активной. К активным средам можно отнести кровь [Атауллаханов, Лобанова, Морозова и др., 2007]. Аналогом начального возбуждения служит повреждение сосуда, а автоволны — волна свертывания [Атауллаханов, Лобанова, Морозова и др., 2007].

Клеточные автоматы — сети элементов, меняющих свое состояние в последовательные дискретные моменты времени по определенному закону в зависимости от того, каким было состояние рассматриваемого элемента и его соседей в предыдущий дискретный момент времени [Лобанов, 2010]. Каждый элемент может находиться в одном из состояний $a \in A \equiv \{0, 1, 2 \dots k-1, k\}$. Правило перехода $a_{ij}(t+1) = F(a_{kl}(t) | a_{kl}(t) \in \theta(i, j))$, где $\theta(i, j)$ — заданное множество соседей элемента. Например, на двумерной прямоугольной решетке окрестность Неймана $\theta_N^1(i, j) = \{a_{kl} | |i-k| + |j-l| \leq 1\}$ включает 4 точки, а окрестность Мура $\theta_M^1(i, j) = \{a_{kl} | |i-k| \leq 1, |j-l| \leq 1\}$ — восемь (рис. 15).

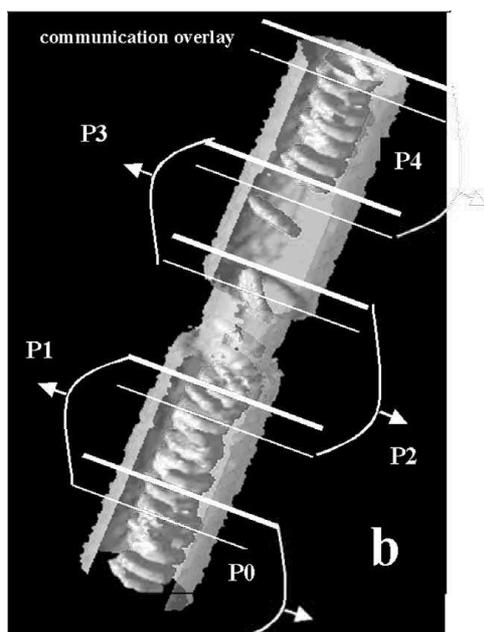


Рис. 16. Декомпозиция расчетной области на P процессоров: области P0, P1 и т.д. рассчитываются на различных процессорах [Dzwiniel, Boryczko, Yuen, 2003]. Плазма крови не показана

В [Chen, Ward, Li et al., 2011] представлена агентная модель свертывания крови, рассчитываемая на GPU с помощью CUDA [CUDA]. Агентная модель использует двумерную систему частиц, в которой частицы свободно перемещаются и взаимодействуют на дискретной пространственной сетке (рис. 17). Каждое ядро GPU отвечает за одну ячейку сетки (клетку на плоскости). Агентами системы являются реактанты, ферменты и факторы системы свертывания крови — всего 62 различных типа. Квадратная сетка состоит из 112 ячеек в каждом направлении и позволяет агентам взаимодействовать и отражаться от границ расчетной области. Каждая ячейка сетки может находиться в двух состояниях — свободном или занятом (одним или более агентами). Агенты могут случайно перемещаться с равной вероятностью в любом из 8 направлений окрестности Мура в соседнюю ячейку сетки. Объединение и распад задаются вероятностями в таблице правил перехода. Вероятности объединения и распада заданы в соответствии с экспериментально полученными кинетическими константами. Агенты могут взаимодействовать со всеми соседними агентами, но значимые взаимодействия ограничены таблицей правил. Под соседними агентами понимаются агенты, находящиеся в одной и той же ячейке. На каждом шаге по времени агент выполняет два действия — перемещение и проверка условий из таблицы перехода для участия в реакции. Расчет продолжается до образования тромба.

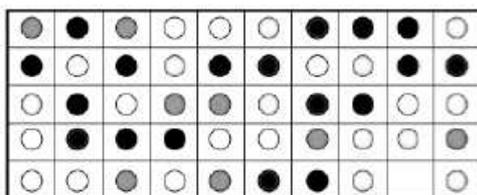


Рис. 17. Агентная модель свертывания крови. Разные типы агентов на сетке обозначены различными цветами [Chen, Ward, Li et al., 2011]

Авторы [Chen, Ward, Li et al., 2011] указывают, что это первый расчет агентной модели свертывания крови на GPU. Это вычислительно затратный процесс в силу большого количества элементов (порядка 10^6). Вычисления на персональном компьютере занимают от нескольких дней до нескольких недель. Обычно для агентных моделей используются программные среды NetLogo и Repast [Wilensky, 1999; Repast]. По сравнению с вычислениями с использованием NetLogo и Repast, а также с последовательной программой на языке C получено ускорение работы программы более, чем в 200, 100 и 10 раз соответственно.

Заключение

Авторы не ставили своей целью дать полный обзор математических моделей, касающихся биохимии крови, проектирования новых лекарственных средств и транспорта лекарств и кислорода. Среди этих направлений также с успехом находят свое приложение методы высокопроизводительных вычислений. Такого рода задачи касаются моделей свойств крови как многофазной реологически сложной жидкости.

Отметим, что все подходы в моделировании крови стремятся сочетать в себе как описание сплошной среды, так и те или другие варианты частиц. Последние могут употребляться либо для детального описания эволюции отдельных форменных элементов в потоке, так и в качестве вычислительного приема для упрощения решения уравнений динамики вязкой несжимаемой жидкости. В качестве подмножества моделей частиц для имитационного моделирования крови используются сложные модели клеточных автоматов — агентные модели.

Именно введение в рассмотрение совокупности частиц делает особенно эффективным использование высокопроизводительных вычислений для моделирования крови. Ввиду того что от моделей данного класса не требуется высокая точность при расчете (во-первых, параметры моделей известны с небольшой точностью, во-вторых, в рассмотрение обычно необходимо включать случайные силы), эффективными оказываются кластеры с гибридной архитектурой и применение GPU. По-видимому, математическое моделирование в данной области в ближайшее время будет развиваться в трех направлениях.

Первое — увеличение размеров рассматриваемой области, увеличение числа частиц, включенных в рассмотрение. Это направление — экстенсивное, оно связано с совершенствованием вычислительной техники и уменьшением стоимости вычислений.

Второе — усложнение существующих математических моделей со включением в них большего числа физических эффектов при сохранении общей структуры математической модели и схемы вычислений. По-видимому, на этом пути первым шагом будет учет электрических взаимодействий эритроцитов между собой и со стенками. Основная точка роста в этом направлении — развитие быстрого метода мультиполей.

Третье направление потребует наибольшего интеллектуального ресурса. Оно приведет к созданию иерархии разномасштабных моделей — от динамики отдельных форменных элементов и наночастиц в потоках в небольших сосудах (это тот масштаб, который сильнее всего изучен в настоящее время) до создания кинетических моделей распространения форменных элементов в крупных сосудах и до создания описания проникновения отдельных эритроцитов в капилляры с изменением формы эритроцитов. На этом пути также необходимо создание математических моделей промежуточного масштаба, являющихся связующим звеном между описанием различных стадий процессов в крови. Третий путь требует тесного взаимодействия коллективов вычислителей с экспериментаторами. Именно при создании моделей для промежуточных масштабов могут наиболее полно проявиться преимущества гибридной архитектуры кластеров.

Параллельные вычисления шире применяются для решения пространственно распределенных задач, чем для систем на графах (например моделей сосудистого дерева) и задач химической кинетики. Это связано с тем, что у алгоритмов для решения последних упомянутых задач ниже

степень внутреннего параллелизма. По-видимому, в ближайшее время будут более интенсивно развиваться пространственно распределенные задачи, основанные на методах частиц. Это также связано и с более развитым программным обеспечением. Большинство рассмотренных программных реализаций используют параллелизм по данным. Задачи, обладающие параллелизмом по операциям, представляют дополнительную возможность для исследования. Развивается моделирование комплексных постановок задач: например, изучение одновременной работы тромбоцитарного и плазменного путей свертывания крови с учетом гидродинамики.

Подводя итоги, отметим, что появление доступных по стоимости вычислительных платформ за последние 10 лет привело к новым возможностям моделирования сложных систем. Это способствовало резкому возрастанию интересов исследователей к процессам, происходящим в крови, и к значительному прогрессу как в области создания новых численных методов и нового прикладного математического обеспечения, так и в понимании происходящих в крови биологических процессов.

Список литературы

- Атауллаханов Ф. И., Лобанова Е. С., Морозова О. Л. и др.* Сложные режимы распространения возбуждения и самоорганизации в модели свертывания крови // *Успехи физических наук*, 2007. — Т. 177, № 1. — 18 с.
- Афанасьев Ю. И., Юрина Н. А., Котофский Е. Ф. и др.* Гистология, цитология и эмбриология / под ред. Афанасьева Ю.И., Юриной Н.А. — М.: Медицина, 2002. — 5-е изд., перераб. и доп. — 744 с.
- Биккулов Д. А., Сенин Д. С., Демин Д. С. и др.* Реализация метода решеточных уравнений Больцмана для расчетов на GPU-кластере // *Вычислительные методы и программирование*, 2012. — Т. 13. — С. 13–19.
- Галлагер Р.* Метод конечных элементов. Основы / пер. с англ. — М.: Мир, 1984. — 428 с.
- Гемостаз. Физиологические механизмы, принципы диагностики основных форм геморрагических заболеваний / Под ред. Петрищева Н.Н., Папаян Л.П. — СПб.: Издательство СПбГМУ, 1999. — 115 с.
- Голуб Дж., Ван Лоун Ч.* Матричные вычисления — М.: Мир, 1999. — 548 с.
- Грицюк А. И., Мосова Е. Н., Грицюк И. А.* Практическая гемостазиология. — Киев: Здоров'я, 1994. — 256 с.
- Каро К., Педли Т., Шротер Р., Сид У.* Механика кровообращения. — М.: Мир, 1981. — 607 с.
- Климов Д. М., Петров А. Г., Георгиевский Д. В.* Вязкопластические течения: динамический хаос, устойчивость, перемешивание. — М.: Наука, 2005. — 394 с.
- Коннор Дж., Бреббиа К.* Метод конечных элементов в механике жидкости / пер. с англ. — Л.: Судостроение, 1979. — 264 с.
- Лобанов А. И.* Модели клеточных автоматов // *Компьютерные исследования и моделирование*, 2010. — Т. 2, № 3. — С. 273–293.
- Мазуров П. В.* Физиология и патология тромбоцитов. — М.: Литтерра, 2011. — 456 с.
- Мазья В. Г.* Граничные интегральные уравнения // *Анализ – 4, Итоги науки и техн. Сер. Современ. пробл. мат. Фундам. направления*, 27, ВИНТИ, М., 1988. — С. 131–228.
- Пантелеев М. А., Котова Я. Н., Токарев А. А. и др.* Механизмы регуляции свертывания крови // *Терапевтический архив*, 2008. — № 7. — С. 88–91.
- Практическая коагулология* / Пантелеев М. А., Васильев С. А., Синауридзе Е. И. и др. Под ред. Воробьева А.И. — М.: Практическая медицина, 2011. — 192 с.
- Федоренко Р. П.* Введение в вычислительную физику: учеб. пособие: для вузов. — М.: Изд-во Моск. физ.-техн. ин-та, 1994. — 528 с.

- Aarts P. A., van den Broek S. A., Prins G. W. et al.* Blood platelets are concentrated near the wall and red blood cells, in the center in flowing blood // *Arteriosclerosis*, 1988. — 8, no. 6. — P. 819–824.
- Abel J., Balasubramanian K., Barger M.* Applications tuning for streaming SIMD extensions // *Intel Technology Journal Q2*, 1999. — P. 1–13.
- Aidun C. K., Clausen J. R.* Lattice-Boltzmann method for complex flows // *Annual review of fluid mechanics*, 2010. — 42. — P. 439–472.
- Barker A. T., Cai X.* Scalable parallel methods for monolithic coupling in fluid-structure interaction with application to blood flow modeling // *Journal of computational physics*, 2009.
- Barnes J., Hut P.* A hierarchical $O(N \log N)$ force-calculation algorithm // *Nature*, 1986. — 324. — P. 446–449.
- Bäumler H., Donath E., Krabi A. et al.* Electrophoresis of human red blood cells and platelets. Evidence for depletion of dextran // *Biorheology*, 1996. — Vol. 33, Issues 4–5. — P. 333–351.
- Bernaschi M., Fatica M., Melchionna S.* A flexible high performance Lattice Boltzmann GPU code for the simulations of fluid flows in complex geometries // *Concurrency and Computation: Practice and Experience*, 2009.
- Bernaschi M., Melchionna S., Succi S. et al.* MUPHY: "A parallel Multi PHYsics/scale code for high performance bio-fluidic simulations" // *Computer physics communication*, 2009. — Vol. 180. — P. 1495–1502.
- Bernsdorf J., Harrison S. E., Smith S. M. et al.* Applying the lattice Boltzmann technique to biofluids: A novel approach to simulate blood coagulation // *Computers and Mathematics with Applications*, 2008. — 55. — P. 1408–1414.
- Blood: physiology and circulation / Edited by K. Rogers.* — Britannica educational publishing, 2011. — 239 p.
- Boryczko K., Dzwinel W., Yuen D. A.* Parallel implementation of the fluid particle model for simulating complex fluids in the mesoscale // *Concurrency and computation: Practice and Experience*, 2002. — Vol. 14. — P. 137–161.
- Boyd J., Buick J., Green S.* A second-order accurate lattice Boltzmann non-Newtonian flow model // *Journal of physics A: Mathematical and General*, 2006. — № 39. — P. 14241–14247.
- Chandramowliswaran A., Williams S., Olike L. et al.* Optimizing and tuning the fast multipole method for state-of-the-art multicore architectures. In *Proceedings of IPDPS, Atlanta, GA, 2010*. IEEE Computer Society.
- Chen H., Chen S., Matthaeus W. H.* Lattice Boltzmann model for simulating flows with multiple phases and components // *Physical review A*, 1992. — Vol. 45. — P. 5339–5342.
- Chen W., Ward K., Li Q. et al.* Agent based modeling of blood coagulation system: implementation using a GPU based high speed framework // *33rd Annual International Conference of the IEEE EMBS Boston, Massachusetts USA, August 30 – September 3, 2011*.
- Chevalier C., Pellegrini F.* PT-Scotch: A tool for efficient parallel graph ordering // *Parallel Computing*, 2008. — P. 318–331.
- Clausen J. R., Reasor Jr. D. A., Aidun C. K.* Parallel performance of a lattice-Boltzmann/finite element cellular blood flow solver on the IBM Blue Gene/P architecture // *Computer Physics Communications*, 2010.
- Crawley J. T. B., Zanardelli S., Chion C. K. N. K. et al.* The central role of thrombin in hemostasis // *Journal of thrombosis and haemostasis*, 2007. — 5 (suppl. 1). — P. 95–101.
- CUDA. http://www.nvidia.com/object/cuda_home_new.html.
- Descovich X., Pontrelli G., Succi S. et al.* Modeling elastic walls in Lattice Boltzmann simulations of arterial blood flow // 2012.
- Dzwinel W., Boryczko K., Yuen D. A.* A discrete-particle model of blood dynamics in capillary vessels // *Journal Of Colloid And Interface Science*, 2003. — Vol. 258, № 1. — P. 163–173.

- Dzwiniel W., Yuen D. A.* A two-level, discrete particle approach for large-scale simulation of colloidal aggregates // *International Journal of Modern Physics C*, 2000. — Vol. 11, № 5. — P. 1037–1062.
- Dzwiniel W., Yuen D. A.* Mesoscopic dispersion of colloidal agglomerate in a complex fluid modelled by a hybrid fluid–particle model, *Journal of Colloid and Interface Science*, 2002. — № 225. — P. 179–190.
- Dzwiniel W., Yuen D. A., Boryczko K.* Mesoscopic dynamics of colloids simulated with dissipative particle dynamics and fluid particle model // *Journal of Molecular Modeling*, 2002. — № 8. — P. 33–43.
- Español P.* A fluid particle model // *Physical Review*, 1998. — Vol. 57, № 3. — P. 2930–2948.
- Fulton S.R.* Semi-implicit time differencing // Technical Report No. 2002-01 Department of Mathematics and Computer Science Clarkson University, Potsdam, NY — Revised June 1, 2004.
- Gabbanelli S. G., Drazer G., Koplik J.* Lattice Boltzmann method for non-Newtonian fluid flows // *Physical review E*, 2006. — 72, 046312.
- Gay J. G., Berne B. J.* Modification of the overlap potential to mimic a linear site–site potential // *Journal of Chemical Physics*, 1981. — 74. — P. 3316–3319.
- Graf L., Tsakiris D. A.* Anticoagulant treatment: the end of the old agents? // *Swiss medical weekly*, 2012. — 142:w13864.
- Greengard L., Rokhlin V.* A fast algorithm for particle simulations // *Journal of computational physics*, 1987. — Vol. 73. — P. 325–348.
- Helmke B. P., Bremne S. N., Zweifach B. W. et al.* Mechanisms for increased blood flow resistance due to leukocytes // *American Journal of Physiology*, 1997. — Vol. 273. — P. H2884–H2890.
- Hoffman J., Jansson J., Vilela de Abreu R.* Unicorn: Parallel adaptive finite element simulation of turbulent flow and fluid-structure interaction for deforming domains and complex geometry // *Computers & Fluids*, 2012.
- Hoogerbrugge P. J., Koelman E. J. M. V. A.* Simulating microscopic hydrodynamic phenomena with dissipative particle dynamics // *Europhysics Letters*, 1992. — 19 (3). — P. 155–160.
- Karypis G.* Metis/Parmetis web page, University of Minnesota, 2008. <http://glaros.dtc.umn.edu/gkhome/views/metis>.
- Levi M., Eerenberg E., Kamphuisen P. W.* Bleeding risk and reversal strategies for old and new anticoagulants and antiplatelet agents // *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 2011. — № 9. — P. 1705–1712.
- Kim S. H., Pitsch H., Boyd I. D.* Accuracy of higher-order lattice Boltzmann methods for microscale flows with finite Knudsen numbers // *Journal of computational physics*, 2008. — Vol. 227. — P. 8655–8671.
- Martone M., Filippone S., Tucci S. et al.* Utilizing recursive storage in sparse matrix-vector multiplication preliminary considerations // *CATA*, 2010.
- Mazzeo M. D., Coveney P. V.* HemeLB: A high performance parallel lattice-Boltzmann code for large scale fluid flow in complex geometries // *Computer physics communication*, 2008. — Vol. 178. — P. 894.
- Morton G. M.* A computer oriented geodetic data base; and a new technique in file sequencing // Technical Report, Ottawa, Canada: IBM Ltd., 1966.
- Neu B., Sowemimo-Coker S. O., Meiselman H. J.* Cell-cell affinity of senescent human erythrocytes // *Biophysical journal*, 2003. — Vol. 85. — P. 75–84.
- Ouared R., Chopard B.* Lattice Boltzmann simulations of blood flow: non-Newtonian rheology and clotting processes // *Journal of Statistical Physics*, 2005. — Vol. 121, № 1/2. — P. 209–221.
- Owen S. J., Shepherd J. F.* Cubit project web page, 2008. <http://cubit.sandia.gov/>.
- Peano G.* Sur une courbe, qui remplit toute une aire plane // *Mathematische Annalen*, 1890. — Vol. 36, № 1. — P. 157–160.

- Peters A., Melchionna S., Kaxiras E.* Multiscale simulation of cardiovascular flows on the IBM Blue Gene/P: full heart-circulation system at near red-blood cell resolution // SC10 November 2010, New Orleans, Louisiana, USA.
- Pivkin I., Karniadakis G. E.* Accurate coarse-grained modeling of red blood cells // Physical review letters., 2008. — Vol. 101. — 118105.
- Pivkin V., Richardson P. D., Karniadakis G.* Blood flow velocity effects and role of activation delay time on growth and form of platelet thrombi // Proceedings Of The National Academy Of Sciences Of The United States Of America, 2006. — Vol. 103, № 46. — P. 17164–17169.
- Prandoni P., Lensing A. W., Piccoli A. et al.* Recurrent venous thromboembolism and bleeding complications during anticoagulant treatment in patients with cancer and venous thrombosis // Blood, 2002. — Vol. 100. — P. 3484–3488.
- Qian Y. H., d'Humieres D., Lallemand P.* Lattice BGK models for Navier-Stokes equations // Europhysics Letters, 1992. — Vol. 17, № 6. — P. 479–483.
- Rahimian A., Lashuk I., Veerapaneni S. K. et al.* Petascale direct numerical simulation of blood flow on 200K cores and heterogeneous architectures // Proceedings of the 2010 ACM/IEEE International Conference for High Performance Computing, Networking, Storage and Analysis, 2010. — P. 1–11.
- Repast. Repast organization for architecture and design, "Repast", Available at <http://repast.sourceforge.net/>. — 2008.
- Sangani A. S., Mo G.* Inclusion of lubrication forces in dynamic simulations // Physics of fluids, 1994. — Vol. 6, № 5. — P. 1653.
- Succi S.* The Lattice Boltzmann equation for fluid dynamics and beyond // Oxford University Press, USA, 2001.
- Sun C. H., Munn L. L.* Particulate nature of blood determines macroscopic rheology: A 2-D lattice Boltzmann analysis // Biophysical Journal, 2005. — Vol. 88, № 3. — P. 1635–1645.
- Surhone L. M., Tennoe M. T., Henssonow S. F.* Fast multipole method. — Betascript Publishing, 2011. — 128 p.
- Tezduyar T. E., Sameh A.* Parallel finite element computations in fluid mechanics // Computer Methods In Applied Mechanics And Engineering, 2006. — Vol. 195, № 13–16. — P 1872–1884.
- Tokarev A., Panasenko G., Ataullakhanov F.* Segregation of flowing blood: mathematical description // Math. Model. Nat. Phenom., 2011. — Vol. 6, No. 5, — P. 281–319.
- Top 500 list, june 2011. <http://www.top500.org/list/2011/06>.
- Top 500 list, november 2011. <http://www.top500.org/list/2011/11>.
- Veerapaneni S. K., Rahimian A., Biros G., Zorin D.* A fast algorithm for simulating vesicle flows in three dimensions // Journal of Computational Physics, 2011. — Vol. 230, Issue 14. — P. 5610–5634.
- Wiener N., Rosenblueth A.* The mathematical formulation of the problem of conduction of impulses in a network of connected excitable elements, specifically in cardiac muscle // Arch. Inst. Cardiol. México, 1946. — 16: 205.
- Wiener process. http://en.wikipedia.org/wiki/Wiener_process
- Wilensky U.* NetLogo. <http://ccl.northwestern.edu/netlogo/>. Center for connected learning and computer-based modeling, Northwestern University. Evanston, IL. — 1999.
- Ying L., Biros G., Zorin D., Langston H.* A new parallel kernel-independent fast multiple algorithm. In Proceedings of SC03, The SCxy Conference series, Phoenix, Arizona, 2003. ACM/IEEE.
- Zhao H., Isfahani A. H. G., Olson L. N.* A spectral boundary integral method for flowing blood cells // Journal of Computational Physics, 2010. — 229 — P. 3726–3744.
- Zinchenko A. Z., Davis R. H.* Large-scale simulations of concentrated emulsion flows // Philosophical Transactions Of The Royal Society Of London Series A-Mathematical Physical And Engineering Sciences, 2003. — 361. — P. 813–845.