

Математические модели роста тромба на основе уравнений типа «адвекция–диффузия» и Фоккера–Планка

Аунг Лин^{1,a}, А. И. Лобанов^{1,2,b}, Е. А. Погорелова^{1,3,c}

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

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

³ ФГБУН Центр теоретических проблем физико-химической фармакологии РАН
119991, г. Москва, ул. Косыгина, д. 4

E-mail: ^a aunglin47@gmail.com, ^b alexey@crc.mipt.ru, ^c pogorelova_lena@mail.ru

Получено 28 февраля 2014 г.

В работе рассмотрены модели формирования тромбоцитарного тромба в потоке плазмы крови в цилиндрическом сосуде, основанные на уравнении типа «адвекция–диффузия» и уравнении Фоккера–Планка. Приведено сравнение результатов расчетов на основе этих моделей. Рассмотренные модели демонстрируют качественно схожее поведение на начальном этапе формирования тромба. При детальном исследовании возникновения крупных сгустков необходимо уточнение моделей.

Ключевые слова: сдвиговая диффузия, тромбоциты, тромб, вязкая жидкость, уравнение Фоккера–Планка, «адвекция–диффузия»

Mathematical models for blood clot growth based on “advection–diffusion” and Fokker–Planck equations

Aung Lin¹, A. I. Lobanov^{1,2}, E. A. Pogorelova^{1,3}

¹ Moscow Institute of Physics and Technology (state university), 9 Institutskii per., Dolgoprudny, Moscow region, 141700, Russia

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

³ Center for Theoretical Problems of Physicochemical Pharmacology RAS, Kosygin st., 4, Moscow, 119991, Russia

Abstract. — The paper considers models of platelet thrombus formation in blood plasma flow in a cylindrical vessel, based on the “advection–diffusion” equation and the Fokker–Planck equation. The comparison of the results of calculations based on these models is given. Considered models show qualitatively similar behavior at the initial stage of thrombus formation. A detailed investigation of large clots requires models’ improvement.

Keywords: shear-induced diffusion, platelets, blood clot, viscous fluid, Fokker–Planck equation, “advection–diffusion”

Citation: *Computer Research and Modeling*, 2014, vol. 6, no. 2, pp. 271–283 (Russian).

Введение

Тромбоциты являются основными компонентами гемостатической пробки, которая образуется после повреждения стенки сосуда для остановки кровотечения. Тромбоциты — форменные элементы крови размером около 1 мкм, они занимают менее 1 % объема крови [Афанасьев, Юрина, Котофский, 2002]. Тромбоциты выделяют тромбоцитарный фактор 2, необходимый для формирования фибриновой сети.

Тромбоциты должны попасть в окрестность повреждения стенки сосуда или активированных тромбоцитов, прилипших к стенке сосуда. В потоке крови происходит смещение тромбоцитов из ядра потока к стенкам сосуда [Goldsmith, 1971; Goldsmith, Turitto, 1986]. Это важное явление для адгезии тромбоцитов. Для описания обогащения пристеночного слоя тромбоцитами необходимы модели перемещения тромбоцитов перпендикулярно потоку крови. Около стенки сосуда формируется пристеночный слой плазмы с отсутствием эритроцитов. При отсутствии эритроцитов тромбоциты, так же как и другие частицы в суспензии, скапливаются на расстоянии $0.6R$ (R — радиус сосуда) [Mountrakis, Lorenz, Hoekstra, 2012]. Существует несколько гипотез, объясняющих неравномерность распределения тромбоцитов в направлении, перпендикулярном потоку крови. Они основаны на том, что поток крови пространственно неравномерен. Несколько моделей перемещения частиц в потоке жидкости описаны в обзоре [Токарев, Бутылин, Атауллаханов, 2012]: модели направленного дрейфа или реологического потенциала [Eckstein, Bilsker, Waters et al., 1987; Eckstein, Belgacem, 1991; Yeh, Calvez, Eckstein, 1994], сдвиговой диффузии [Буравцев, Лобанов, Украинец, 2009; Phillips, Armstrong, Brown et al., 1992], доступного объема [Crowl, Fogelson, 2011; Tokarev, Butylin, Ermakova et al., 2011].

В силу малой концентрации тромбоцитов ($2\text{--}4 \cdot 10^{11} \text{ л}^{-1}$) их движение нельзя описывать с помощью уравнений сплошной среды — не выполняется гипотеза сплошности [Афанасьев, Юрина, Котофский, 2002]. Если сопоставить концентрации тромбоцитов плотности вероятности нахождения тромбоцита в точке, то их движение описывает уравнение Больцмана [Aguinaga, Simonin, 2010; Crowl, Fogelson, 2011] или Фоккера–Планка [Eckstein, Belgacem, 1991]. Тем не менее в [Fogelson, Guy, 2004; Fogelson, Guy, 2008] формирование тромбоцитарного тромба описано с помощью уравнений сплошной среды. Для этого необходимо ввести аналог матрицы диффузии, оценивая частоту столкновений частиц [Breedveld, Van Den Ende, Bosscher et al., 2002]. Также есть подходы к моделированию эритроцитов как суспензии большого числа индивидуально рассматриваемых частиц — методы граничных интегральных уравнений и диссипативной динамики частиц.

Математические модели движения частиц в потоке

Методы, используемые для описания движения эритроцитов в потоке плазмы крови, пригодны и для описания движения других частиц, в частности — тромбоцитов. В [Погорелова, Лобанов, 2012] приведен обзор работ по математическому моделированию движения форменных элементов крови.

Несмотря на использование уравнений диффузионного типа, при их решении зачастую происходит возврат к кинетическому подходу (решение уравнений Больцмана) после дискретизации задачи. Такой подход называется сеточными (решеточными) уравнениями Больцмана.

Метод решеточных уравнений Больцмана (LBM) [Chen, Chen, Matthaeus, 1992; Qian, D’Humières, Lallemand, 1992] описывает поток жидкости дискретным кинетическим уравнением Больцмана. Рассматривается дискретный набор допустимых скоростей частиц. В [Aidun, Clausen, 2010] приведен обзор моделирования потока суспензии деформируемых или жестких частиц. В [Peters, Melchionna, Kaxiras et al., 2010] представлена модель потока по коронарным артериям суспензии эритроцитов в плазме крови. Эритроциты моделируются твердыми эллиптическими телами с шестью степенями свободы, они занимают эффективный объем около одной ячейки решетки. Для реализации LBM в реалистичных моделях сосудов существенно ис-

пользование неструктурированных сеток, так как объем сосудов составляет очень небольшой процент объема прямоугольной области, содержащей интересующий участок сосудов.

В сдвиговом потоке частицы, движущиеся по близким траекториям, имеют различную скорость. Хаотическая миграция частиц называется сдвиговой диффузией. Она играет важную роль в процессе доставки тромбоцитов на стенку сосуда в сдвиговом потоке. Такая диффузия вызвана гидродинамическими взаимодействиями соседних частиц, перемещающихся с различными скоростями вдоль разных линий тока. Сдвиговая диффузия обусловлена гидродинамическими межчастичными взаимодействиями [Breedveld, 2000]. Она возрастает с увеличением скорости сдвига. После взаимодействия частицы движутся по линиям тока, отличным от первоначальных. В результате необратимое движение частицы может быть интерпретировано как случайное блуждание, характеризующееся коэффициентом сдвиговой диффузии [Breedveld, 2000].

При описании потока эритроцитов или тромбоцитов уравнениями типа «конвекция–диффузия» возникают трудности с определением коэффициента диффузии. В [Токарев, Бутилин, Атауллаханов, 2012] описаны три экспериментальных способа измерения эффективного коэффициента диффузии: при помощи визуального наблюдения за тромбоцитами в микроскоп [Goldsmith, 1971], анализа кривых размывания (метод Тейлора) [Turitto, Benis, Leonard, 1972; Leonard, Grabowski, Turitto, 1972], анализа скорости адгезии тромбоцитов в проточной камере [Antonini, Guiffant, Quemada et al., 1975; Feuerstein, Brophy, Brash, 1975].

Теоретическое исследование сдвиговой диффузии в системе двух тел, где присутствуют только гидродинамические взаимодействия, невозможно [Kromkamp, Dirk, Kandhai et al., 2005]. В бесконечном потоке Стокса двухчастичное взаимодействие симметрично, и после взаимодействия частицы остаются на своих линиях тока. Асимметрия может быть внесена в систему различными способами. Негладкая поверхность частиц может привести к необратимому перемещению после взаимодействия двух частиц [Cunha, Hinch, 1996]. В [Wang, Mauri, Acrivos, 1996] вычислено влияние третьей частицы на нарушение симметрии. Авторы показали, что нарушение симметрии приводит к смещениям в направлении градиента скорости и завихренности, что и объясняет наличие D_{yy} и D_{zz} . В [Pesche, 1998] исследовано влияние силы ближнего отталкивания. Результаты, полученные из модели стоковой динамики, имеют тот же порядок величины, что экспериментальные результаты.

Расчеты динамики стоковых систем требуют значительных вычислительных ресурсов. В большинстве опубликованных работ использовались системы с 27 частицами. Так как этот размер системы мал по сравнению с размером какой-либо реальной системы, к результатам таких расчетов следует относиться с осторожностью. В [Sierou, Brady, 2001] использована методика моделирования стоковой динамики, основанная на более быстром вычислительном алгоритме, позволяющем исследовать большие системы. С использованием этой методики авторы [Sierou, Brady, 2004] приближенно вычислили полный тензор диффузии. Вероятно, эти вычисления можно считать наиболее точными.

В [Ladd, Verberg, 2001] сдвиговая диффузия изучается методом решеточных уравнений Больцмана. Такой метод имеет ряд преимуществ для моделирования сдвиговой диффузии частиц. Вычислительные затраты линейно зависят от числа частиц, что делает возможным использование большого количества частиц. Метод также не ограничивается стоковым режимом течения и может быть легко применен для несферических частиц, для частиц различных размеров и для стесненных систем.

Постановка задачи

Исследуем формирование тромбоцитарного тромба в потоке плазмы крови, обогащенной тромбоцитами. Рассмотрим постановку задачи, соответствующую искусственным системам. Пусть форменные элементы представлены только активированными тромбоцитами. Рассмотрим движение тромбоцитов в потоке по недеформируемому цилиндрическому сосуду. Жид-

кость считается несжимаемой. Пульсовыми волнами пренебрегаем, что соответствует венозному кровотоку. Тромбоциты моделируются сферическими частицами эффективного радиуса a . Агрегация частиц не учитывается. Частицы перемещаются за счет переноса потоком жидкости и сдвиговой диффузии [Breedveld, Van Den Ende, Bosscher et al., 2002]. Учтена сдвиговая диффузия тромбоцитов как в направлении, перпендикулярном местной скорости потока, так и в тангенциальном. Матрица диффузии в этом случае заполненная. В [Погорелова, Лобанов, 2014] введена в рассмотрение матрица сдвиговой диффузии

$$\mathbf{D}_0 = \begin{pmatrix} D_{\parallel} & D_{\parallel\perp} \\ D_{\perp\parallel} & D_{\perp} \end{pmatrix} \approx \frac{va^2}{2} \begin{pmatrix} 0,22 & 0,44 \\ 0,44 & 0,87 \end{pmatrix},$$

где v — частота столкновений частиц, D_{\parallel} и D_{\perp} — коэффициенты сдвиговой диффузии в направлениях, параллельном и перпендикулярном вектору локальной скорости потока. Частота столкновений частицы, находящейся на расстоянии r от оси сосуда, в случае течения Пуазейля равна

$$v = \frac{32}{3} a^3 c(r) \frac{\partial v}{\partial r},$$

где $c(r)$ — концентрация тромбоцитов, v — скорость потока жидкости.

Далее приведено исследование формирования тромбоцитарного тромба в потоке с использованием уравнений типа «адвекция–диффузия» и уравнения Фоккера–Планка.

Математическая модель переноса тромбоцитов типа «адвекция–диффузия»

Рассмотрим модель формирования тромбоцитарного тромба в потоке в осесимметричном сосуде, в которой из-за растущего тромба область течения меняет форму. Аналогично [Буравцев, Лобанов, Украинец, 2009] кровь считается вязкой несжимаемой жидкостью, ее движение описывается уравнениями Навье–Стокса. Движение тромбоцитов опишем уравнениями типа «адвекция–диффузия».

Изменение концентрации активных тромбоцитов опишем уравнением

$$\frac{\partial c}{\partial t} = -(\mathbf{V}, \nabla c) + \text{div}(\mathbf{D} \nabla c), \quad (1)$$

где \mathbf{V} — скорость жидкости, которая находится с помощью численного решения уравнений Навье–Стокса. Матрица сдвиговой диффузии \mathbf{D} получена поворотом матрицы \mathbf{D}_0 на угол между вектором локальной скорости потока и осью сосуда.

На оси течения ставятся условия симметрии. Во входном сечении сосуда заданы значения концентраций тромбоцитов, зависящие от времени. На выходном сечении сосуда заданы свободные (неотражающие) граничные условия. На неповрежденной стенке сосуда все нормальные потоки равны нулю. Обозначим $\mathbf{W}_{\text{акт.}} = -\mathbf{D} \text{grad } c + \mathbf{V}c$ полный поток активных тромбоцитов. Вблизи стенки диффузионный поток доминирует над конвективным. Учтем, что на стенке и на поврежденном участке сосуда $\mathbf{V} = 0$. На поврежденном участке стенки должно быть поставлено граничное условие третьего рода, связывающее нормальную компоненту потока активных тромбоцитов с их концентрацией.

Метод решения уравнений модели переноса тромбоцитов

Общий алгоритм решения уравнений методом расщепления по физическим процессам следующий:

1. Расчет поля скоростей в сосуде выбранного профиля со сформировавшимся тромбом. Решение стационарных уравнений Навье–Стокса в сложной области с установлением.
2. Расчет распределения концентрации. Уравнение (1) решается с использованием модификации метода [Коршия, Тишкин, Фаворский и др., 1980], описанной ниже.
3. Если на стенку или тромб налип достаточный объем тромбоцитов (половина объема пристеночной ячейки), то перестроение расчетной области и разностной сетки, консервативный пересчет значений величин на новую сетку и далее пункт 1, иначе — пункт 2. Методы построения расчетной сетки описаны в [Гаранжа, 2000].

Для решения уравнений модели модифицирован программный комплекс, описанный в [Буравцев, Лобанов, Украинец, 2009]. Для численного решения уравнений Навье–Стокса использована модель искусственной сжимаемости [Ладыженская, 1970], уравнение неразрывности $\operatorname{div} \mathbf{V} = 0$ заменяется уравнением

$$\frac{\partial p}{\partial t} + \mathbf{V} \operatorname{grad} p + \rho C^2 \operatorname{div} \mathbf{V} = 0,$$

где p — давление, ρ — плотность жидкости, параметр $C > 0$ при решении стационарных задач с помощью метода установления может быть произвольным. Используется полностью неявная двухслойная разностная схема [Котеров, Кочерова, Кривцов, 2002] второго порядка аппроксимации по пространственным переменным, в которой давление и азимутальная компонента скорости отнесены к центрам ячеек разностной сетки, а радиальная и осевая компоненты скорости — к центрам соответствующих граней. Разностные схемы на разнесенных сетках впервые были предложены в работе В. И. Лебедева [Лебедев, 1958].

Далее опишем построение разностной схемы для решения уравнения (1) [Самарский, 1996; Коршия, Тишкин, Фаворский и др., 1980]. Запишем его в форме

$$\begin{aligned} \frac{\partial c}{\partial t} &= -\operatorname{div} \mathbf{W}, \\ \mathbf{W} &= -\mathbf{D} \operatorname{grad} c + \mathbf{V} c. \end{aligned} \quad (2)$$

Уравнение (2) доставляет минимум функционалу

$$F(\mathbf{W}) = \int_V \left(\frac{(\mathbf{W}, \mathbf{W})}{2} + (\mathbf{D} \operatorname{grad} c, \mathbf{W}) - (\mathbf{V}, \mathbf{W}) c \right) dV. \quad (3)$$

Дискретный аналог функционала F представим как сумму интегралов по всем ячейкам разностной сетки. Обозначим W_ξ и W_η проекции вектора \mathbf{W} на направления, перпендикулярные граням ячейки (рис. 1).

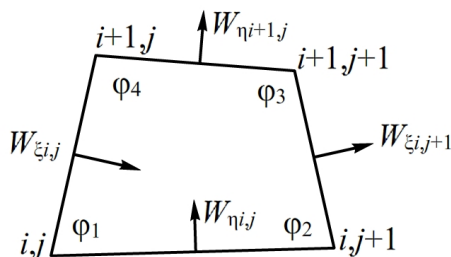


Рис. 1. (i, j) -я ячейка разностной сетки и проекции потока через грани ячейки на направления, перпендикулярные граням ячейки [Буравцев, Лобанов, Украинец, 2009]

Разностная аппроксимация интеграла $\int_V (0.5(\mathbf{W}, \mathbf{W}) - (\mathbf{V}, \mathbf{W}) c) dV$ определена в центрах ячеек. Учитывая, что $\mathbf{D} = \mathbf{D}^*$, с помощью аналога формулы интегрирования по частям преобразуем слагаемое в функционале F :

$$\int_V (\mathbf{D} \operatorname{grad} c, \mathbf{W}) dV = \int_V (\operatorname{grad} c, \mathbf{D} \mathbf{W}) dV = \int_{\partial V} c \mathbf{D} \mathbf{W} d\mathbf{S} - \int_V c \operatorname{div}(\mathbf{D} \mathbf{W}) dV.$$

Слагаемое $\int_{\partial V} c \mathbf{D}\mathbf{W} dS$ входит в дискретный аналог функционала только в граничных ячейках расчетной области. Представим интеграл $\int_V c \operatorname{div}(\mathbf{D}\mathbf{W}) dV$ как сумму интегралов в каждой ячейке:

$$\int_V c \operatorname{div}(\mathbf{D}\mathbf{W}) dV = \sum_{ij} \int_{\Omega_{ij}} c_{ij} \operatorname{div}(\mathbf{D}\mathbf{W}) dV.$$

Дискретный аналог функционала F во внутренних ячейках расчетной сетки принимает вид

$$F_h(\mathbf{W}) = \sum_{ij} \Omega_{ij} \left(\frac{(\mathbf{W}, \mathbf{W})}{2} - (\mathbf{V}, \mathbf{W})c \right)_{i,j} - \sum_{ij} \int_{\Omega_{ij}} c_{ij} \operatorname{div}(\mathbf{D}\mathbf{W}) dV. \quad (4)$$

Значения концентраций отнесены к центрам ячеек. Будем приближать концентрации кусочно-постоянными функциями, тогда дискретный аналог интеграла $\int_V c \operatorname{div}(\mathbf{D}\mathbf{W}) dV$ равен

$$\sum_{ij} c_{ij} \int_{\Omega_{ij}} \operatorname{div}(\mathbf{D}\mathbf{W}) dV \approx \sum_{ij} c_{ij} (\mathbf{D}\mathbf{W}, \mathbf{S})_{i,j} = \sum_{ij} c_{ij} (\mathbf{W}, \mathbf{D}\mathbf{S})_{i,j}.$$

Скалярное произведение $(\mathbf{W}, \mathbf{D}\mathbf{S})_{i,j}$ приблизим средним значениям четырех произведений, определенных в центрах граней. Вектор $\mathbf{S}_{i,j+1/2}$ сонаправлен внешней нормали к соответствующей грани, его величина равна площади $S_{\eta_{i,j}}$ соответствующей грани. Аналогично вычисляются $\mathbf{S}_{i+1/2,j}$, $\mathbf{S}_{i+1/2,j+1}$ и $\mathbf{S}_{i+1,j+1/2}$.

После подстановки разностных аналогов слагаемых в выражение дискретного аналога (4) функционала (3), из условий минимума функционала $F_h(\mathbf{W})'_{W_{\xi i,j}} = 0$ и $F_h(\mathbf{W})'_{W_{\eta i,j}} = 0$ получим систему алгебраических уравнений для потоков $W_{\xi i,j}$ и $W_{\eta i,j}$, которая решается с помощью метода расщепления по направлениям.

Результаты расчетов

Задача решается для участка цилиндрического сосуда длины 0.4 мм, диаметр сосуда $2R = 0.1$ мм. Радиус сферических частиц, моделирующих тромбоциты, — 1 мкм. Характерный размер при приведении задачи к безразмерному виду принят равным радиусу сосуда R . Далее на графиках результаты представлены в безразмерных координатах. Расчеты проводились на сетке 240×30 ячеек. Начальное значение концентрации тромбоцитов — $8 \cdot 10^{11} \text{ л}^{-1} = 800 \cdot 10^{12} \text{ м}^{-3}$, в безразмерном представлении — 100. Во входном сечении сосуда задан профиль скорости Пуазейля.

На рисунках 2–3 приведены результаты расчетов при значениях числа Рейнольдса 1 и 100.

Тромб больше утолщается со стороны, нижней по течению. При меньшем значении числа Рейнольдса тромб растет медленнее. На рисунке 3 заметна зона возвратного течения за тромбом. При $Re \approx 100$ начиная с $t \approx 3$ наблюдается формирование выступа, направленного вдоль потока.

Математическая модель переноса тромбоцитов на основе уравнения Фоккера–Планка

Математические модели, опирающиеся на уравнения реакционно-диффузионного типа, влекут за собой необходимость решения уравнений Навье–Стокса в переменной области. Такой подход требует значительных вычислительных ресурсов и применения довольно сложных

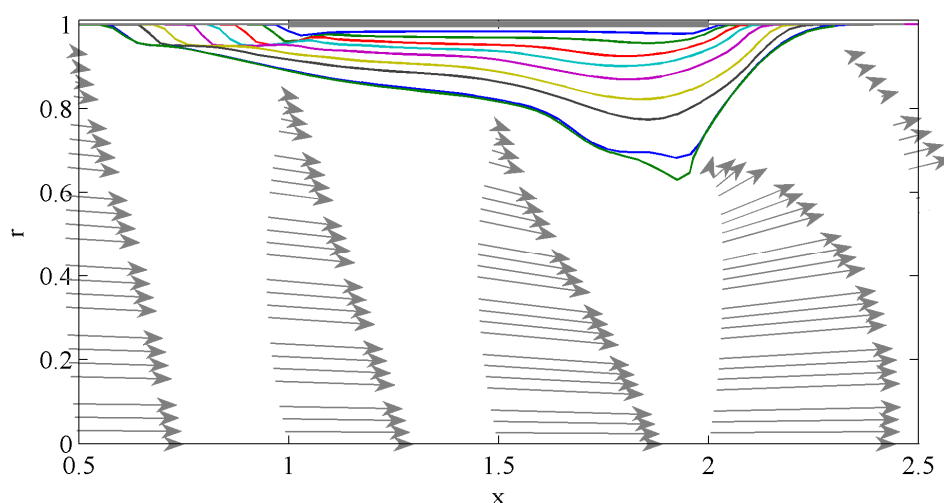


Рис. 2. Форма тромба при $Re \approx 1$ в моменты времени $t = 50, 100, 150, 200, 250, 300, 350, 400, 404.3$ и поле скоростей при $t = 404.3$. Активный участок стенки показан жирной линией

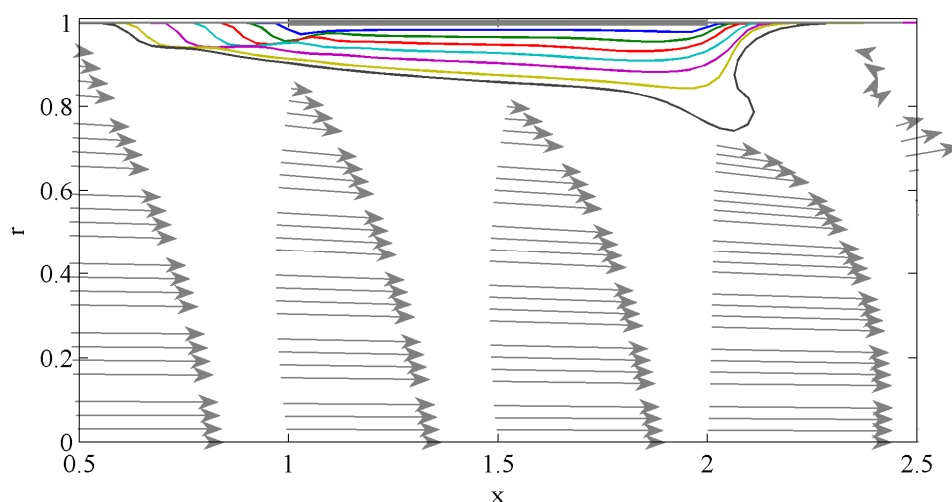


Рис. 3. Форма тромба при $Re \approx 100$ в моменты времени $t = 0.5, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 3.182$ и поле скоростей при $t = 3.182$. Активный участок стенки показан жирной линией

математических методов. Возникает соблазн использовать более простые подходы. Например, использовать усредненный пуазейлевский профиль скорости с целью избежать решения уравнений для динамики вязкой несжимаемой жидкости. В качестве альтернативы рассмотрим математические модели, опирающиеся на решение уравнений Фоккера–Планка. Дополнительным аргументом в пользу такого подхода может служить относительная простота учета конечного размера частиц в потоке жидкости.

Если в феноменологическом описании на основе уравнений Фоккера–Планка удастся получить стационарное распределение плотности вероятности, а на основе этого стационарного распределения выяснить основные закономерности роста тромба, то в силу относительной простоты реализации этот подход будет иметь определенные преимущества по сравнению с использованием уравнений диффузионного типа.

Постановка задачи

Будем считать, что концентрация форменных элементов (клеток крови) достаточно мала, и использование диффузионных уравнений невозможно. Рассмотрим задачу в терминах веро-

ятности нахождения частицы (клетки) в той или иной точке рассматриваемой области. Полное исследование такой задачи на основе теории марковских процессов затруднительно. Применим подход, аналогичный описанному в [Кляцкин, 2012]. Для функции плотности вероятности запишем уравнение Фоккера–Планка с феноменологической матрицей столкновений:

$$\left(\frac{\partial}{\partial t} + \frac{\partial}{\partial x_k} [v_k(x, t) + A_k(x, t)] \right) P(x, t) = \frac{\partial^2}{\partial x_k \partial x_l} [F_{kl}(x, x'; t) P(x, t)],$$

где $A_k(x, t) = \frac{\partial}{\partial x'_l} F_{kl}(x, x', t) \Big|_{x'=x}$.

Члены этого уравнения с $A_k(x, t)$ и $F_{kl}(x, x', t)$ обусловлены флуктуациями гауссового случайного поля $f(x, t)$, вызывающего хаотическое перемещение частиц. Если это поле стационарно, то величины $A_k(x)$ и $F_{kl}(x, x')$ не зависят от времени. Если поле $f(x, t)$ однородно и изотропно по пространственным координатам, то величина $F_{kl}(x, x', t) = \text{const}$, что соответствует постоянному тензору коэффициентов диффузии, а величина $A_k(x, t) = 0$. Будем предполагать стационарность поля.

Уравнение Фоккера–Планка в цилиндрической системе координат, описывающее эволюцию распределения частиц, имеет вид

$$\frac{\partial p}{\partial t} = -v \frac{\partial p}{\partial x} + \frac{1}{r} \frac{\partial}{\partial r} r \left(\chi_{rr} \frac{\partial p}{\partial r} + \chi_{rx} \frac{\partial p}{\partial x} \right) + \frac{\partial}{\partial x} \left(\chi_{rx} \frac{\partial p}{\partial r} + \chi_{xx} \frac{\partial p}{\partial x} \right), \quad (5)$$

где $p = p(x, r, t)$ — плотность вероятности частиц, χ — компоненты эффективного тензора, описывающего случайный перенос частицы за счет столкновений, $v = v(r, t)$ — скорость направленного переноса частиц.

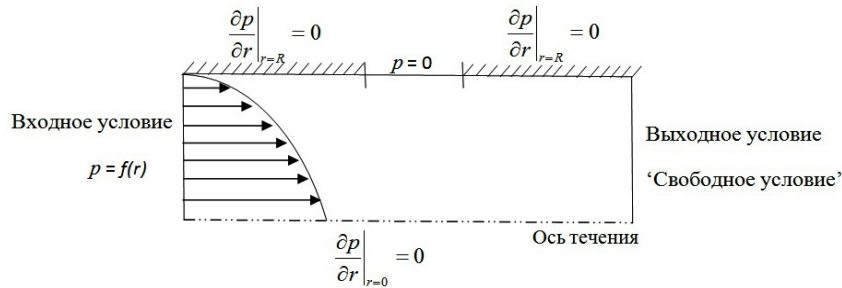


Рис. 4 Постановка задачи. Граничные условия для тромбоцитов. На верхней границе выделен активированный участок

Введем характерные масштабы длина $L = R$, скорость $V = v_{\max}$, тогда характерное время $T = LV^{-1}$, а уравнение в безразмерных переменных имеет вид

$$\frac{\partial p}{\partial \tau} = -v^* \frac{\partial p}{\partial x^*} + \frac{a^2}{Rv_{\max}} \frac{1}{r^*} \frac{\partial}{\partial r^*} r^* \left(\chi_{rr} \frac{\partial p}{\partial r^*} + \chi_{rx} \frac{\partial p}{\partial x^*} \right) + \frac{a^2}{Rv_{\max}} \frac{\partial}{\partial x^*} \left(\chi_{rx} \frac{\partial p}{\partial r^*} + \chi_{xx} \frac{\partial p}{\partial x^*} \right),$$

$$x^* = \frac{x}{R}, \quad r^* = \frac{r}{R}, \quad v^* = \frac{v}{v_{\max}},$$

$$\tau = \frac{t}{T}, \quad T = \frac{R}{v_{\max}}, \quad \dot{\gamma} = \frac{\partial v}{\partial r}, \quad D \equiv a^2 \dot{\gamma} \chi = a^2 \dot{\gamma} \begin{pmatrix} \chi_{xx} & \chi_{xr} \\ \chi_{rx} & \chi_{rr} \end{pmatrix}.$$

Здесь D — феноменологический тензор диффузии, для расчетов используется тензор, приведенный в предыдущем разделе.

Считаем тромбоциты недеформируемыми сферическими частицами. Обычно при рассмотрении переноса частиц в жидкости полагают, что скорость каждой частицы совпадает со скоростью потока, за координаты частицы берутся координаты ее центра масс. Такое приближение справедливо для частиц радиуса $a \ll R$. При расчете локальной скорости сдвига использовались поправки из-за конечных размеров частиц.

В начальный момент времени плотность вероятности частиц $p = 0$ во всей расчетной области, кроме входного сечения. Во входном сечении задается плотность вероятности $p(r, t) = p(r)\delta(x)\delta(t)$. На оси течения ($r = 0$) ставится условие симметрии $\frac{\partial p}{\partial r} = 0$. Поток частиц через ось симметрии течения равен нулю. На стенке сосуда ($r = R$) задается два вида граничных условий для описания распределения тромбоцитов. На неповрежденной стенке нормальная производная плотности вероятности равна нулю — частица не остается на стенке и возвращается в область течения жидкости. На поврежденном участке плотность вероятности обращается в ноль — в силу адгезии тромбоцитов покидает расчетную область. В месте повреждения сосуда все тромбоциты остаются активированными, рост тромба не прекращается. На других участках стенки сосуда ставится условие непроницаемости. На выходной границе ставится условие равенства нулю плотности вероятности частиц. Это условие соответствует тому, что все частицы, достигшие выходного сечения, покидают расчетную область. Это значит, что частица уносится потоком за пределы области. В терминах плотности вероятности это означает, что плотность вероятности в выходном сечении нулевая.

Численный метод

Уравнение (5) решается с помощью конечно-разностного метода. Основная трудность при построении конечно-разностного метода заключается в аппроксимации смешанной производной с достаточно высоким порядком. Пронтегрируем (5) на отрезке $x_{i-1} \leq x \leq x_i$ и разделим на h_x :

$$\frac{1}{h_x} \frac{\partial}{\partial t} \int_{i-1}^i p dx = -\frac{v}{h_x} \int_{i-1}^i \frac{\partial p}{\partial x} dx + \frac{1}{h_x r} \frac{\partial}{\partial r} r \chi_{rr} \frac{\partial}{\partial r} \int_{i-1}^i p dx + \frac{2\chi_{rx}}{h_x} \frac{\partial}{\partial r} \int_{i-1}^i \frac{\partial p}{\partial x} dx + \frac{\chi_{xx}}{h_x} \int_{i-1}^i \frac{\partial^2 p}{\partial x^2} dx + \frac{\chi_{rx}}{h_x r} \int_{i-1}^i \frac{\partial p}{\partial x} dx.$$

Для построения разностной аппроксимации применим подход, аналогичный описанному в [Рогов, Михайловская, 2010]. Введем вспомогательную функцию

$$W_i = \frac{1}{h_x} \int_{x_{i-1}}^{x_i} p dx. \quad (6)$$

Из следствия (5) с использованием (6) получим окончательный вид разностных уравнений

$$\begin{aligned} W_{i,j}^{n+1} \left(1 + \frac{2\chi_{rr}\tau}{h_r^2} \right) + \tau p_{i,j}^{n+1} \left(\frac{v}{h_x} + \frac{2\chi_{xx}}{h_x^2} - \frac{\chi_{rx}}{h_x h_r j} \right) = \\ = W_{i,j}^n + \frac{\tau \chi_{rr}}{h_r^2 j} \left[(j+1/2)(W_{i,j+1}^{n+1}) + (j-1/2)(W_{i,j-1}^{n+1}) \right] + \tau p_{i-1,j}^{n+1} \left(\frac{v}{h_x} + \frac{\chi_{xx}}{h_x^2} - \frac{\chi_{rx}}{h_x h_r j} \right) + \\ + \frac{\tau \chi_{rx}}{h_x h_r} \left[(p_{i,j+1}^{n+1} - p_{i,j-1}^{n+1}) - (p_{i-1,j+1}^{n+1} - p_{i-1,j-1}^{n+1}) \right] + \frac{\tau \chi_{xx}}{h_x^2} p_{i+1,j}^{n+1}, \end{aligned}$$

где τ — шаг по времени, h_x, h_r — шаги дискретизации по пространству, i, j — номера узлов пространственной сетки в направлениях x и r соответственно, n — номер временного слоя. Аппроксимируем интеграл в (6) с помощью метода трапеций, тогда

$$2W_{i,j}^{n+1} - p_{i,j}^{n+1} = p_{i-1,j}^{n+1}.$$

Разностной схеме соответствует семиточечный шаблон для p и трехточечный шаблон для W . Для решения системы сеточных уравнений используем метод шахматного (красно-черного) упорядочения [Деммель, 2001].

Результаты расчетов

Приведем результаты расчетов для размера частиц $a = 0,2$. На рисунке 5 показано финальное стационарное распределение плотности вероятности тромбоцитов.

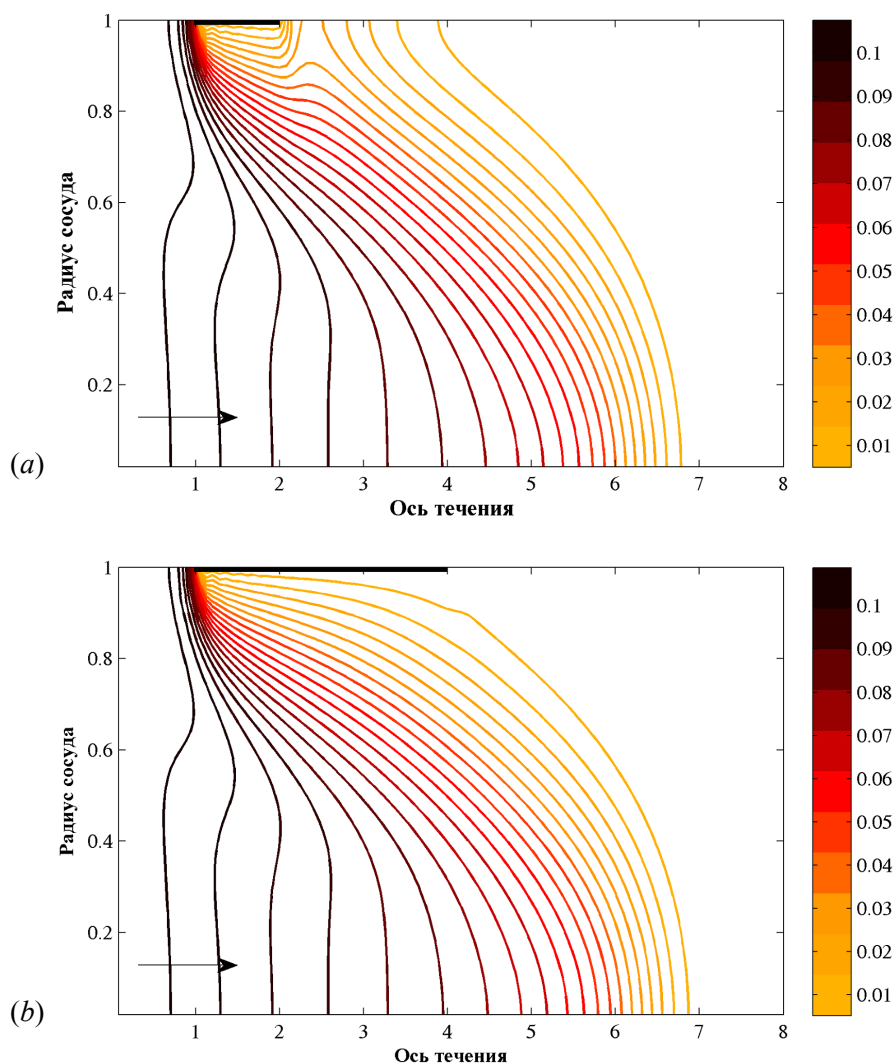


Рис. 5. Изолинии плотности вероятности тромбоцитов с шагом 0.005 при размере активного участка стенки сосуда: (a) $1 \div 2$, (b) $1 \div 4$. Активный участок стенки сосуда выделен жирной линией. Стрелкой показано направление движения жидкости

Градиент плотности вероятности определяет поток частиц на поврежденный участок. Вблизи оси течения изолинии на рисунке 5a и 5b отличаются мало, а вблизи области повреждения градиент плотности вероятности качественно зависит от длины поврежденного участка. При небольшом размере поврежденного участка есть области большого градиента плотности вероятности с обеих сторон (подветренной и наветренной). Тромб формируется с обеих сторон поврежденного участка с примерно одинаковой скоростью. При большом размере области повреждения градиент плотности вероятности в наветренной части такой же, как и в случае по-

вреждения меньшего размера. При большой зоне повреждения градиент «размазан», тромб формируется более равномерным, что в подветренной части формирование тромба медленнее.

Заключение

Сравнение результатов расчетов задачи формирования тромбоцитарного тромба с использованием уравнения типа «адвекция–диффузия» и уравнения Фоккера–Планка, показывает, что у процессов имеются схожие черты. Согласно результатам расчетов по обеим математическим моделям на ранних стадиях поток тромбоцитов максимален на границах повреждения. Численное решение уравнений Фоккера–Планка позволяет сделать вывод, что в случае больших повреждений поток тромбоцитов на поврежденную область более равномерный. На основе решения уравнений диффузионного типа продемонстрирована зависимость формы тромба от числа Рейнольдса.

Расчеты формирования тромбоцитарного тромба с учетом изменения формы сосуда показывают, что тромб активно утолщается с подветренной стороны поврежденного участка.

На ранних стадиях формирования тромба целесообразно использовать уравнение Фоккера–Планка. При росте тромбов в форме флотирующих нитей необходимо использовать более сложные модели, включающие в себя решение уравнений Навье–Стокса в изменяющейся со временем области и различные способы описания переноса частиц.

Для формирования тромбов сложной формы при больших числах Рейнольдса существенным становится наличие вихрей и возвратных течений, особенно при больших временах. На данном этапе обе модели нуждаются в уточнении, так как уравнения Фоккера–Планка опираются на упрощенное описание течения, а модель диффузионного типа используется для системы с чрезвычайно малой концентрацией частиц.

Список литературы

- Афанасьев Ю. И., Юрина Н. А., Котофский Е. Ф. Гистология, цитология и эмбриология / под ред. Ю. И. Афанасьева, А. Н. Юриной. — М.: Медицина, 2002. — 744 с.
- Буравцев В. Н., Лобанов А. И., Украинец А. В. Математическая модель роста тромбоцитарного тромба // Математическое моделирование. — 2009. — Т. 21, № 3. — С. 109–119.
- Гаранжа В. А. Барьерный метод построения квазиизометричных сеток // Журнал вычислительной математики и математической физики. — 2000. — Т. 40, № 11. — С. 1685–1705.
- Деммель Д. Вычислительная линейная алгебра. Теория и приложения. — М.: Мир, 2001. — 430 с.
- Кляцкин В. И. Очерки по динамике стохастических систем. — М.: Изд-во РФФИ, 2012. — 448 с.
- Коршия Т. К., Тишкин В. Ф., Фаворский А. П. и др. Вариационный подход к построению разностных схем для уравнения теплопроводности на криволинейных сетках // Журнал вычислительной математики и математической физики. — 1980. — Т. 20, № 2. — С. 401–421.
- Котеров В. Н., Кочерова А. С., Кривцов В. М. Об одной методике расчета течений несжимаемой жидкости // Журнал вычислительной математики и математической физики. — 2002. — Т. 42, № 4. — С. 550–558.
- Лебедев В. И. О методе сеток для одной системы уравнений в частных производных // Известия академии наук СССР. Серия математическая. — 1958. — Т. 22, № 5. — С. 717–734.
- Погорелова Е. А., Лобанов А. И. Высокопроизводительные вычисления в моделировании крови // Компьютерные исследования и моделирование. — 2012. — Т. 4, № 4. — С. 917–941.
- Погорелова Е. А., Лобанов А. И. Математическая модель роста тромбоцитарного тромба со сдвигом вызванной диффузией тромбоцитов // Вестник ТОГУ. — 2014. — № 1 (32).

- Рогов Б. В., Михайловская М. Н.* Бикомпактные схемы четвертого порядка аппроксимации для гиперболических уравнений // Доклады Академии наук. — 2010. — Т. 430. — С. 470–474.
- Самарский А. А., Колдоба А. В., Повещенко Ю. А. и др.* Разностные схемы на нерегулярных сетках. — Минск: Критерий, 1996. — 724 с.
- Токарев А. А., Бутылин А. А., Атауллаханов Ф. И.* Транспорт и адгезия тромбоцитов в сдвиговом потоке крови: роль эритроцитов // Компьютерные исследования и моделирование. — 2012. — Т. 4, № 1. — С. 185–200.
- Aguinaga S., Simonin O., Boree J.* A simple model for particle turbulence interaction effect in the PDF kinetic equation // 7th International conference on multiphase flow. — 2010. — 13 p.
- Aidun C. K., Clausen J. R.* Lattice-Boltzmann method for complex flows // Annual review of fluid mechanics. — 2010. — Vol. 42, No. 1. — P. 439–472.
- Antonini G., Guiffant G., Quemada D. et al.* Estimation of platelet diffusivity in flowing blood. // Biorheology. — 1978. — Vol. 15, No. 2. — P. 111–117.
- Breedveld V.* Shear-induced self-diffusion in concentrated suspensions // Thesis, University of Twente, Enschede. — 2000. — 148 p.
- Breedveld V., Van Den Ende D., Bosscher M. et al.* Measurement of the full shear-induced self-diffusion tensor of noncolloidal suspensions // The journal of chemical physics. — 2002. — Vol. 116, No. 23. — P. 10529–10535.
- 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.
- Crowl L., Fogelson A. L.* Analysis of mechanisms for platelet near-wall excess under arterial blood flow conditions // Journal of fluid mechanics. — 2011. — Vol. 676. — P. 348–375.
- Cunha F. R. Da, Hinch E. J.* Shear-induced dispersion in a dilute suspension of rough spheres // Journal of fluid mechanics. — 1996. — Vol. 309, No. 1. — P. 211–223.
- Eckstein E. C., Belgacem F.* Model of platelet transport in flowing blood with drift and diffusion terms // Biophysical journal. — 1991. — Vol. 60, No. 1. — P. 53–69.
- Eckstein E. C., Bilsker D. L., Waters C. M. et al.* Transport of platelets in flowing blood. // Annals of the New York academy of sciences. — 1987. — Vol. 516. — P. 442–452.
- Feuerstein I. A., Brophy J. M., Brash J. L.* Platelet transport and adhesion to reconstituted collagen and artificial surfaces // Trans. Am. Soc. Artif. Intern. Organs. — 1975. — Vol. 21. — P. 427–435.
- Fogelson A. L., Guy R. D.* Immersed-boundary-type models of intravascular platelet aggregation // Computer methods in applied mechanics and engineering. — 2008. — Vol. 197, No. 25–28. — P. 2087–2104.
- Fogelson A. L., Guy R. D.* Platelet-wall interactions in continuum models of platelet thrombosis: formulation and numerical solution // Mathematical medicine and biology: a journal of the IMA. — 2004. — Vol. 21, No. 4. — P. 293–334.
- Goldsmith H. L.* Red cell motions and wall interactions in tube flow // Fed.Proc. — 1971. — Vol. 30, No. 5. — P. 1578–1590.
- Goldsmith H. L., Turitto V. T.* Rheological aspects of thrombosis and haemostasis: basic principles and applications. ICTH-Report-Subcommittee on Rheology of the International Committee on Thrombosis and Haemostasis // Thrombosis and haemostasis. — 1986. — Vol. 55, No. 3. — P. 415–435.
- Kromkamp J., Dirk T. M., Kandhai D. et al.* Shear-induced self-diffusion and microstructure in non-Brownian suspensions at non-zero Reynolds numbers // Journal of fluid mechanics. — 2005. — Vol. 529. — P. 253–278.
- Ladd A. J. C., Verberg R.* Lattice-Boltzmann simulations of particle-fluid suspensions // Journal of statistical physics. — 2001. — Vol. 104. — P. 1191–1251.

- Leonard E. F., Grabowski E. F., Turitto V. T.* The role of convection and diffusion on platelet adhesion and aggregation // *Annals of the New York academy of sciences.* — 1972. — Vol. 201, No. 1. — P. 329–342.
- Mountrakis L., Lorenz E., Hoekstra A. G.* Modeling the transport behavior of Platelets in intracranial aneurysms // University of Amsterdam, Netherlands. — 2012.
- Pesche R.* Etude par simulation numerique de la segregation de particules dans une suspension bidisperse // PhD thesis. Universite de Nice-Sophia Antipolis. France. — 1998.
- Peters A., Melchionna S., Kaxiras E. et al.* Multiscale simulation of cardiovascular flows on the IBM Blue Gene/P: full heart-circulation system at near red-blood cell resolution // SC10. New Orleans, Louisiana, USA, 2010.
- Phillips R. J., Armstrong R. C., Brown R. A. et al.* A constitutive equation for concentrated suspensions that accounts for shear-induced particle migration // *Physics of Fluids A: Fluid Dynamics.* — 1992. — Vol. 4, No. 1. — P. 30–40.
- Qian Y. H., D’Humières D., Lallemand P.* Lattice BGK models for Navier-Stokes equations // *Europhysics letters.* — 1992. — Vol. 17, No. 6. — P. 479–483.
- Sierou A., Brady J. F.* Accelerated Stokesian Dynamics simulations // *Journal of fluid mechanics.* — 2001. — Vol. 448, No. 1. — P. 115–146.
- Sierou A., Brady J. F.* Shear-induced self-diffusion in non-colloidal suspensions // *Journal of fluid mechanics.* — 2004. — Vol. 506. — P. 285–314.
- Tokarev A. A., Butylin A. A., Ermakova E. A. et al.* Finite platelet size could be responsible for platelet margination effect // *Biophysical journal.* — 2011. — Vol. 101, No. 8. — P. 1835–1843.
- Turitto V. T., Benis A. M., Leonard E. F.* Platelet diffusion in flowing blood // *Industrial & engineering chemistry fundamentals.* — 1972. — Vol. 11, No. 2. — P. 216–223.
- Wang Y., Mauri R., Acrivos A.* Transverse shear-induced liquid and particle tracer diffusivities of a dilute suspension of spheres undergoing a simple shear flow // *Journal of fluid mechanics.* — 1996. — Vol. 327. — P. 255–272.
- Yeh C., Calvez A. C., Eckstein E. C.* An estimated shape function for drift in a platelet-transport model // *Biophysical journal.* — 1994. — Vol. 67, No. 3. — P. 1252–1259.