

Санкт-Петербургский государственный университет

ШУЛУТКОВА Екатерина Сергеевна

Выпускная квалификационная работа

*Компьютерное моделирование моделей заболеваний в
математических пакетах*

Уровень образования: магистратура

Направление: 01.04.02 «Прикладная математика и информатика»

Основная образовательная программа: ВМ.5691 «Прикладная математика
и информатика в задачах медицинской диагностики»

Научный руководитель:
профессор кафедры
ВММДТ, доктор физико-
математических наук,
Колпак Е.П.

Рецензент: доцент кафедры
медицинской биофизики
ФГБОУ ВО СПбГУПМУ
Минздрава России, кандидат
физико-математических наук
Елизарова М.В.

Санкт-Петербург
2020 год

Содержание

Введение.....	3
Теоретическая часть.....	7
1.1 Реологические свойства крови.....	8
1.2 Гемостаз.....	8
1.3 Каскад коагуляции	9
1.4 Тромбоз и тромбообразование.....	10
Обзор методов моделирования	13
2.1 Уравнения Навье-Стокса.....	13
2.2 Течение Пуазейля	14
2.3 Уравнения диффузионной реакции	15
2.4 Выбор математической модели течения неньютоновской жидкости	16
2.5 Диссипативная динамика частиц	17
2.6 Клеточная модель Поттса	18
2.7 Другие вычислительные методы.....	19
Практическая часть	21
3.1 Метод конечных элементов	21
3.2 Вычислительное моделирование тромба.....	22
Заключение	37
Список использованных источников	38

Введение

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются основной причиной смерти во всем мире: ни по какой другой причине ежегодно не умирает столько людей, сколько от ССЗ (данные ВОЗ). Сердечно-сосудистые заболевания представляют собой группу болезней сердца и кровеносных сосудов. Одним из видов ССЗ является стеноз. Стеноз – это сужение или полная закупорка просвета крупных сосудов. Такое сужение возникает в кровеносном сосуде из-за отложения холестерина, жировые вещества, клеточные отходы и т. д. Так происходит образование в артериях тромба или атеросклеротической бляшки. Кроме перечисленных причин возникновения тромба, есть также система гемостаза, которая развивается с образованием тромба (сгустка) в месте повреждения сосудов, чтобы предотвратить потерю крови [1]. Реакция является быстрой, чтобы ограничить кровотечение и регулируется, чтобы предотвратить чрезмерное свертывание, которое может ограничить кровоток. Гемостаз включает в себя сложные взаимодействия между множеством молекулярных и клеточных компонентов в крови и стенках сосудов, а также влияние протекающей крови.

Гемостаз - это естественный процесс остановки чрезмерного кровотечения в случае травмы [2]. С другой стороны, тромбоз часто связан с патологическими состояниями и представляет собой образование тромбов (тромбов) внутри сосудистой камеры из-за повреждения эндотелия или других причинных явлений, препятствующих потоку крови. Тромбоз часто может привести к разрыву тромба, формируя эмболии, которые являются основной причиной артериальной эмболии, инсульта, инфаркта миокарда, венозной тромбоэмболии [3] (VTE) и легочной эмболии.

Понимание этих процессов имеет значительные биомедицинские значения. Неправильная регуляция образования тромба может привести к кровоизлиянию после нарушения формирования тромба на разрушенных

сосудах или тромбозу после неуместной внутрисосудистой коагуляции. Эти процессы связаны с инсультом (геморрагическим или тромботическим), тромботическими осложнениями, связанными с раком, инфарктом коронарной артерии и тромбозом периферических артерий или вен. Кроме того, структура тромба и восприимчивость к эмболизации являются важными факторами для понимания легочной эмболизации, часто фатального последствия тромбоза глубоких вен.

До середины 19 века причины возникновения тромбоза были неизвестны. В изучении этого явления помогли работы немецкого патологоанатома Рудольфа Вирхова [4]. Он изучил механизмы возникновения тромбоза, выявив три базовых принципа. Первая – ухудшение состояния стенок сосудов. Это могут быть последствия травмы или хирургического вмешательства. Вирхов заметил, что тромбы чаще всего образуются там, где повреждена внутренняя структура сосудов. Вторая причина – замедление кровотока. Тромбы скапливаются там, где меняется скорость потока крови. Изменение вязкости крови также провоцирует тромбоз. В «густой» крови тромбы образуются чаще, чем в «жидкой».

Тромбоз может произойти во всех крупных или маленьких артериях [5]. Основными участками, подверженными к образованию тромба, являются коронарные артерии, сонные артерии и периферические артерии.

Венозный тромбоз относят к острым заболеваниям, причин для его возникновения много, основные – это нарушение структуры венозной стенки во время операции, травмы, лучевой и химиотерапии, замедление скорости кровотока, повышенная свертываемость крови.

Артериальный тромбоз (атеротромбоз) – патологическое состояние, почти у всех больных есть атеросклеротические бляшки. Это холестеринотложения, они суживают просвет в артерии и приводят к дефициту кровообращения. Со временем бляшки обрастают тромбом.

Если болезнь вовремя скорректировать, человеку можно спасти жизнь, поскольку риск развития инсульта при стенозе чрезвычайно высок. Около 80% инсультов вызваны закупоркой артерии шеи или головного мозга. Это называется ишемический инсульт.

В последние годы идут активные исследования данной области. Современные технологии позволяют диагностировать, отслеживать и лечить тромбоз, тем самым снижая смертность (Таблица 1).

Таблица 1. Смертность в РФ от ишемического инсульта за 2000-2016 гг. на 100 тыс. населения по данным ВОЗ.

Возраст	Пол	2000 г.	2010 г.	2015 г.	2016 г.
15–29 лет	ж	0,09	0,087	0,048	0,04
	м	0,15	0,135	0,082	0,07
30–49 лет	ж	1,5	1,03	0,59	0,56
	м	3,63	2,62	1,58	1,5
50–59 лет	ж	4,23	4,2	2,92	2,67
	м	7,9	9,16	6,93	6,5
60–69 лет	ж	26,7	12,88	11,34	11,3
	м	33,9	18,4	18,34	18,6
70+ лет	ж	182,96	149,0	132,3	133,3
	м	69,85	64,96	57,5	57,8
Всех ИИ стандарт. по возрасту	ж + м	156,49	110,9	85,77	84,01

Несмотря на успехи исследователей в изучении сгустков крови, наше понимание процесса свертывания крови является неполным и все еще развивается [6-7]. Знание механизмов, стоящих за этими событиями, имеет большое значение для разработки более эффективных методов тромболитической терапии или их предотвращения. По сравнению с физическими экспериментами, компьютерное моделирование может дать представление о наноразмерных свойствах биохимических процессов, которые могут влиять на механические свойства в макромасштабе. Например,

такие исследования, как оценка эластичности фибриногена из молекулярного моделирования [8], могут быть расширены до макромасштабных, чтобы понять объемное поведение. Подавляющее количество литературы в экспериментах с тромбозом указывает на факторы риска, связанные с образованием венозной тромбоэмболии, но первопричина при различных патологических состояниях еще не выявлена. Чтобы раскрыть причину, стоящую за такими заболеваниями, необходимо иметь представление о связи образования и разрыва тромба с его динамическими механическими свойствами. Это требует понимания молекулярных основ и механизмов, с помощью которых регулируются механические свойства сгустка. Развитие вычислительных методов, таких как молекулярное моделирование, мезоскопические методы и теории континуума, обещает синергетическое решение подобных проблем.

Разработка прогностических вычислительных моделей, имитирующих тромбообразующий процесс, очень полезна для базовых и прикладных исследований сосудов. Такие модели должны учитывать как биохимические, так и механические факторы: размер бляшки, длина, геометрия и т.д.

В данной работе приведены расчеты только общего стеноза сонной артерии, чтобы подчеркнуть важность исследования стеноза. Геометрия нароста может различаться по форме и размеру от простой до сложной структуры. Течение через эти сложные структуры обычно связано с разделением потока, застоем, рециркуляции и вторичного вихря.

С целью исследования зависимости характера поведения потока крови в области тромба от характеристик тромба было проведено компьютерное моделирование участка сосуда с тромбообразованием.

Была спроектирована геометрическая модель артерии с тромбом варьируемой формы и проведено ее сопряжение с моделью потока крови.

Теоретическая часть

Неопределенность поведения потока крови в сосудах и артериях является одной из проблем в медицине, поэтому исследование течения крови в артериях считается важнейшей задачей моделирования биологических процессов.

Для решения поставленной задачи, выясним, в чем особенность неньютоновской жидкости, ее отличие от ньютоновской жидкости.

Неньютоновская жидкость – это жидкость, вязкость которой при течении зависит от градиента скорости. То есть в неньютоновских жидкостях вязкость не остается постоянной, а зависит от различных факторов. В такой жидкости не применима гипотеза Ньютона о вязком трении.

При течении жидкости в процессе преодоления сил внутреннего трения работа внешних сил переходит в теплоту. Сдвиг – это один из видов деформации в процессе течения жидкости (Рисунок 1)

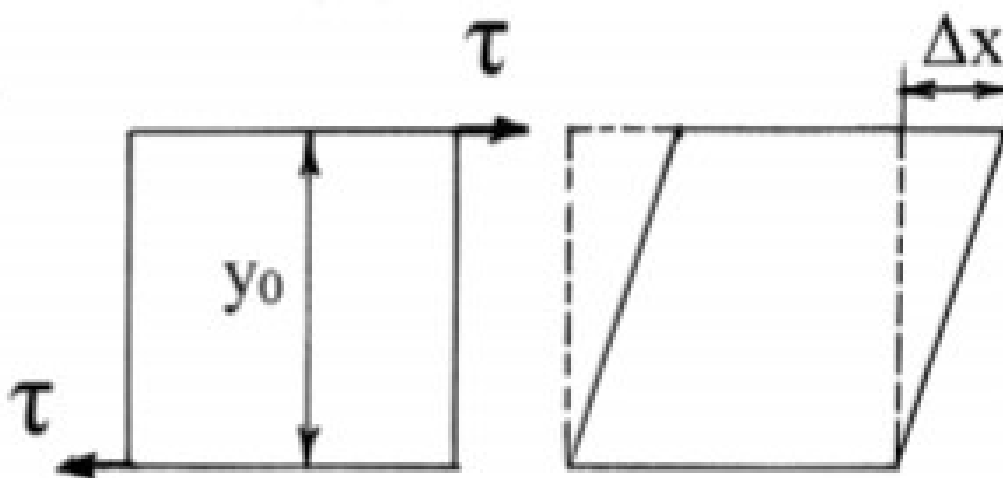


Рисунок 1 — деформация сдвига

По закону течения жидкости: $\tau = \eta \dot{\gamma}$,

где τ – напряжение сдвига, η – сдвиговая вязкость или вязкость, $\dot{\gamma}$ – скорость сдвига, $\dot{\gamma} = (d\gamma/dt)$ [9].

1.1 Реологические свойства крови

Как пример неньютоновской жидкости в данной работе рассматривается кровь.

Кровь состоит преимущественно из плазмы, лейкоцитов, эритроцитов и тромбоцитов. Количество эритроцитов в крови почти втрое превышает количество лейкоцитов, и вдвое превышает количество тромбоцитов, поэтому эритроциты существенно влияют на вязкость крови. Они имеют тенденцию к образованию агрегатов, называемых «монетные столбики» (Рисунок 2), которые препятствуют свободному перемещению крови. Агрегаты образуются при низкой скорости потока.



Рисунок 2 — образование «монетных столбиков»

1.2 Гемостаз

Гемостаз [10] является естественным процессом, позволяющим удерживать кровь в поврежденном кровеносном сосуде для предотвращения кровоизлияния [11]. Когда происходит эндотелиальное повреждение, эндотелиальные клетки останавливают секрецию ингибиторов коагуляции и агрегации и вместо этого секретируют фактор Виллебранда [12], который инициирует поддержание гемостаза после повреждения. Гемостаз состоит из

трех основных этапов: 1) вазоконстрикция, 2) временная блокировка повреждения пробкой от тромбоцитов и 3) свертывание крови или образование фибринового сгустка [13]. Эти серии процессов запечатывают отверстие, пока ткани не будут восстановлены. Этап свертывания крови состоит из каскада событий, в которых ряд факторов крови участвует в биохимических реакциях, приводящих к образованию стабильного сгустка. Это кратко объяснено в следующем разделе. В нормальном состоянии, когда нет повреждений, эндотелиальные клетки интактных (здоровых) сосудов предотвращают свертывание крови с продукцией простациклина, секрецию активатора плазминогена, гепарина клеточной поверхности, содержащие протеогликаны, которые стимулируют определенный ингибитор фактора свертывания, и тромбомодулин, гликопротеин на поверхности эндотелиальных клеток, который способствует активации белка С [14].

1.3 Каскад коагуляции

Классический каскад коагуляции [15] состоит из внутреннего пути, внешнего пути и общего пути. За последние несколько десятилетий наше понимание каскада коагуляции изменилось и постоянно улучшается [16]. Современное представление каскада коагуляции состоит из:

1. фазы инициации;
2. фазы амплификации
3. фазы распространения.

Фаза инициации начинается с воздействия тканевого фактора (TF), присутствующего в субэндотелиальных клетках с кровотоком во время повреждения сосудов. TF связывается с фактором VIIa (FVIIa) и расщепляет FIX и FX с образованием FIXa и FXa соответственно. Суффикс *a* после факторов крови указывает, что они находятся в активированном состоянии, а префикс *F* обозначает фактор. FXa тогда поможет преобразованию FII в FIIa (тромбин). Затем следует фаза амплификации, в которой FIIa играет

центральную роль, как показано на рисунке 2. FIIa преобразует FV в FVa, FXI в FXIa и FVIII в FVIIIa. Эти параллельные процессы будут ускорять производство FIIa и, следовательно, называется фазой амплификации (усиления). В фазе размножения FXIa также преобразует FIX в FIXa, который наряду с FVIIIa катализирует образование FXa. Наконец, FXIIIa катализирует образование сшитой фибриновой сети.

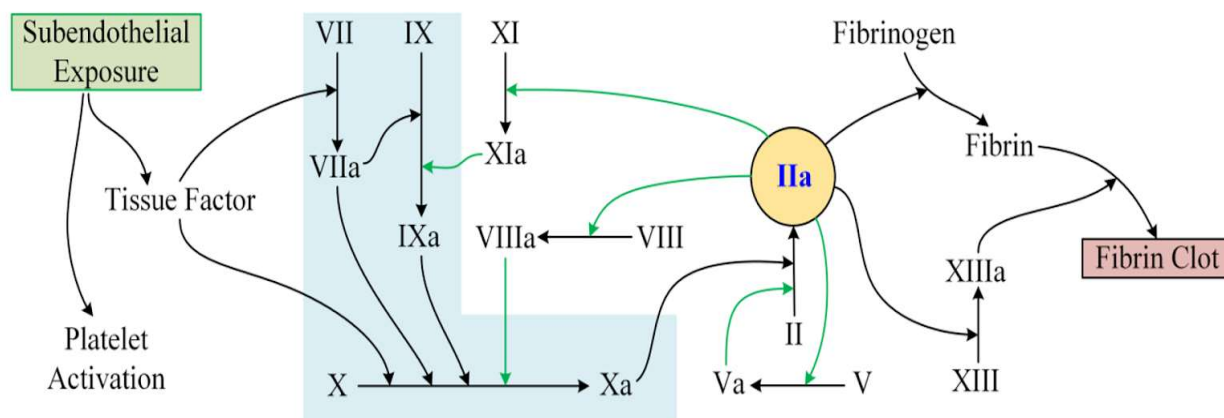


Рисунок 3 — Современный коагуляционный каскад.

На рисунке 3 голубой оттенок указывает на фазу инициации, а зеленые стрелки показывают фазу усиления. Факторы крови и их названия перечислены в разделе номенклатуры. Обратите внимание, что в этом каскаде нет факторов, ингибирующих сгусток, таких как белок С и т. Д.

1.4 Тромбоз и тромбообразование

Тромбоз - это процесс образования кровяного сгустка внутри кровеносного сосуда, препятствующего кровотоку через систему кровообращения, который отличается от естественного процесса гемостаза. Даже когда кровеносный сосуд не поврежден, при определенных условиях в организме могут образовываться тромбы, что в основном связано с патологическими состояниями. Сгусток или кусок сгустка, который вырывается и начинает перемещаться по всему телу, называется эмболой. При плохом состоянии тромбоцитов, как в венах, эмболия может распространяться

на легкие и образовывать легочную эмболию или может вызывать ряд других состояний, таких как тромбоз глубоких вен, тромбоз почечных вен и т. д. В случае артериального тромбоза эмболия может привести к инсульту или инфаркт миокарда. Понимание механических свойств сгустка крови может быть полезным для разработки передовых методов тромболитической терапии [17]. В своем исследовании Вейзел заметил, что сгустки фибрина сделаны из соединяющегося фибрина с многочисленными ответвлениями и сшивками. Однако эти длинные волокна не имеют свободных концов и являются вязкоупругими. Они также изучили влияние XIIIa на вязкоупругие свойства, деформационное упрочнение, чувствительность вязкоупругих свойств к небольшим изменениям при полимеризации и диссоциации сеточных нитей. В другом исследовании Руан [18] предположил, что диаметральный рост фибрина напрямую связан с разветвлением фибрина, и его вероятность уменьшается с увеличением количества разветвлений. Жесткость фибриновой сети связана с повышенной концентрацией фибриногена, толщиной волокна и частотой точек ветвления. Их исследование также предполагает, что лигирование, вызванное FXIIIa, увеличивает жесткость и стабильность сгустка.

Из-за большого количества биохимических процессов, влияния условий потока на агрегацию фибрина и факторы окружающей среды, исследование образования тромба, его роста и разрыва является сложной задачей. Экспериментальные исследования часто ограничены или сосредоточены на одном или нескольких свойствах одновременно. Например, многие из них сосредоточены на реологических свойствах при различных составах и патологических состояниях, скорости коагуляции, действии определенных ферментов или воздействии механических факторов, таких как имплантаты и т. д. В этих ситуациях вычислительные инструменты могут быть очень полезными при изучении множества процессов и компонентов одновременно. Тем не менее, у нас нет многих вычислительных исследований,

раскрывающих молекулярную основу для механических свойств, а также динамику образования сгустков с использованием единого подхода.

Процессы, вовлеченные в процесс свертывания, могут быть широко классифицированы на основе шкал длины. Связанные реакции ферментативного протеолиза и их ассоциации и диссоциации, обусловленные гидрофобными и электростатическими взаимодействиями, можно рассматривать как процессы на молекулярном уровне, динамическое образование сгустка и лизис более крупных частиц, таких как тромбоциты, vWF, фибрин, RBC и т. д., можно рассматривать как микроскопические процессы. Полимеризация фибрина на высшем уровне, его прикрепление и отслоение со стенками сосудистой камеры и эритроцитами можно рассматривать как процессы макроскопического континуального уровня. Чтобы моделировать эти процессы в разных пространственно-временных масштабах, мы должны использовать соответствующие вычислительные инструменты. К счастью, математические и вычислительные методы значительно продвинулись за последнее столетие, а вычислительные ресурсы, такие как компьютеры и серверы, стали дешевле и быстрее. Можно использовать бесплатное программное обеспечение с открытым исходным кодом и мощные языки, такие как LAMMPS, NAMD, GROMACS, OpenFoam, Octave, Python и т.д., чтобы моделировать эти процессы в различных масштабах.

Обзор методов моделирования

Для начала рассмотрим течение ньютоновской жидкости.

2.1 Уравнения Навье-Стокса

Уравнение Навье-Стокса (NS) [19] может быть одним из наиболее широко используемых сегодня математических уравнений и используется для описания движения вязких жидких веществ. Они широко используются для моделирования погоды, океанских течений, потока воды в трубах, сгорания, воздушного потока вокруг крыла самолета и т. Д. В последнее время уравнения NS также используются для моделирования кровотока в организме человека при различных физиологических условиях. Дифференциальная форма уравнений NS показана в формуле 1, с жирными буквами, обозначающими векторы.

$$\frac{\partial \mathbf{u}}{\partial t} + (\mathbf{u}\nabla)\mathbf{u} = \nu\nabla^2\mathbf{u} - \nabla w + \mathbf{g} \quad (1)$$

Здесь \mathbf{u} - скорость жидкости, t - время, ν - кинематическая вязкость, \mathbf{g} - сила тяжести или внешняя сила тела, и $w = P / \rho$, где P - давление, а ρ - плотность массы. Левые члены уравнения представляют локальное изменение скорости и ее конвекцию. Слагаемые с правой стороны представляют диффузионный член, член давления или внутреннего источника и гравитацию вместе с внешними источниками соответственно. Уравнения NS часто решаются в предположении несжимаемости, математически заданной как $\nabla\mathbf{u}=0$.

На сегодняшний день не существует точного общего решения для уравнений NS, но мы можем получить аналитические решения для простых геометрий с допущениями, такими как несжимаемость, ламинарный поток и т. д. Также для сложных геометрий мы можем численно дифференцировать уравнения NS, чтобы прийти к приближенным решениям. Решением уравнения NS является поле скорости и другие интересные свойства, такие как

функции потока, завихренность, изменение давления и т. д. Когда геометрия проста, как две плоские пластины, разделенные на расстоянии, или труба, то поток между ними называется потоком Пуазейля. Часто кровоток в узких сосудистых камерах моделируется с помощью потока Пуазейля.

2.2 Течение Пуазейля

$$\begin{cases} \rho \frac{\partial v_x}{\partial t} + \rho v_y \frac{\partial v_x}{\partial y} = -\frac{\partial p}{\partial x} + \eta \frac{\partial}{\partial y} \left(\frac{\partial v_x}{\partial y} + \frac{\partial v_y}{\partial x} \right), \\ \rho \frac{\partial v_y}{\partial t} + \rho v_x \frac{\partial v_y}{\partial y} = -\frac{\partial p}{\partial y} + \eta \frac{\partial}{\partial x} \left(\frac{\partial v_x}{\partial y} + \frac{\partial v_y}{\partial x} \right) \end{cases} \quad (2)$$

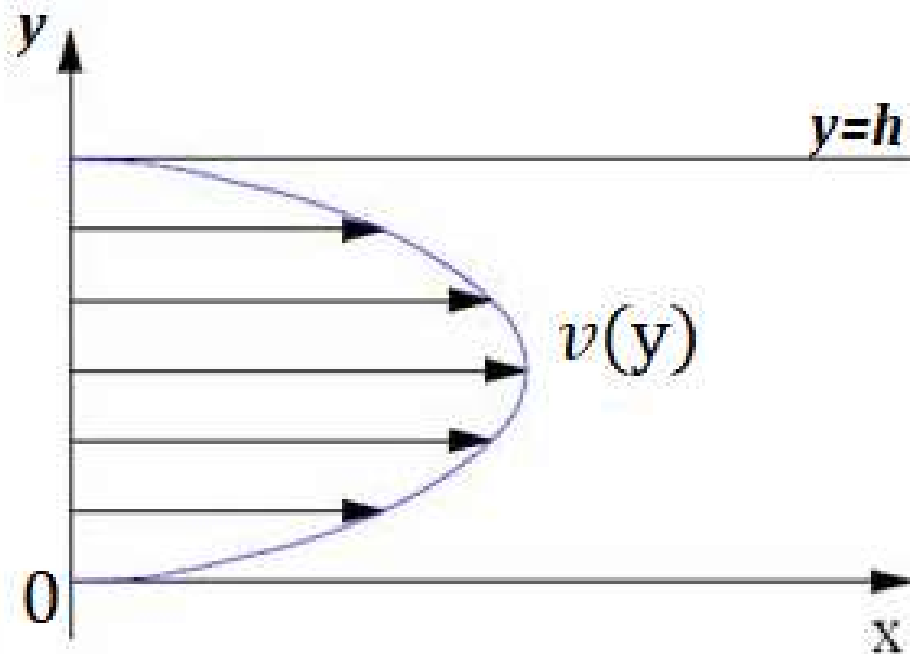


Рисунок 4 — Течение Пуазейля

Из уравнений Навье-Стокса (2) для двумерного стационарного случая, следует, что

$$\frac{\partial^2 v}{\partial y^2} = \frac{1}{\eta} \frac{\partial p}{\partial x}, \quad \frac{\partial p}{\partial y} = 0,$$

где скорость зависит только от координаты y [20]. Из второго уравнения следует, что $\frac{dp}{dx} = const.$

Решая $\frac{\partial^2 v}{\partial y^2} = \frac{p}{\eta}$, находим $v = (C_1 + C_2 y) + \frac{p}{2\eta} y^2$. Подставляя граничные значения, находим значения для C_1 и C_2 . В итоге получаем:

$$v = -\frac{ph}{2\eta} y + \frac{p}{2\eta} y^2. \quad (3)$$

$$\sigma_{xy} = \eta \left. \frac{\partial v}{\partial y} \right|_{y=0} = \eta \left(-\frac{ph}{2\eta} + \frac{py}{2\eta} \right) \Big|_{y=0} = -\frac{ph}{2}.$$

2.3 Уравнения диффузионной реакции

Уравнения диффузионной реакции конвекции (CDR) по внешнему виду аналогичны уравнениям NS, но используются для определения переноса химических веществ, электрического тока или температуры. Эти уравнения называются уравнением адвекции-диффузии, уравнением дрейфовой диффузии или уравнениями скалярного переноса [21], в зависимости от контекста применения. Общая форма уравнения CDR показана ниже:

$$\frac{\partial c}{\partial t} = D \nabla^2 c - \mathbf{u} \nabla c + R \quad (4)$$

Здесь c - представляющая интерес переменная, концентрация для переноса химических веществ, температура для теплопередачи и т. Д. \mathbf{u} - скорость среды, D - масса или температуропроводность, а R - источник или поглотитель. Для химического вида R - это химическая реакция, создающая больше или меньше видов c . Первый член уравнения 4 представляет локальное изменение вида во времени. Второй член описывает распространение видов на основе разности концентраций. Третий термин описывает конвекцию или адвекцию, которая описывает изменение концентрации видов вследствие обтекания среды вокруг него. Решением уравнения CDR является изменение концентрации c во времени и пространстве. Это очень полезно в контексте моделирования химических реакций в сочетании с потоком.

2.4 Выбор математической модели течения неньютоновской жидкости

Исследуемая жидкость является неньютоновской, а значит в определенных условиях она обладает свойствами твердого тела. Следовательно, течение не может быть описано уравнением Навье-Стокса. Однако, так как жидкость бингамовская, то можно игнорировать такие эффекты как вязкопластичность и тиксотропность, и течение исследуемой жидкости можно будет описать обобщенным уравнением Навье-Стокса, потому что вязкость будет функцией, зависящей только от напряжения сдвига и не зависящей от времени и температуры [22].

$$\rho \left(\frac{\partial \mathbf{v}}{\partial t} + \mathbf{v} \cdot \nabla \mathbf{v} \right) - \operatorname{div} \sigma(\mathbf{v}, P) = 0 \quad (5)$$

Пластическая вязкость жидкости неизвестна и зависит от напряжения сдвига. Тензор напряжений записывается через соотношения, определяющие реологические свойства жидкости.

$$\sigma(\mathbf{v}, P) = -PI + 2\mu(\dot{\gamma})\mathbf{D}(\mathbf{v}) \quad (6)$$

Далее рассмотрим неньютоновскую вязкость, то есть динамическую вязкость, зависящую от скорости сдвига. Для этого будем использовать модель вязкости жидкости Карро-Яшида и, в сравнении, модель Гершельда-Балкли.

Динамическая вязкость модели Карро-Яшида находится по закону [22]:

$$\mu(\dot{\gamma}) = \mu_{\infty} + (\mu_0 - \mu_{\infty}) \cdot (1 + (\lambda\dot{\gamma})^a)^{\frac{n-1}{a}} \quad (7)$$

Динамическая вязкость степенной модели находится по закону [23]:

$$\mu(\dot{\gamma}) = \mu_0 \dot{\gamma}^{n-1} \quad (8)$$

Исходя из вышеперечисленных условий, была составлена система уравнений для изотермического течения несжимаемой жидкости, записанная в Эйлерах координатах, для определенного интервала времени.

Система состоит из четырех уравнений для четырех неизвестных: три компоненты скорости и пластическая вязкость.

$$\begin{cases} \rho \left(\frac{\partial \mathbf{v}}{\partial t} + \mathbf{v} \cdot \nabla \mathbf{v} \right) - \operatorname{div} \sigma(\mathbf{v}, P) = 0 \\ \operatorname{div} \mathbf{v} = \mathbf{0} \\ \sigma(\mathbf{v}, P) = -P\mathbf{I} + 2\mu(\dot{\gamma})\mathbf{D}(\mathbf{v}) \\ \mu(\dot{\gamma}) = \mu_{\infty} + (\mu_0 - \mu_{\infty}) \cdot (1 + (\lambda\dot{\gamma})^a)^{\frac{n-1}{a}} \end{cases} \quad (9)$$

$$\begin{cases} \rho \left(\frac{\partial \mathbf{v}}{\partial t} + \mathbf{v} \cdot \nabla \mathbf{v} \right) - \operatorname{div} \sigma(\mathbf{v}, P) = 0 \\ \operatorname{div} \mathbf{v} = \mathbf{0} \\ \sigma(\mathbf{v}, P) = -P\mathbf{I} + 2\mu(\dot{\gamma})\mathbf{D}(\mathbf{v}) \\ \mu(\dot{\gamma}) = \mu_0 \dot{\gamma}^{n-1} \end{cases} \quad (10)$$

где $\mathbf{D}(\mathbf{v}) = \frac{1}{2} \left(\frac{\partial v_i}{\partial x_j} + \frac{\partial v_j}{\partial x_i} \right)$, μ – динамическая вязкость, \mathbf{I} – единичный вектор, \mathbf{v} – вектор скорости, P – давление, $\sigma(\mathbf{v}, P)$ – тензор напряжений. В системах (9) и (10) использованы модели динамической вязкости (7) и (8) соответственно.

2.5 Диссипативная динамика частиц

Диссипативная динамика частиц (DPD) - это относительно новый метод стохастического моделирования для моделирования динамических и реологических свойств простых и сложных жидкостей. Его часто рассматривают как мезоскопическую версию симуляций МД, способных моделировать большие масштабы времени и длины. Благодаря своей простоте, но мощным возможностям, метод DPD используется для моделирования многих сложных жидкостных систем [24], таких как волокна в вязкой среде, дисперсия наножидкостей, нанокompозиты, поверхностно-активные вещества и т.д., и это лишь некоторые из них.

Метод DPD рассматривает жидкостную систему как совокупность частиц, называемых шариками, которые взаимодействуют друг с другом, используя мягкие отталкивающие потенциалы. Система DPD подчиняется

второму закону Ньютона, а сила, действующая на шарик, представляет собой сумму внутренних и внешних сил, определяемых как $f_i = f_i^{int} + f_i^{ext}$. Здесь f_i^{ext} - внешние силы, действующие на систему под действием силы тяжести и других сил тела. Внутренняя сила определяется взаимными взаимодействиями:

$$f_i^{int} = \sum_{i \neq j} F_{ij} C + F_{ij} D + F_{ij} R \quad (11)$$

Уравнение 10 состоит из мягкой отталкивающей консервативной силы $F_{ij}C$, диссипативной силы $F_{ij}D$ и случайной силы $F_{ij}R$. Это будет моделировать многие свойства жидкости, в том числе ее плотность, коэффициент диффузии, поверхностное натяжение и т.д. Детали реализации, оценки переменных для конкретной системы, валидации и т.д. подробно обсуждаются в [25]. Одним из преимуществ моделирования DPD является то, что он может обрабатывать неньютоновские свойства потока жидкости, что делает его привлекательным в случае моделирования кровотока.

2.6 Клеточная модель Поттса

Клеточная модель Поттса (CPM) - это вычислительная модель, которая может моделировать коллективное поведение клеточных структур. CPM также известен как расширенная модель Поттса и моделируется как расширение к большой модели Поттса. Он позволяет моделировать многие биологические явления, такие как миграция, кластеризация и рост клеток, с учетом восприятия окружающей среды, а также ограничений объема и площади поверхности [26].

CPM работает на прямоугольной евклидовой решетке, где она представляет каждую ячейку как подмножество узлов решетки, имеющих одинаковый идентификатор ячейки (аналогично вращению в моделях Поттса в физике). Для развития модели выбирается узел решетки и предлагается новый идентификатор ячейки, который должен быть ему присвоен, и

принимается решение о том, принимать или отклонять это изменение, на основе энергетической функции, называемой гамильтонианом.

Базовый гамильтониан, предложенный Гранером и Глейзером, включал энергии адгезии и объемные ограничения:

$$H = \sum_{i,j \text{ neighbors}} J(\tau(\sigma_i), \tau(\sigma_j)) (1 - \delta(\sigma_i, \sigma_j)) + \lambda \sum_i (v(\sigma_i) - V(\sigma_i))^2, \quad (11)$$

где i, j - узлы решетки, σ_i - ячейка на узле i , $\tau(\sigma)$ - тип ячейки σ , J - граничный коэффициент, определяющий адгезию между двумя ячейками типов $\tau(\sigma)$, $\tau(\sigma')$, δ - дельта Кронекера, $v(\sigma)$ - объем ячейки σ , $V(\sigma)$ - целевой объем, λ - множитель Лагранжа, определяющий силу ограничения объема.

2.7 Другие вычислительные методы

Помимо вышеупомянутых методов, существует много новых методов, используемых для изучения кровотока. К ним относятся решетчатые методы Больцмана (LBM) и гидродинамика гладких частиц (SPH). LBM - это класс вычислительной гидродинамики (CFD), в котором поток жидкости моделируется путем решения дискретного уравнения Больцмана с моделями столкновений, такие как Bhatnagar-Gross-Krook (BGK). У LBM есть преимущества моделирования сложного, связанного потока с теплопередачей и химическими реакциями. SPH - это вычислительный метод, используемый для моделирования динамики сплошных сред, таких как механика твердого тела и потоки жидкости. SPH имеет несколько преимуществ по сравнению с традиционными сеточными методами моделирования потока жидкости. Во-первых, SPH гарантирует сохранение массы без дополнительных вычислений, поскольку частицы сами представляют массу. Во-вторых, SPH вычисляет давление от взвешенных вкладов соседних частиц, а не от решения линейных систем уравнений. Наконец, в отличие от методов на основе сетки, которые должны отслеживать границы жидкости, SPH создает свободную поверхность для двухфазных взаимодействующих жидкостей непосредственно, так как

частицы представляют более плотную жидкость (воду), а пустое пространство представляет более легкую жидкость (воздух).

Практическая часть

3.1 Метод конечных элементов

Метод конечных элементов (FEM) - это численный метод, используемый для выполнения анализа методом конечных элементов (FEA) любого данного физического явления. Необходимо использовать математику для всестороннего понимания и количественной оценки любых физических явлений, таких как структурное поведение или поведение жидкости, перенос тепла, распространение волн и рост биологических клеток. Большинство из этих процессов описаны с использованием дифференциальных уравнений в частных производных (PDE). Тем не менее, для компьютера, чтобы решить эти PDE, численные методы были разработаны в течение последних нескольких десятилетий, и одним из самых выдающихся сегодня является метод конечных элементов.

Моделирование потока крови и формирования ее сгустка - сложный процесс [27]. Из-за большого количества реакций протеолиза и полимеризации затрудняется моделирование одним методом, и используют комбинации существующих подходов. В этом разделе мы будем классифицировать различные методы, используемые для гемостаза и тромбоза, на основе длины, шкалы времени и его класса. Для краткости мы ограничим наши обсуждения, связанные с моделированием и моделированием образования крови или фибринового сгустка, а также их механикой. Сначала мы перечислим методы моделирования, ориентированные на течение крови и образование сгустков, а затем поговорим о методах изучения механики таких образовавшихся сгустков.

3.2 Вычислительное моделирование тромба

Обозначим области входа в канал и области выходов из первого и второго ответвлений через inlet и outlet соответственно (Рисунок 3).

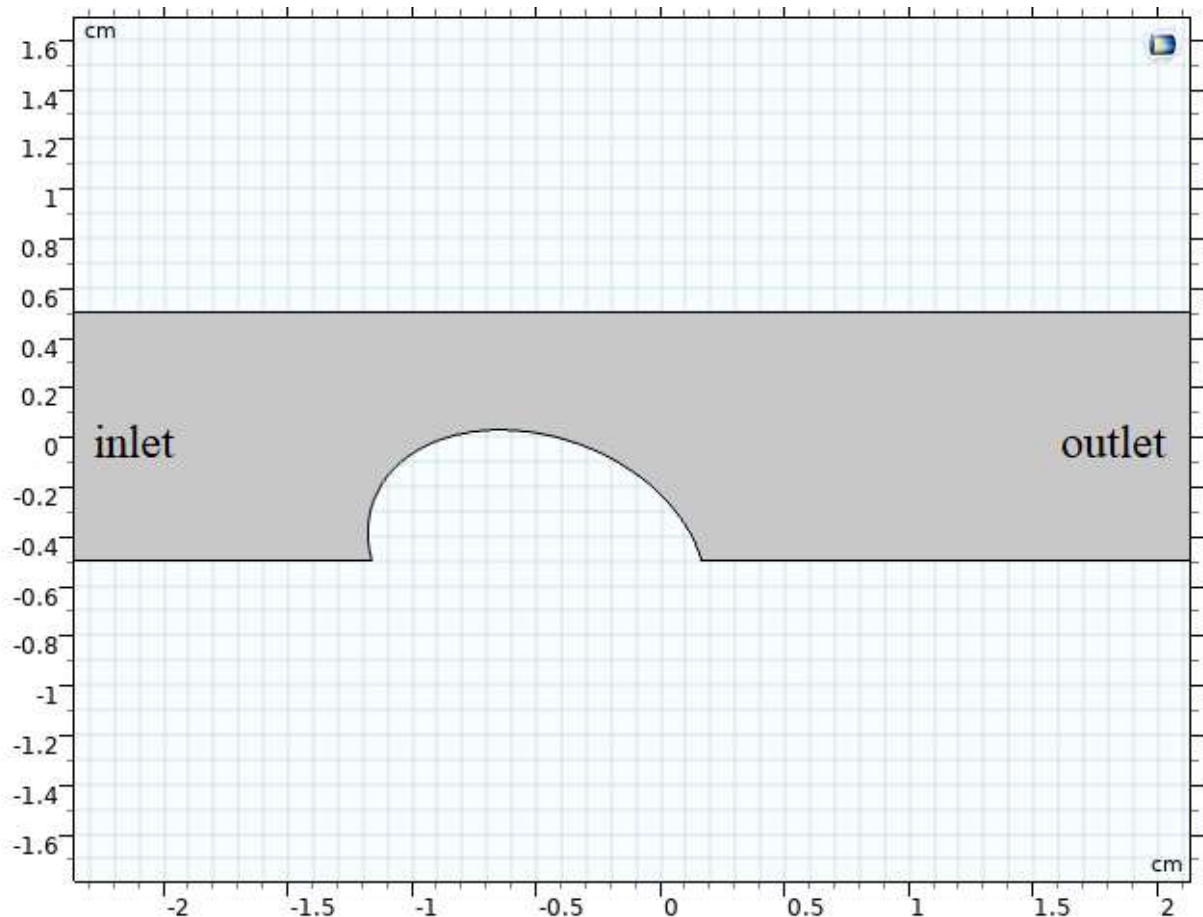


Рисунок 5 — Геометрия участка канала с тромбом в упрощенном виде.

В качестве граничных условий на выходе из канала зададим давление равное 0:

$$P|_{outlet} = 0.$$

В качестве граничных условий на входе в канал зададим различные скорости для исследования:

$$\begin{cases} v_1|_{inlet} = 0.1, \\ v_3|_{inlet} = 0.8 \end{cases}$$

Будем считать, что в начальный момент времени все компоненты скорости течения жидкости в каждой точке пространства, а также давление равны нулю:

$$v(t = 0) = P(t = 0) = 0.$$

Таким образом, получаем полное описание задачи: система дифференциальных уравнений, граничные и начальные условия. Однако, в силу сложности получения аналитического решения задачи, проведем компьютерное моделирование интересующего нас процесса, с использованием инженерного пакета COMSOL.

В задаче рассматривается приближительная модель артерии (Рисунок 5) - прямоугольный срез канала - ширина 1мм, длина 5мм - с образованием в виде полуэллипса - полуось $a = 0,7$ мм, полуось $b = 0,5$ мм, угол наклона эллипса $\alpha = -20^\circ$ (Рис 3).

В работе [28] был проведен связный расчет потока крови и эластичных стенок артерии, который показал, что деформация канала имеет небольшое значение. Это позволяет проводить исследование потока без учета растяжимости стенки сосуда, так как ее влиянием на характер потока можно пренебречь.

Для представления области решений используется расчётная сетка конечных элементов. Решение вычисляется по ее узловым точкам. При его интерполяции используется полиномиальный базис для восстановления полного поля решений. Сетка может не быть слишком точной, однако на слишком грубой сетке велика вероятность того, что решение не сойдется либо будет некорректным. К тому же наиболее детальное покрытие области требуется только в районе стенок (в т.ч. тромба), для этого дополним сетку пограничным слоем.

Для построения сетки использовался метод триангуляции Делоне (Рисунок 6). Пограничный слой составлен из 12 элементов; размер пограничного слоя изменяется логарифмически (Рисунок 7)

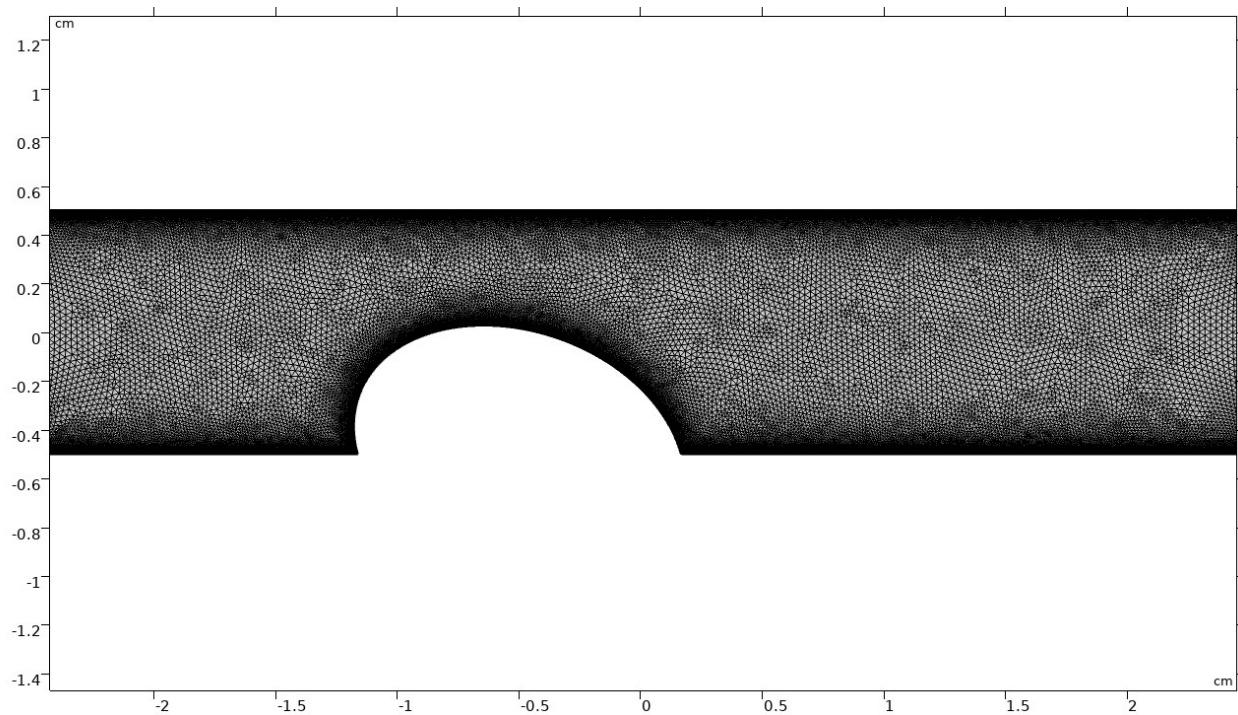


Рисунок 6 — Результат построения сетки

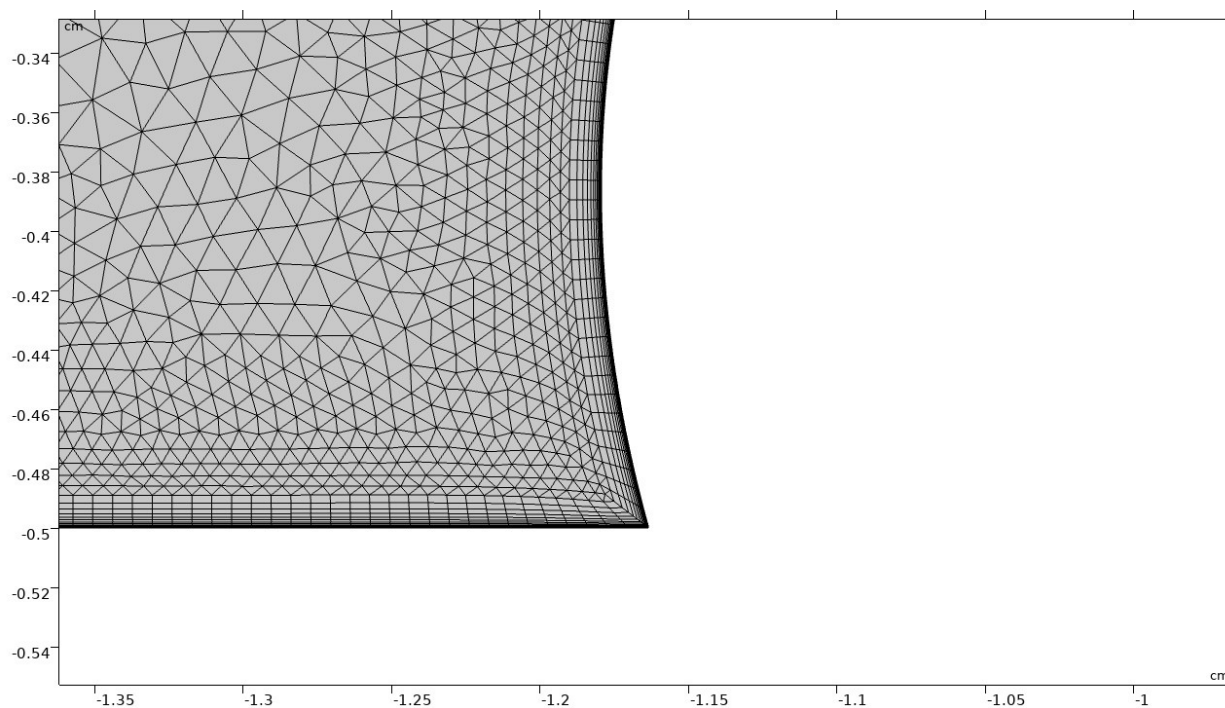


Рисунок 7 — Пограничный слой сетки в приближении

Треугольная сетка является наиболее подходящим вариантом в данном случае, поскольку она позволяет наиболее точным образом описать геометрию с учетом наличия округлого объекта (тромба) внутри канала, сохраняя локальную соразмерность элементов сетки, что позволяет быстрее достичь сходимости, то есть добиться наименьшего значения погрешности за меньшее число итераций численного решения.

Для описания используемого материала жидкости (крови) были взяты значения реологических параметров, приведенные в таблице 2.

Таблица 2 – Свойства материала расчетной модели

Название	Значение
Молярная масса, кг/моль	80
Плотность кг/м ³	1060
Теплоемкость, J/кг К	3900

Принятые значения констант моделей неньютоновского течений (7), (8) приведены в таблицах 2, 3 соответственно. Значение вязкости для ньютоновской модели:

$$\mu = 0.0035 \text{ Па} \cdot \text{с}.$$

Таблица 3 – Константы модели Карро-Яшида

Константа	Значение
$\lambda, \text{с}$	3,313
a	1,25
n	0,3568
$\mu_0, \text{Па} \cdot \text{с}$	0,056
$\mu_\infty, \text{Па} \cdot \text{с}$	0,0035

Таблица 4 – Константы степенной модели

Константа	Значение
$\mu_0, \text{Па} \cdot \text{с}$	0,035
n	0,6

Граничные условия задаются как скорость потока на входе и давление на выходе. Давление на выходах постоянно и было принято равным 0. Скорость будем варьировать.

Проведем исследование характера потока для различных моделей вязкости в зависимости от скорости $v = 0.1 \text{ м/с}$ на входе.

На рисунке 8 изображен профиль скорости течения жидкости при использовании динамической модели вязкости Карро-Яшида. Наблюдается ожидаемая картина, где скорость потока возрастает с давлением

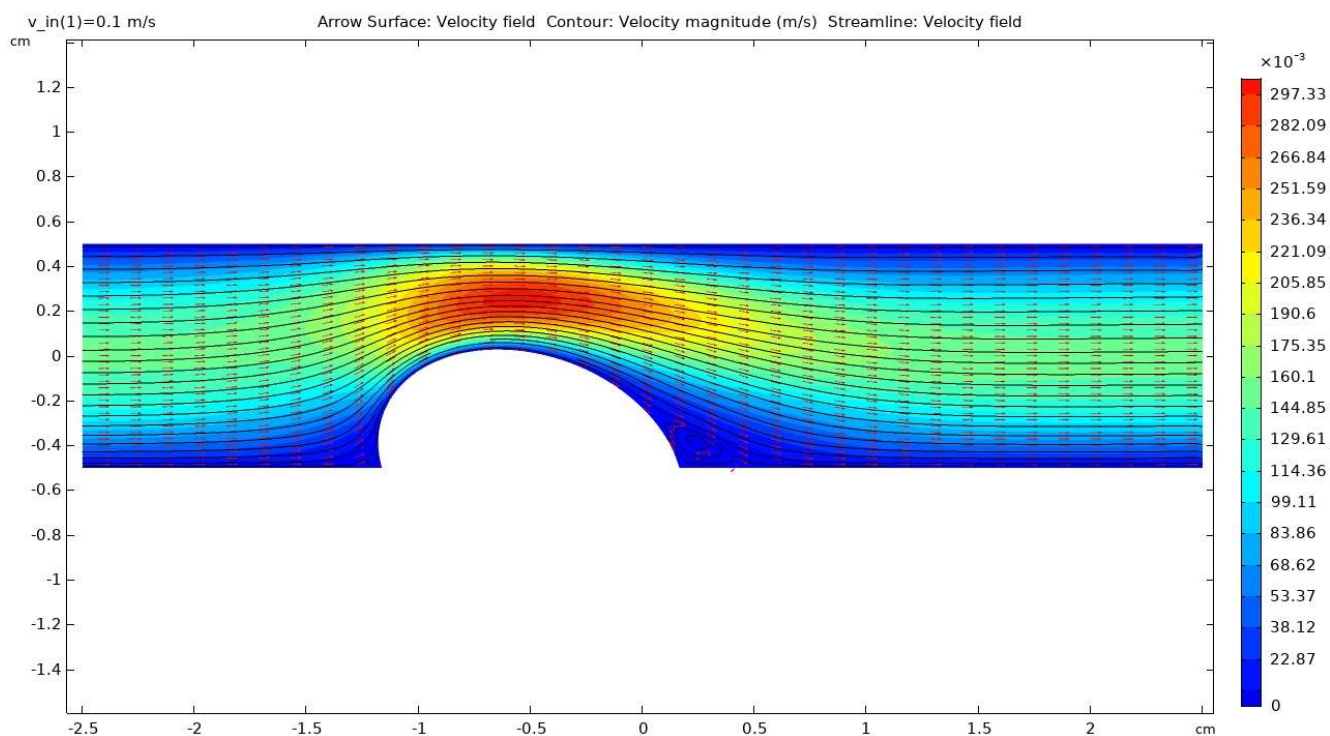


Рисунок 8 — Скорость жидкости в канале при входной скорости 0.1 м/с с использованием модели вязкости Карро-Яшида

Сравнивая данную картину с профилем скорости течения крови при тех же условиях и использовании степенной модели динамической вязкости (рисунок 9) и ньютоновской модели вязкости (рисунок 10) соответственно, можно сделать вывод, что при низкой скорости течения все три подхода дают похожий результат, который можно назвать корректным.

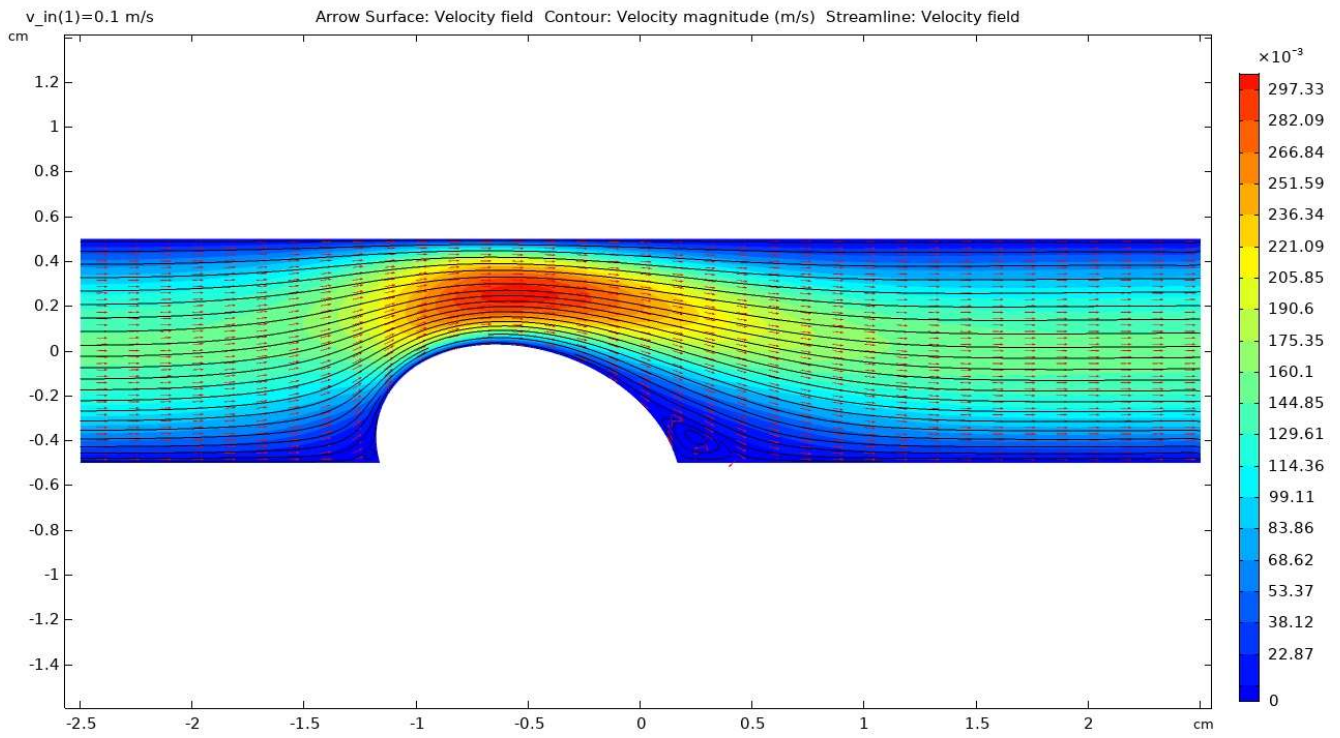


Рисунок 9 — Скорость жидкости в канале при входной скорости 0.1 м/с с использованием степенной модели вязкости

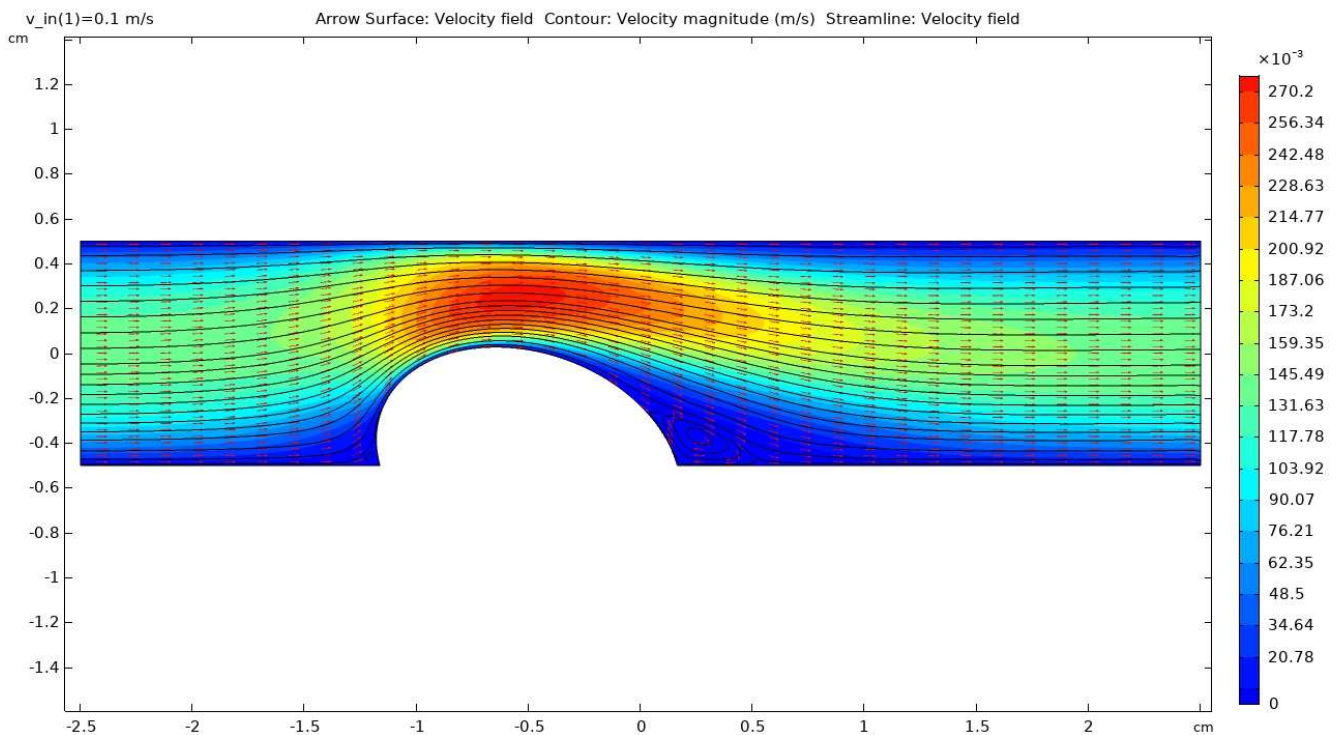


Рисунок 10 — Скорость жидкости в канале при входной скорости 0.1 м/с с использованием ньютоновской модели вязкости

Как можно видеть на рисунке 11, профили давления в данном случае также в целом не различаются

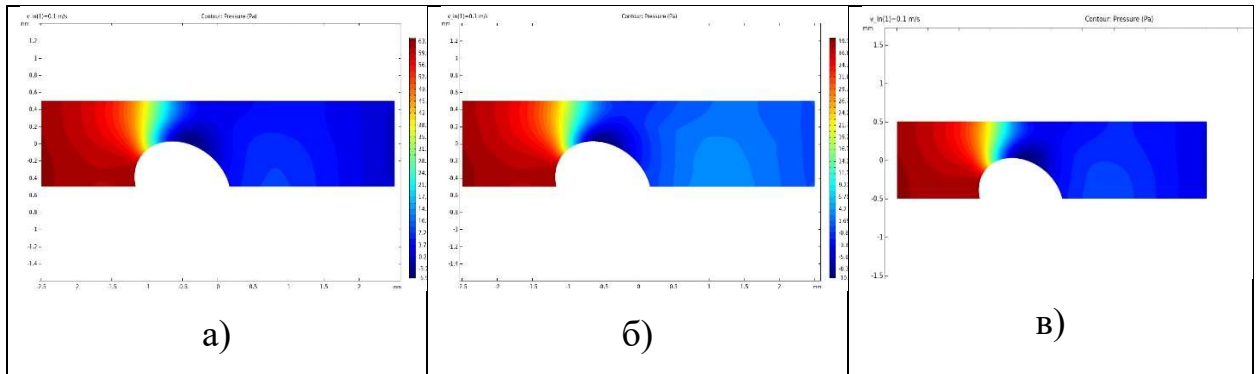


Рисунок 11 — давление в канале при входящей скорости 0.1 м/с для моделей вязкости: а) Карро-Яшида, б) степенной закон, в) ньютоновская

Далее рассмотрим характер потока для различных моделей вязкости при скорости $v = 0.5$ м/с на входе.

На рисунке 12 приведен профиль скорости течения жидкости при входящей скорости 0.5 м/с.

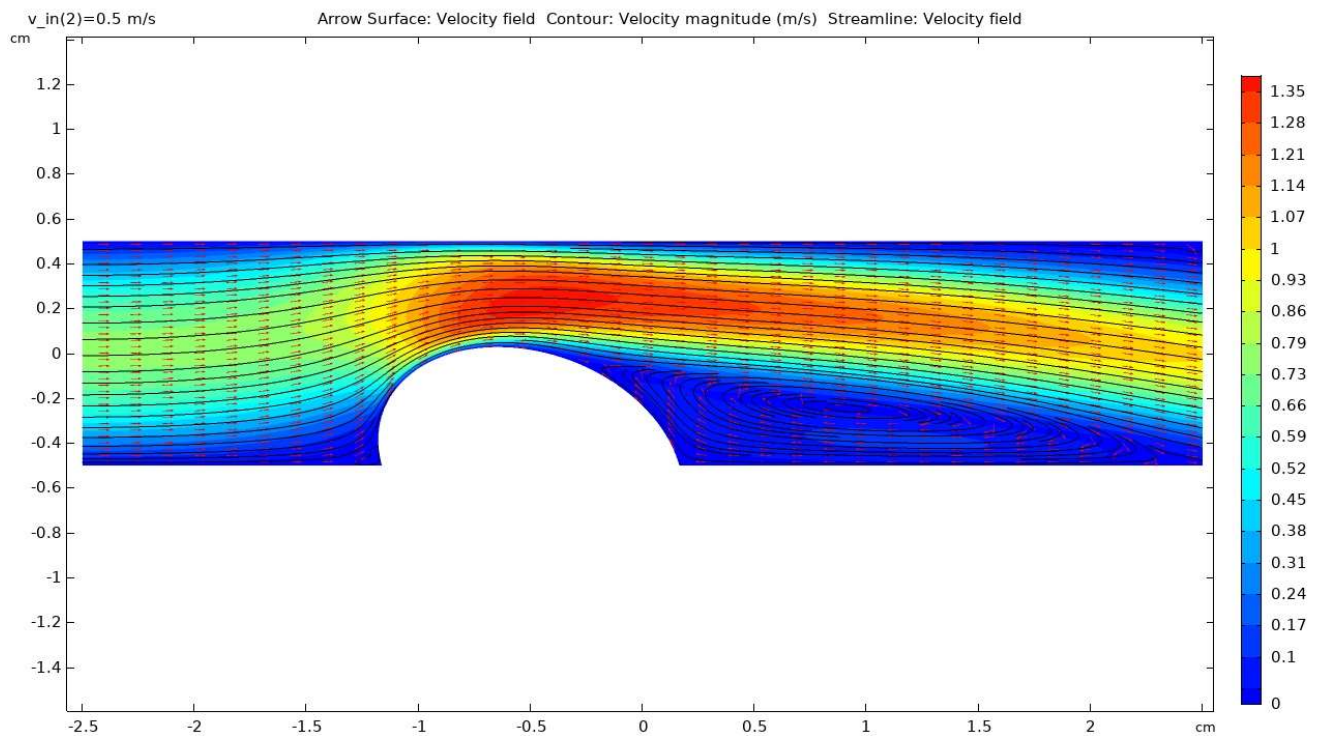


Рисунок 12 — Скорость жидкости в канале при входной скорости 0.5 м/с с использованием модели вязкости Карро-Яшида

Наблюдается область рециркуляции потока нормального вида правее тромба. Прослеживается нормализация скорости потока на выходе из канала.

Сравним данный профиль с графиком, иллюстрирующим скорость потока при использовании степенного закона вязкости (рисунок 13) и ньютоновской модели вязкости (рисунок 15) соответственно.

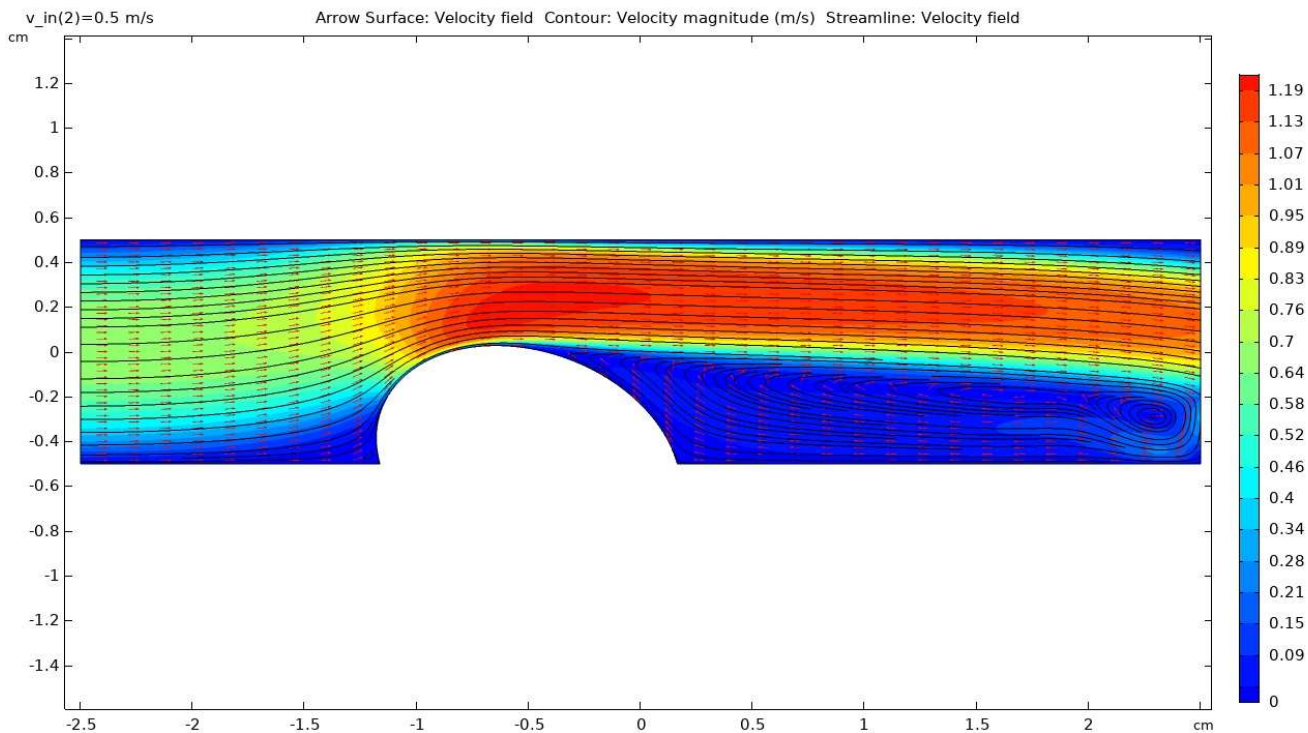


Рисунок 13 — Скорость жидкости в канале при входной скорости 0.5 м/с с использованием степенной модели вязкости

Можно заметить, что при использовании степенного закона динамической вязкости наблюдается область рециркуляции с двумя выраженными центрами рециркуляции со сдвигом в правую сторону. Данная картина некорректно описывает поток крови в области тромба в малом участке сосуда. На рисунке 14 показано, что область рециркуляции обладает протяженностью около 4 мм при диаметре канала 1 мм и его прямолинейном характере без локальных ограничений.

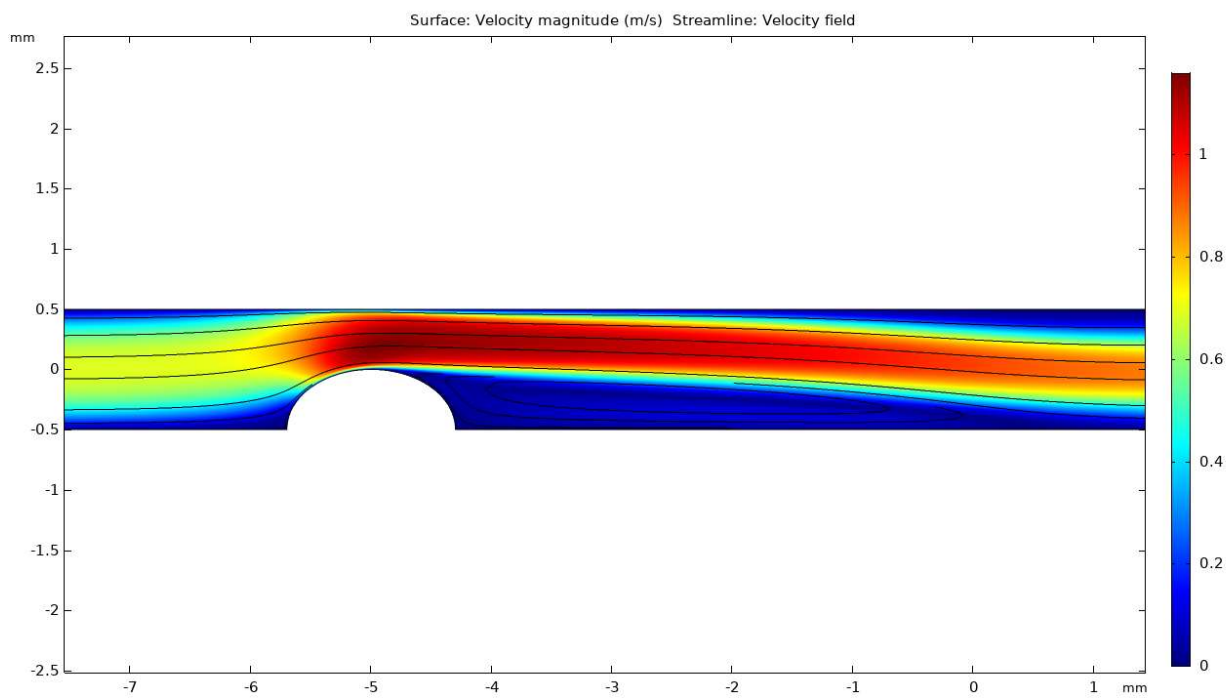


Рисунок 14 — Скорость жидкости в канале при входной скорости 0.5 м/с с использованием степенной модели вязкости

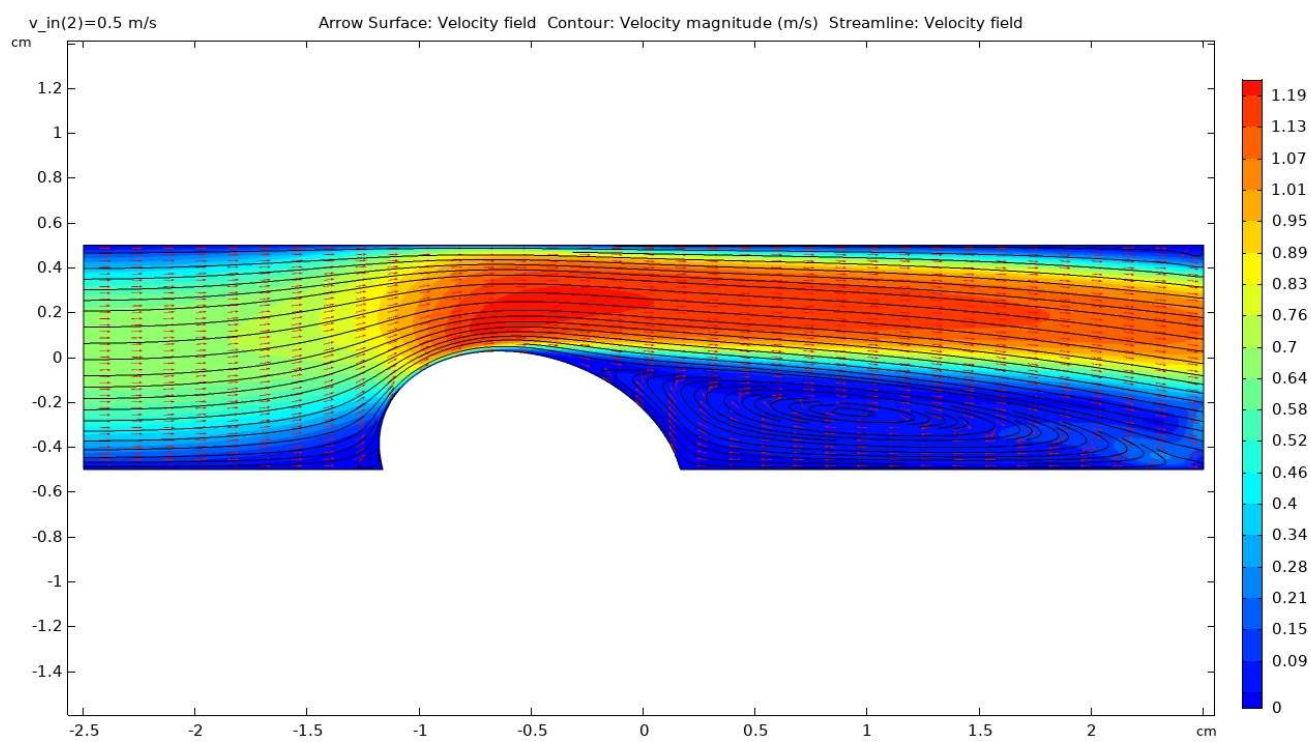


Рисунок 15 — Скорость жидкости в канале при входной скорости 0.5 м/с с использованием ньютоновской модели вязкости

Ньютоновская модель вязкости в целом ведет себя аналогично модели Карро-Яшида, но имеет большую протяженность области рециркуляции и менее выраженную область нормализации потока.

Можно сделать вывод, что в зависимости от выбранной модели и скорости характер потока будет существенно различаться.

Для большей детальности предлагается рассмотреть профили скорости жидкости на входе (рисунок 16) и выходе (рисунок 17) из канала.

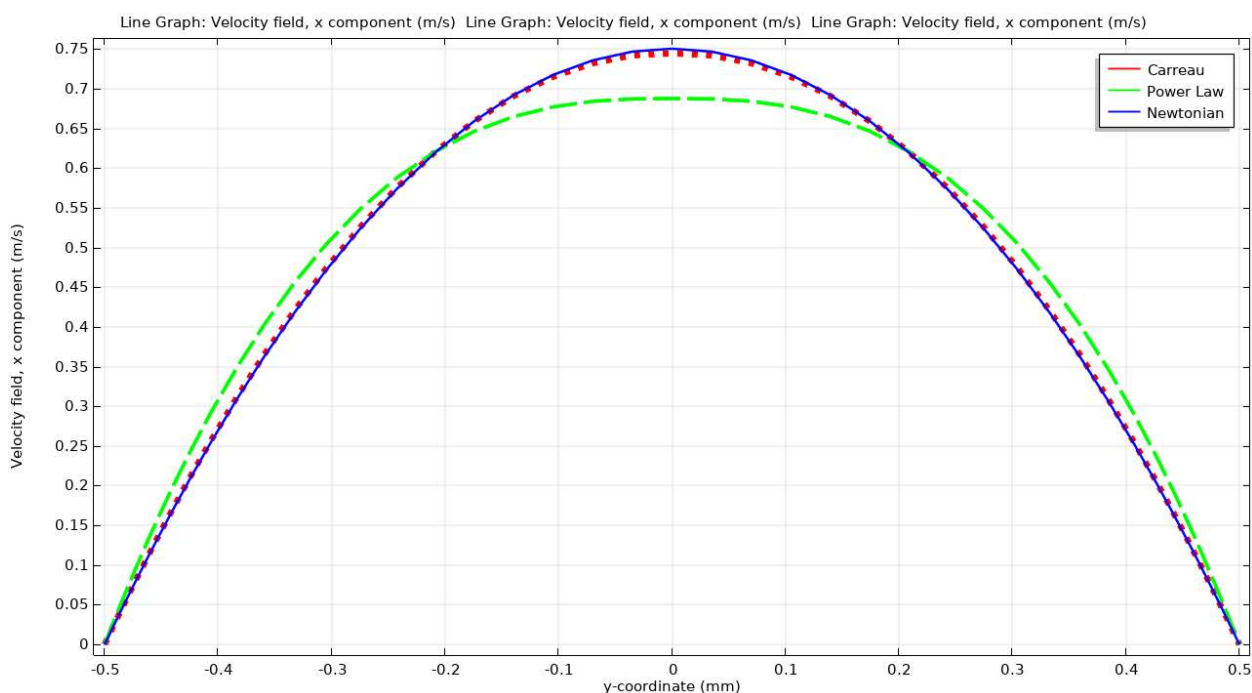


Рисунок 16 — сравнение профилей скорости жидкости на входе в канал

Профили скоростей на входе в канал соответствуют описанию течения Пуазейля, то есть имеют параболический вид, характеризующий нулевую скорость вдоль стенок сосуда и максимальную скорость в центре. Профили для ньютоновской модели и модели Карро-Яшиды практически идентичны, степенной закон имеет более пологий профиль, что означает большую область с повышенной скоростью течения в вертикальном срезе.

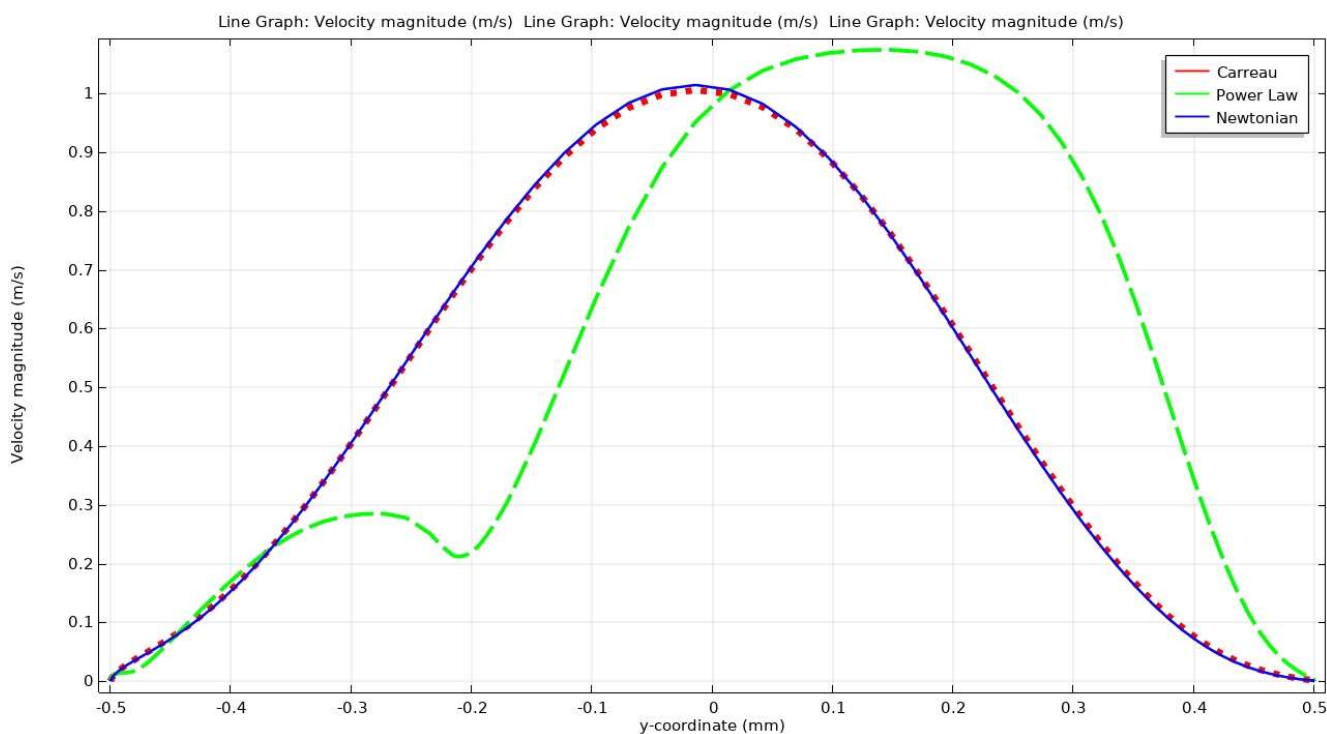


Рисунок 17 — сравнение профилей скорости течения жидкости на выходе из канала

При сравнении профилей на выходе из канала можно сказать, что профиль степенной модели сильно отличается от других наличием двух локальных максимумов. Первый локальный максимум соответствует области рециркуляции и характеризует незавершенность нормализации течения, как и второй максимум, смещенный в верхнюю часть канала. Остальные два профиля имеют, в отличие от профилей скорости на входе, вид, менее приближенный к параболическому, что означает более выраженную область повышенной скорости течения в центре канала и, соответственно, пониженную скорость течения в области стенок. Это является прямым следствием свойства разжижения крови при сдвиге. Профили скорости на выходе для моделей Ньютона и Карро почти неразличимы, что является следствием сходимости модели Карро к ньютоновской модели с постоянной вязкостью. Напротив, степенной закон поддерживает профиль, характерный для истончения при сдвиге из-за их уменьшения вязкости при растяжении.

Несмотря на эту разницу, профили давления жидкости (рисунок 18) в канале можно назвать схожими.

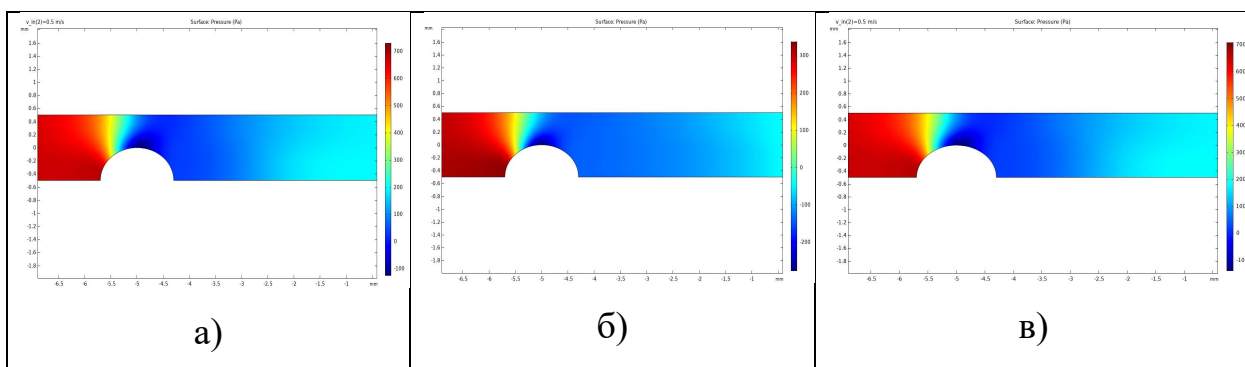


Рисунок 18 — давление в канале при входящей скорости 0.1 м/с для моделей вязкости: а) Карро-Яшида, б) степенной закон, в) ньютоновская

В оценки адекватности применения той или иной модели вязкости может быть полезным сравнение профилей скорости сдвига в области тромба. Они приведены на рисунках 19 (Карро-Яшида), 20 (степенной закон) и 21 (ньютоновская) соответственно.

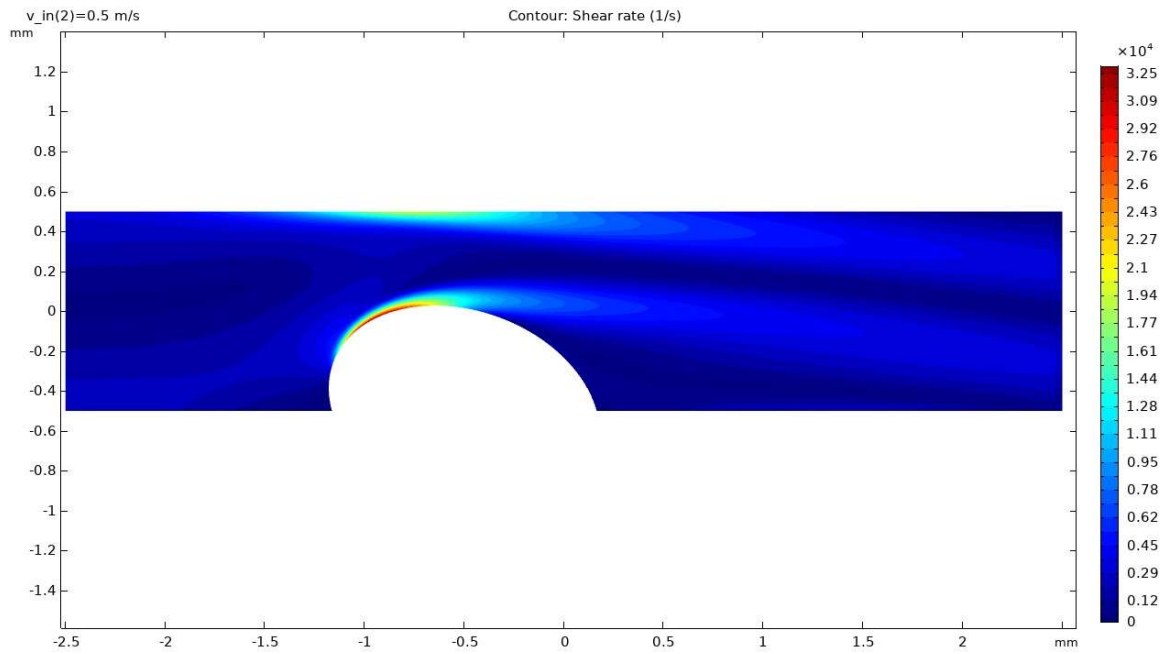


Рисунок 19 — скорость сдвига внутри канала при скорости потока 0.5 м/с для модели вязкости Карро-Яшида

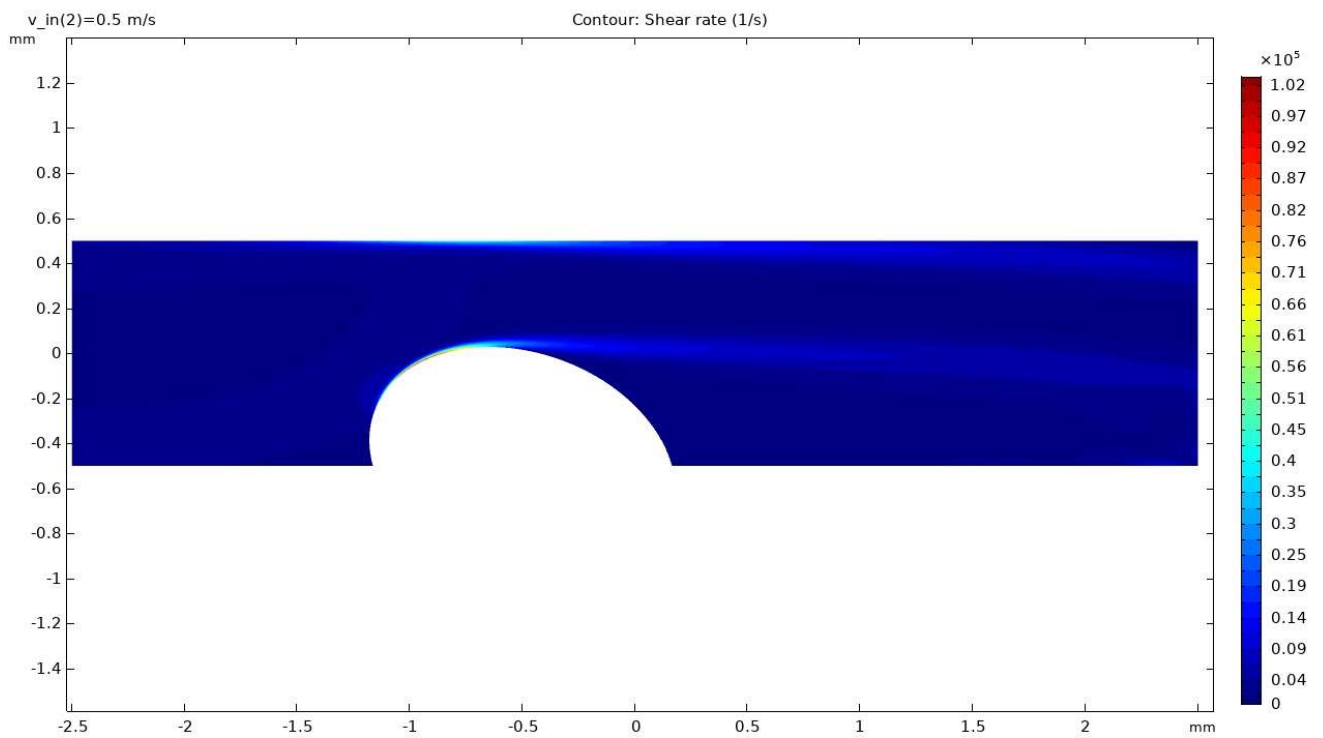


Рисунок 20 — скорость сдвига внутри канала при скорости потока 0.5 м/с для степенной модели вязкости

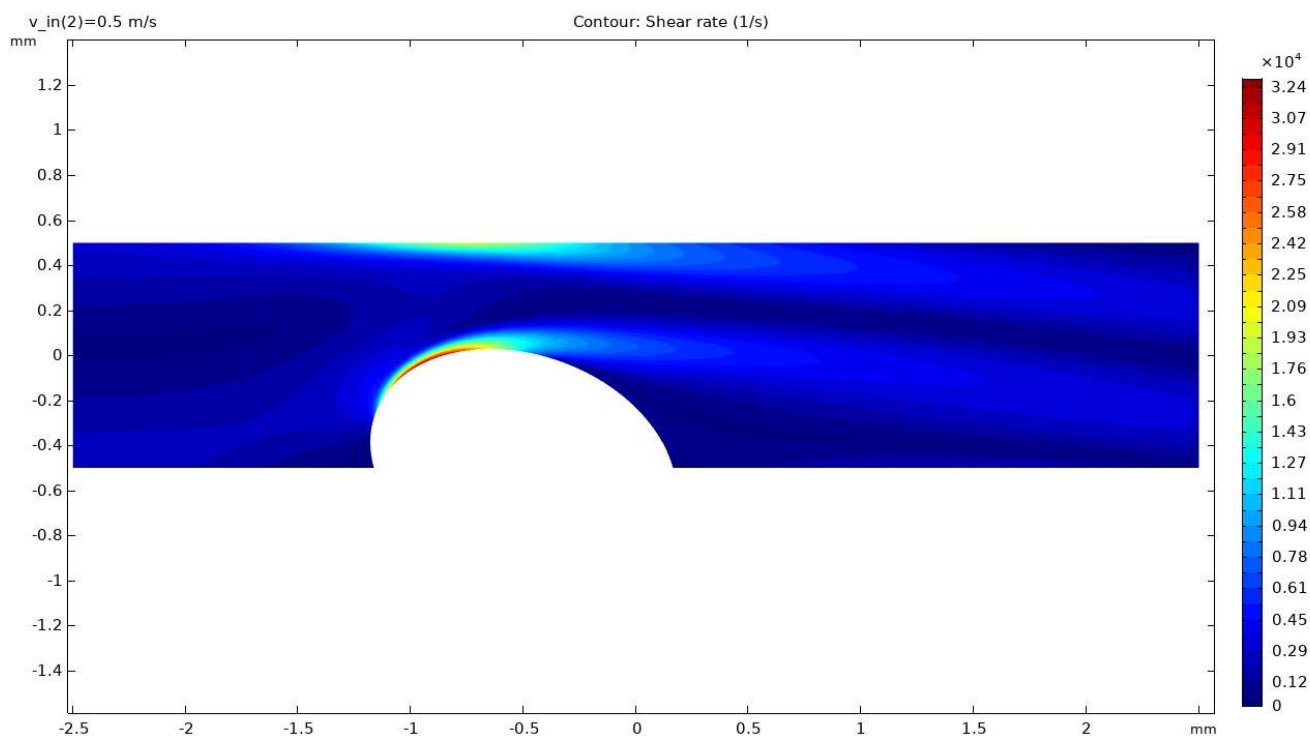


Рисунок 21 — скорость сдвига внутри канала при скорости потока 0.5 м/с для ньютоновской модели вязкости

Сравнивая профили скорости сдвига можно обратить внимание, что профиль степенного закона демонстрирует наличие очень малой области с очень высоким показателем скорости сдвига. В отличие от других моделей, которые с малой разницей показывают аналогичную картину, на которой можно выделить область наибольшего воздействия жидкости на тромб, профиль степенного закона представляется не совсем адекватным, так как область максимального сдвига едва прослеживается.

Приведенный выше вывод хорошо коррелирует с профилями динамической вязкости для всех исследованных неньютоновских моделей, которые показывают пониженную вязкость в центре каналов и более высокую вязкость вблизи стенок, где напряжения больше. По мере увеличения скорости средняя вязкость для всех неньютоновских моделей становится ближе к значению для ньютоновского случая. Различия меньше для модели Карро, учитывая тот факт, что эта модель ограничивает снижение вязкости при увеличении деформации. Это не относится к степенной модели.

Заключение

Для расчета и визуализации потока жидкости со свойствами, аналогичными свойствам крови, был использован математический Пакет моделирования COMSOL Multiphysics. Для простой геометрии решение уравнений Навье - Стокса для неньютоновской жидкости получается с использованием различных моделей зависимости динамической вязкости от деформации при различных скоростях жидкости на входе. Устойчивое решение показывает, что неньютоновский характер крови особенно важен при анализе характеристик потока, таких как напряжение сдвига и длина. При больших скоростях потока различия между разными моделями уменьшаются, особенно для модели Карро, которое ограничивает изменение вязкости при больших деформациях.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. The royal society of Medicine [Электронный ресурс]. – Электрон. дан. – Режим доступа: <https://www.rsm.ac.uk/events/pathology/2018-19/ptm01/>
2. Furie, B., & Furie, B. C. (2008). Mechanisms of thrombus formation. *The New England journal of medicine*, 359(9), 938–949.
3. Handin, R. I. Chapter 53: bleeding and thrombosis. Kasper DL, Braunwald E, Fauci AS, al. *Harrison's Princ. Intern. Med.* (16th ed.). New York, NY McGraw-Hill. ISBN 71402357, (2005)
4. Кириенко А.И., Панченко Е.П., Андрияшкин В.В. Венозный тромбоз в практике терапевта и хирурга. — М.: Планида, 2012. — 336 с.
5. Bauer, J. W.; Xu, L.-C.; Vogler, E. A.; Siedlecki, C. A., Surface dependent contact activation of factor XII and blood plasma coagulation induced by mixed thiol surfaces. *Biointerphases* 2017, 12, 02D410.
6. Gaertner, F.; Massberg, S., Blood coagulation in immunothrombosis— At the frontline of intravascular immunity. In *Seminars in immunology*, 2016; Vol. 28, pp 561-569.
7. Lim, B. B. C.; Lee, E. H.; Sotomayor, M.; Schulten, K., Molecular basis of fibrin clot elasticity. *Structure* 2008, 16, 449-459
8. Уилкинсон, У. Л. Неньютоновские жидкости [Текст] / У.Л. Уилкинсон. — М.: "Мир", 1964. — 188 с.
9. Quick, A. J., *The physiology and pathology of hemostasis.* Lea & Febiger: 1951.
10. Boon, G. D., An overview of hemostasis. *Toxicologic pathology* 1993, 21, 170-179
11. Furlan, M.; Robles, R.; Galbusera, M.; Remuzzi, G.; Kyrle, P. A.; Brenner, B.; Krause, M.; Scharrer, I.; Aumann, V.; Mittler, U., Von Willebrand factor–cleaving protease in thrombotic thrombocytopenic purpura and the

hemolytic– uremic syndrome. *New England Journal of Medicine* 1998, 339 (22), 1578-1584.

12. Hoffman, M.; Monroe, D. M., *Coagulation 2006: a modern view of hemostasis. Hematology/oncology clinics of North America* 2007, 21 (1), 1-11.

13. Dittman, W. A.; Majerus, P. W., *Structure and function of thrombomodulin: a natural anticoagulant. Blood* 1990, 75, 329-336.

14. Davie, E. W.; Fujikawa, K.; Kisiel, W., *The coagulation cascade: initiation, maintenance, and regulation. Biochemistry* 1991, 30, 10363-10370.

15. Versteeg, H. H.; Heemskerk, J. W. M.; Levi, M.; Reitsma, P. H., *New fundamentals in hemostasis. Physiological reviews* 2013, 93, 327-358.

16. Weisel, J. W., *The mechanical properties of fibrin for basic scientists and clinicians. Biophysical chemistry* 2004, 112, 267-276.

17. Ryan, E. A.; Mockros, L. F.; Weisel, J. W.; Lorand, L., *Structural origins of fibrin clot rheology. Biophysical journal* 1999, 77, 2813-2826.

18. Bachelor, G. K., *An introduction to fluid mechanics. Cambridge University Press, Cambridge, UK: 1967.*

19. Ландау, Л. Д. *Теоретическая физика. Т.6 Гидродинамика [Текст] / Л.Д. Ландау, Е. М. Лифшиц. — М.: Наука. гл. ред. физ.-мат. лит., 1986. — 736 с.*

20. Baukal Jr, C. E.; Gershtein, V.; Li, X. J., *Computational fluid dynamics in industrial combustion. 2000.*

21. Janela, J. *A 3D non-Newtonian fluid-structure interaction model for blood flow in arteries/ J. Janela, A. Moura, A. Sequeira// Journal of Computational and Applied Mathematics. — 2010. — № 234. — С. 2783-2791.*

22. Sankar D.S. *A non-Newtonian fluid flow model for blood flow through a catheterized artery - Steady flow/ D.S. Sankar, K. Hemalatha // Applied Mathematical Modelling — 2007. — № 31.*

23. Moeendarbary, E.; Ng, T.; Zangeneh, M., Dissipative particle dynamics: introduction, methodology and complex fluid applications—a review. *International Journal of Applied Mechanics* 2009, 1 (04), 737-763.
24. Durand, M.; Guesnet, E., An efficient Cellular Potts Model algorithm that forbids cell fragmentation. *Computer Physics Communications* 2016, 208, 54-63.
25. Gingold, R. A.; Monaghan, J. J., Smoothed particle hydrodynamics: theory and application to non-spherical stars. *Monthly notices of the royal astronomical society* 1977, 181, 375-389.
26. Fogelson, A.; Yu, H.; Kuharsky, A., Computational modeling of blood clotting: coagulation and three-dimensional platelet aggregation. In *Polymer and Cell Dynamics*, Springer: 2003; pp 145-154.
27. Шулуткова Е.С., Моделирование эволюции закрученного потока крови в разветвляющемся сосуде. Сборник трудов ПМТУКТ-2019. 2019, 348-351 сс.