

Федеральное государственное автономное образовательное  
учреждение высшего профессионального образования  
«Московский физико-технический институт (государственный  
университет)»  
Кафедра вычислительной математики

На правах рукописи

*ПОГОРЕЛОВА Елена Анатольевна*

**Математические модели формирования тромбов  
в лабораторных установках и искусственных системах**

Специальность 05.13.18 «Математическое моделирование, численные  
методы и комплексы программ»

Диссертация на соискание ученой степени  
кандидата физико-математических наук

Научный руководитель  
доктор физико-математических наук,  
профессор А. И. Лобанов

**МОСКВА - 2014**

## ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ.....	11
1.1 Математические модели движения форменных элементов в потоке крови .....	14
1.1.1 Метод граничных интегральных уравнений.....	15
1.1.2 Метод решеточных уравнений Больцмана (LBM) .....	22
1.1.3 Метод конечных элементов на подвижных сетках .....	30
1.1.4 Метод диссипативной динамики частиц и метод жидких частиц .....	32
1.2 Математические модели переноса форменных элементов крови и сдвиговая диффузия.....	38
1.3 Математические модели плазменного звена гемостаза (образования фибриновых тромбов).....	42
1.3.1 Модели на основе уравнений типа «реакция—диффузия».....	42
1.3.2 Агентные модели .....	47
1.4 Заключение к главе 1 .....	49
ГЛАВА 2. ИССЛЕДОВАНИЕ ВЛИЯНИЯ ФЕРМЕНТАТИВНЫХ РЕАКЦИЙ НА СКОРОСТЬ АВТОВОЛНЫ СВЕРТЫВАНИЯ КРОВИ. ....	51
2.1 Постановка задачи .....	53
2.2 Способ оценки скорости автоволны.....	60
2.3 Результаты расчетов .....	63
2.3.1 Зависимость скорости автоволны от коэффициентов диффузии .....	66

2.3.2	Оценка скорости автоволны тромбина по расчету в Comsol .....	70
2.4	Заключение к главе 2.....	70
ГЛАВА 3. МОДИФИКАЦИЯ МАТЕМАТИЧЕСКОЙ МОДЕЛИ РОСТА ТРОМБОЦИТАРНОГО ТРОМБА В ПОТОКЕ.....		
3.1	Постановка задачи .....	72
3.1.1	Приближенное вычисление компонент матрицы сдвиговой диффузии тромбоцитов .....	73
3.1.2	Математическая модель переноса тромбоцитов в сдвиговом потоке .....	78
3.1.3	Граничные условия .....	80
3.2	Метод решения уравнений модели переноса тромбоцитов..	80
3.3	Пересчет значений концентрации на перестроенную сетку.	91
3.4	Результаты расчетов .....	93
3.4.1	Тромбообразование в цилиндрическом сосуде .....	94
3.4.2	Тромбообразование в стенозированном сосуде .....	102
3.4.3	Тромбообразование в сосуде с аневризмой .....	104
3.5	Заключение к главе 3.....	106
ЗАКЛЮЧЕНИЕ .....		108
БЛАГОДАРНОСТИ .....		109
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ .....		110
ПРИЛОЖЕНИЕ А .....		125

## ВВЕДЕНИЕ

По данным Всемирной организации здравоохранения [97], более 17,3 млн. человек в год умирают вследствие сердечно-сосудистых заболеваний, что составляет около 31% от общего количества смертей и 48% смертей от неинфекционных болезней. Около 30% сердечно-сосудистых заболеваний вызвано патологиями системы свертывания крови.

Кровь является жизненно важным органом животных и человека. 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 [63].

Гемостаз — одна из самых интересных функций крови [17]. 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 [38]. Даже лучшие лекарства не способны остановить кровотечение без опасности развития тромбоза и подавить патологическое свертывание без побочного кровотечения [100, 116, 133]. 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 [37].

Экспериментальные исследования тромбообразования проводят в искусственных системах [1, 36]. Условия в них приближены к условиям в организме [107], но есть и отличия. Например, сосуды заменяют жесткими и недеформируемыми трубками. Повреждения сосудов моделируют нанесением вещества-активатора [22].

Целью работы является исследование тромбоцитарного и плазменного гемостаза с помощью математического моделирования: модификация математической модели формирования тромбоцитарного тромба и алгоритма численного решения уравнений модели, его программная реализация; оценка влияния ферментативных реакций на скорость автоволны свертывания крови.

**Новизна диссертационной работы заключается в следующем:**

1. На основе результатов численного решения системы 25 уравнений в частных производных, описывающих свертывание крови, проведена оценка скорости распространения автоволны свертывания по мгновенному пространственному распределению концентраций факторов свертывания. Оценивалось влияние отдельных ферментативных реакций и коэффициентов диффузии факторов свертывания на скорость автоволны свертывания крови.

2. С участием автора модифицирована математическая модель переноса тромбоцитов в сдвиговом потоке в осесимметричном сосуде с недеформируемыми стенками. Модель используется для описания формирования тромбоцитарного тромба в потоке плазмы крови.
3. Модифицирован численный метод расчета уравнений модели переноса тромбоцитов в сдвиговом потоке вязкой жидкости с учетом заполненной матрицы сдвиговой диффузии тромбоцитов.
4. На основе численных расчетов показано, что форма тромбоцитарного тромба, образующегося в потоке вязкой жидкости, зависит от значения числа Рейнольдса и размера поврежденного участка стенки сосуда. В цилиндрическом сосуде тромб утолщается больше с нижней по течению стороны активированного участка стенки сосуда.

**Основные положения, выносимые на защиту:**

1. Показано, что скорость распространения автоволны свертывания крови сильнее всего зависит от реакций активации тромбина, ингибирования тромбина антитромбином АТ-III и образования комплекса тромбина с  $\alpha_2$ -макроглобулином.
2. Получена неявная зависимость скорости автоволны свертывания от коэффициентов диффузии антитромбина АТ-III, тромбина, протромбина и тромбина, связанного с  $\alpha_2$ -макроглобулином.
3. Модифицирован численный метод расчета уравнений математической модели формирования тромбоцитарного тромба в сдвиговом потоке. На основе расчетов показано, что форма тромбоцитарного тромба, образующегося в потоке вязкой жидкости, зависит от значения числа Рейнольдса и размера поврежденного участка стенки сосуда.

## **Теоретическая и практическая ценность полученных результатов:**

1. Оценка влияния ферментативных реакций на скорость автоволны свертывания крови может быть использована для планирования экспериментов по исследованию плазменного гемостаза. Для изменения скорости автоволны в первую очередь следует изменять наиболее влиятельные реакции.
2. Результаты вычислительных экспериментов по математической модели формирования тромбоцитарного тромба могут быть использованы для предсказания экспериментальных результатов на качественном уровне.

### **Личный вклад автора**

В главе II постановка задачи выполнена совместно с научным руководителем, автором проведены расчеты системы уравнений, описывающих свертывание крови, модифицирован способ оценки скорости автоволны по численному решению, проанализированы результаты расчетов.

В главе III постановка задачи выполнена совместно с научным руководителем, автором приближенно вычислены компоненты матрицы сдвиговой диффузии тромбоцитов, модифицирован и программно реализован численный метод расчета уравнений модели переноса тромбоцитов с учетом сдвиговой диффузии, проведены расчеты и анализ полученных результатов.

### **Апробация**

Результаты работы были доложены на следующих конференциях и научных семинарах и получили одобрение специалистов:

- Научный семинар лаборатории физической биохимии системы крови ГНЦ МЗ РФ (Москва, 2010);

- Международная междисциплинарная научная конференция с элементами научной школы для молодёжи «синергетика в естественных науках» (Тверь, 2011);
- Международная конференция «Крымская осенняя математическая школа-симпозиум» (Севастополь, 2011);
- Научная конференция Московского физико-технического института, секция вычислений на высокопроизводительных вычислительных системах (Долгопрудный, 2012);
- Научный семинар факультета управления и прикладной математики МФТИ (Долгопрудный, 2013);
- 5-я конференция по математическим моделям и численным методам в биоматематике, Институт вычислительной математики РАН (Москва, 2013);
- Научный семинар кафедры биофизики физического факультета МГУ (Москва, 2013);
- Двадцать первая международная конференция «Математика. Компьютер. Образование.» (Дубна, 2014);
- British Council Researcher Links Workshop “Mathematical and Computational Modelling in Cardiovascular Problems” (Москва, 2014).

### **Публикации**

По теме диссертации опубликовано 12 работ, в том числе 5 статей в реферируемых научных журналах из списка изданий, рекомендованных ВАК РФ.

Статьи в рецензируемых журналах:

1. *Погорелова Е.А., Лобанов А.И.* Влияние ферментативных реакций на скорость автоволны свертывания крови // *Биофизика*, 2014. — Т. 59, № 1. — С. 140–149.



2. *Аунг Лин, Лобанов А.И., Погорелова Е.А.* Математические модели роста тромба на основе уравнений типа «адвекция–диффузия» и Фоккера–Планка // Компьютерные исследования и моделирование, 2014. — Т. 6, № 2. — С. 271–283.
3. *Погорелова Е.А., Лобанов А.И.* Математическая модель роста тромбоцитарного тромба со сдвиг-вызванной диффузией тромбоцитов // Вестник ТОГУ, 2014. — № 1 (32). — С. 45–54.
4. *Погорелова Е.А., Лобанов А.И.* Высокопроизводительные вычисления в моделировании крови // Компьютерные исследования и моделирование, 2012. — Т. 4, №4. — С. 917–941.
5. *Погорелова Е.А.* Математическая модель сдвиговых течений в вене при наличии облитерирующего тромба // Компьютерные исследования и моделирование, 2010. — Т. 2, № 2. — С. 169–182.

Публикации в трудах конференций:

6. *Погорелова Е.А.* Математическая модель тромбоэмболии. Постановка и исследование задачи в акустическом приближении // Труды 51-й научной конференции МФТИ "Современные проблемы фундаментальных и прикладных наук": Часть III. Аэрофизика и космические исследования, 2008. — Т. 2. — С. 64–66.
7. *Погорелова Е.А.* Моделирование колебаний флотирующего тромба вблизи венозной бифуркации // Труды 52-й научной конференции МФТИ "Современные проблемы фундаментальных и прикладных наук": Часть III. Аэрофизика и космические исследования, 2009. — Т. 2. — С. 126–129.
8. *Погорелова Е.А.* Высокопроизводительные вычисления в моделировании крови // Труды 55-й научной конференции МФТИ. Управление и прикладная математика, 2012. — Т. 2. — С. 87–89.

Публикации в сборниках тезисов конференций:

9. *Лобанов А.И., Погорелова Е.А.* Математическая модель тромбоземболии. Постановка и исследование задачи в акустическом приближении // Сб. тезисов докладов XXXII Дальневосточной школы-семинара им. академика Е.В. Золотова, 2008. — С. 214–215.
10. *Погорелова Е.А., Лобанов А.И.* Оценка скорости автоволны в модели свертывания крови // Материалы международной междисциплинарной научной конференции с элементами научной школы для молодежи «Седьмые Курдюмовские чтения: синергетика в естественных науках», 2011. — С. 255–256.
11. *Погорелова Е.А., Лобанов А.И.* Оценка влияния реакций активации и ингибирования факторов свертывания крови на скорость автоволны в модельной задаче // Крымская осенняя математическая школа. Двадцать вторая ежегодная международная конференция. Сборник тезисов, 2011. — С. 43.
12. *Погорелова Е.А., Лобанов А.И.* К расчету формирования тромбоцитарного тромба в сдвиговом потоке // XXI-я конференция серии «Математика. Компьютер. Образование.». Тезисы, 2014. — С. 157.

## ГЛАВА 1.       СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ

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 —  $3,9–5,5 \cdot 10^{12} \text{ л}^{-1}$  (у мужчин),  $3,7–4,9 \cdot 10^{12} \text{ л}^{-1}$  (у женщин). Около 1% составляют лейкоциты и тромбоциты —  $4–9 \cdot 10^9 \text{ л}^{-1}$  и  $2–4 \cdot 10^{11} \text{ л}^{-1}$  соответственно [7, 34]. 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 [56]. При таких условиях, при которых возможна агрегация, дебаевский радиус может увеличиться до 6–8 нм [121]. Концентрация, распределение эритроцитов и их коллективное поведение влияют на реологические свойства крови [23].

Эритроциты распределяются в потоке неоднородно, более плотно в ядре потока [48]. За счет столкновений частиц в потоке, по некоторым представлениям, эритроциты вытесняют тромбоциты к стенкам сосуда [99, 147]. Таким образом, пристеночный слой обогащается тромбоцитами, они оказываются ближе к возможным местам повреждений сосудов. Тромбоциты критически влияют на свертывание крови [147]. Тромбоциты выделяют активатор тромбина (тромбоцитарный фактор 2) [19], 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. Математические модели полимеризации фибрина рассмотрены в [43, 103, 138]. Для выяснения механизмов обогащения пристеночного слоя тромбоцитами и движения тромбоцитов поперек потока служат модели, учитывающие влияние эритроцитов на тромбоциты [45].

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 [76]. 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. В [41] приведен обзор математических моделей движения эритроцитов в потоке крови.

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 [129]. Однако в большинстве случаев взаимодействие жидкости и частиц описывается в мелких сосудах (капиллярах и венулах) [83, 132]. Форма сосуда и наличие в нем стенозов, аневризм, тромбов существенно влияют на локальный ток

крови [39] — особенно на пристеночное напряжение сдвига. Сильное изменение напряжения сдвига может запустить сложные биомеханические процессы, ведущие к нарушениям работы сердечно-сосудистой системы [23].

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 [25]. В этом случае для моделирования движения жидкости по сосуду необходимо решить вариационную задачу (например, [46]). Решение такой задачи представляет значительные трудности. Развитие вычислительной техники и доступность ресурсов делает возможным и, следовательно, 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 (среду можно считать сплошной, если число Кнудсена  $Kn < 10^{-3}$ ). Отсюда вытекает практическая неприменимость уравнений диффузионного типа. Концентрации частиц должны быть заменены плотностью вероятности, и должны быть применены 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 [23]; тромбоциты — только жестких. Поэтому в моделях с

индивидуальным описанием частиц отдельно рассматривается движение жестких [129, 143] и деформируемых форменных элементов [74, 136]. Благодаря упругости эритроцитов кровь сохраняет текучесть даже при гематокрите 98% , тогда как суспензия, в которой объемная концентрация жестких сфер превышает 50% , теряет текучесть [23].

### **1.1 Математические модели движения форменных элементов в потоке крови**

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 [119, 136, 151, 160, 161], метод решеточных уравнений Больцмана

[10, 61, 74, 82, 129, 143], метод конечных элементов на подвижных сетках [54, 104, 145], метод диссипативной динамики частиц [83–86, 89]. Также рассмотрено агентное моделирование свертывания крови [72].

Особенный интерес представляют модели, адекватно описывающие физические процессы в крови, — с большим количеством частиц: в [132] приведен расчет потока крови  $50 \text{ мкм}^2 \times 500 \text{ мкм}$  с 300 тысячами твердых частиц (последовательная реализация), в [83] — нескольких тысяч, а в [136] — 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.

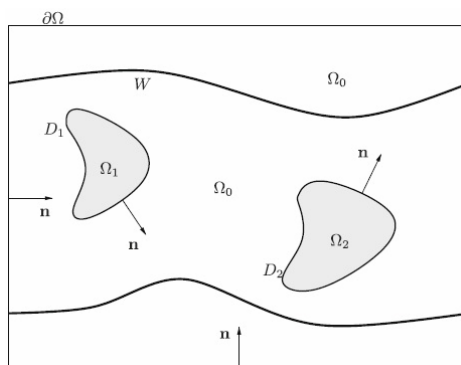
### 1.1.1 Метод граничных интегральных уравнений

Трудность моделирования суспензии частиц заключается в том, что область, занятая жидкостью, имеет сложную форму, постоянно изменяющуюся из-за смещения границ частиц. Метод граничных интегральных уравнений (BIEM, boundary integral equation method) [35] 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,  $\mu$  — 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 ( $\Omega_{1,2,\dots}$ ) занимают эритроциты, остальное ( $\Omega_0$ ) — плазма крови [160]**

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 [160].

В [136] 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 [136] движение жидкости описывается уравнением Стокса в безразмерной форме

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

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

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

В систему уравнений также входят условия на границе мембран эритроцитов

$$[[\mathbf{Tn}]] = \mathbf{f}, \quad (1.1)$$

$$[[\mathbf{v}]] = 0, \quad (1.2)$$

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 (1.1): равнодействующая сил сжатия и растяжения на мембране должна быть равна вязким силам, действующим со стороны жидкости. Условие (1.2) означает, что любая точка мембраны эритроцита движется с той же скоростью, что окружающая среда (условие прилипания). Изменение положения точки мембраны  $\gamma$  эритроцита описывается уравнением

$$\frac{d\mathbf{x}}{dt} = \mathbf{v}(\mathbf{x}). \quad (1.3)$$

В [136] 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, а  $\mathbf{v}_{background}(\mathbf{x})$  — заданное

аналитически поле скоростей сдвигового потока (например, течение Пуазейля). Выражение для вычисления  $\mathbf{v}_{local}(\mathbf{x})$ ,  $\mathbf{v}_{global}(\mathbf{x})$ ,  $\mathbf{v}_{background}(\mathbf{x})$  приведены в [136, 151]. Граница каждого эритроцита и силы, действующие на неё, описываются с помощью разложения по сферическим функциям.

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 [151] представлен обзор существующих алгоритмов коррекции сетки и описан новый алгоритм, используемый в [136, 151]. 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. При  $t \approx 60\Delta t$  без репараметризации форма мембраны эритроцита становится сильно искаженной и нарушается сходимость численного метода.

В [136] для описания механики мембран эритроцитов используется линеаризация неявной схемы с нелинейностью на нижнем слое (a multistep semi-implicit scheme) [94], подробно описанная в [151]. 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 [151] утверждают, что в большинстве работ для моделирования трехмерных потоков с помощью методов частиц использовались явные схемы решения уравнений вида (1.3), 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 [151], 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 так же 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 численное моделирование нескольких микролитров крови (в [151] — около 50 мкл). MoVo предназначен для моделирования течений

только с очень малым числом Рейнольдса, поэтому с его помощью нельзя моделировать течения в крупных артериях. 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) [102, 144]. 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 восьмеричного дерева и обмена 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 [55]. Первая версия FMM для решения задач гидродинамики представлена в 1994 году [140]. 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 [157] описана реализация оптимизированного FMM в программе, не зависящей от типа вычислительных ядер.

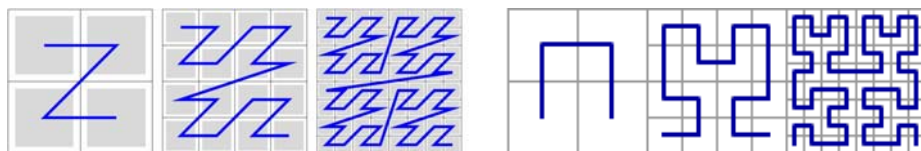
Для ускорения расчета взаимодействия частиц между собой использована технология Streaming SIMD Extensions (SSE) [140]. SSE разработана компанией Intel в 1997–99 годах, впервые представлена в процессоре Pentium III [49], и доступна ряду современных процессоров. Технология SSE позволяет ускорить операции 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 [18], традиционное для Фортрана.

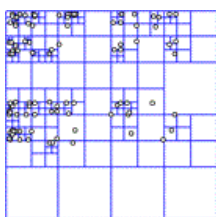
Программа реализована с использованием 256 CPU-GPU ядер на кластере Teragrid's Lincoln (253 место в рейтинге суперкомпьютеров top500 от ноября 2011 [149], в июне 2007 — 8 место) и на 200000 ядер AMD на системе Jaguar PF Окриджской национальной лаборатории (3 место в рейтинге суперкомпьютеров top500 от ноября 2011 [149]).

Эритроциты периодически перераспределяются заново по процессам MPI так, чтобы их распределение было близко к упорядоченному по Мортону [120], это сокращает обмены данными между процессами. Внутри каждого процесса эритроциты тоже упорядочены по Мортону (рис. 2). Одно из преимуществ кривой Мортона по сравнению с кривой Пеано [128] — в трехмерном случае координата  $z$  элементарно вычисляется по координатам  $x$  и  $y$  в двоичном представлении.



**Рис. 2. Упорядочение по Мортону (слева, [118]) и по Пеано (справа) плотных матриц 2x2, 4x4, 8x8**

Если данные упорядочены соответствующим образом, то одномерный массив удобно использовать как представление двоичного дерева, сбалансированного дерева (B-дерева, например, 4-дерева (рис. 3), восьмеричного дерева).



**Рис. 3. Представление точечных данных в виде 4-дерева**

Авторами [136] проведены расчеты движения до 200 млн. деформируемых эритроцитов, насчитывающие до 90 млрд. неизвестных в пространстве. В более ранних работах с той же физической точностью рассчитан поток порядка 1000–10000 эритроцитов: 1200 в [161] (с использованием граничных интегральных уравнений, последовательная реализация) и 14000 в [74] (метод решеточных уравнений Больцмана). При расчете задачи с наибольшим количеством неизвестных — 90 млрд. — на Jaguar достигнута производительность 0,7 Petaflops/s.

В [161] описана последовательная реализация метода граничных интегральных уравнений, расчет на CPU AMD XP 2000+ занимал 120 часов.

### **1.1.2 Метод решеточных уравнений Больцмана (LBM)**

Метод решеточных уравнений Больцмана (the lattice Boltzmann method, LBM) [71, 134] является относительно новым численным

методом расчета сложных течений и предлагает альтернативный подход в тех случаях, когда прямое решение уравнений Навье—Стокса нерационально [143]. 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 [66, 95]. В [66] представлен численный метод второго порядка точности для расчета двумерной модели потока степенной жидкости. В [95] 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 [10], 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 [142].

Обзор существенных результатов применения LBM в моделировании многофазных потоков и сложных течений жидкости, включая потоки суспензии частиц и деформируемых капсул, приведен

в [51]. В [110] 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 решетка с 16 направлениями скорости), D2Q36 метод LBM дает результаты, близкие к Монте Карло, при  $Kn < 1$ , а решеток D2Q9, D2Q12, D2Q21, D2Q25 — при  $Kn < 0,1$ .

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 [129] 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, например, формирование атеросклеротических бляшек.

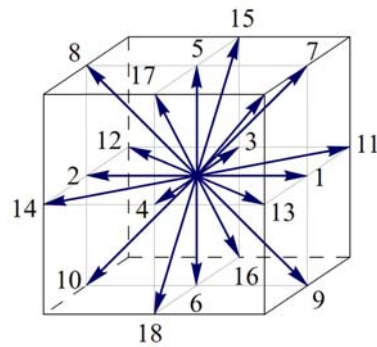
Для описания динамики эритроцитов с учетом деформаций требуется порядка  $10^2$ – $10^3$  степеней свободы на одну частицу [131]. В [129] эритроциты считаются недеформируемыми и моделируются твердыми эллиптическими телами, обладающими шестью степенями свободы, анизотропное взаимодействие с окружающей жидкостью описывается тензорными коэффициентами подвижности. Парные взаимодействия эритроцитов описываются потенциалом Гей—Берне (Gay—Berne) [96]

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

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 [96]. 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 [129] метод LBM применяется на трехмерной кубической решетке с 19 направлениями скорости (D3Q19, рис. 4) 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  $t$

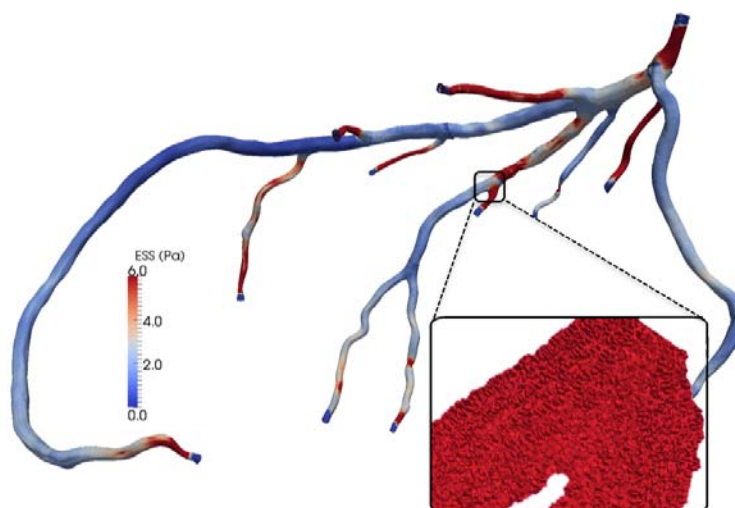
$$f_p(\mathbf{x} + \mathbf{c}_p \Delta t, t + \Delta t) = f_p(\mathbf{x}, t) - \omega \Delta t (f_p - f_p^{eq})(\mathbf{x}, t) + \Delta f_p(\mathbf{x}, t).$$



**Рис. 4. Решетка D3Q19**

Программная реализация модели потока крови в коронарных артериях осуществляется с помощью мультифизического кода MURPHY (MUlti PHYsics/multiscale) [59], 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 [60].

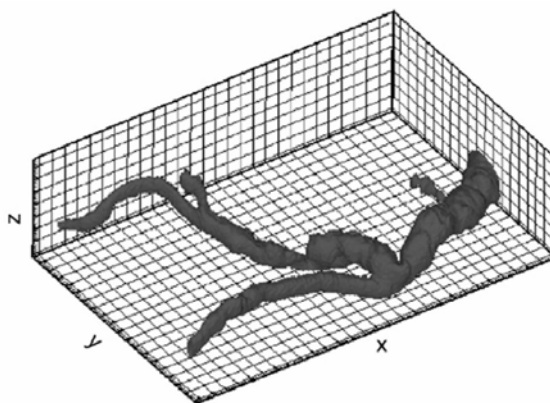
Расчетная область представляет собой преобразованное изображение реального сосуда, полученное с использованием сканера СТА [129]. Область имеет сложную форму (рис. 5), ее декомпозиция является сложной задачей. Есть несколько способов декомпозиции задачи для нерегулярной сетки [119]. Установлено [129], что при больших размерах сетки или большого количества разбиений области эффективное решение дает при критических значениях размера сетки или количества разбиений пакет PT-SCOTCH — параллельная версия пакета SCOTCH для разбиения сеток и графов на части [73]. При полном расчете области пакету PT-SCOTCH не хватает памяти, поэтому использован усеченный граф, который описывает перенос только в шести основных направлениях —  $(+x, -x, +y, -y, +z, -z)$ . Расчетная область была разбита на 294912 участков.



**Рис. 5. Расчетная область, полученная с помощью компьютерной томографической ангиограммы коронарных артерий человека. На врезке показан участок артерии с визуализированными эритроцитами [129]**

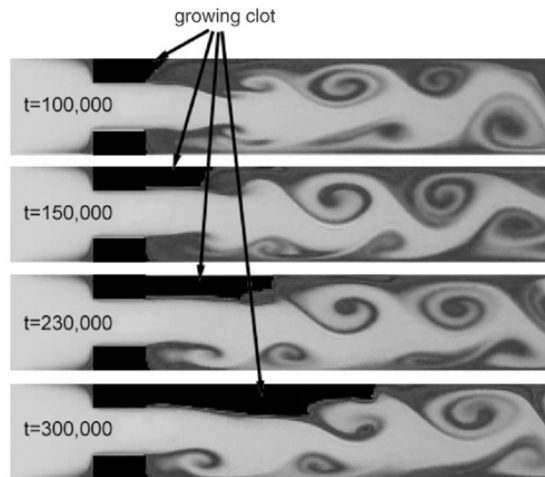
Каждая часть расчетной области разбивается на внутренние, внешние и граничные ячейки. Каждый процессор пересылает другим именно те частицы, которые перемещаются из него в соседний домен. Расчетная программа метода LBM использует 294912 вычислительных ядер Jülich Blue Gene/P (13 место в рейтинге суперкомпьютеров top500 от ноября 2011 [149]). Достигнута производительность 60 терафлоп с эффективностью более 60%. Расчеты также проводились на Blue Gene/P Аргонской национальной лаборатории (23 место в рейтинге суперкомпьютеров top500 от ноября 2011 [149]).

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. 6).



**Рис. 6. МРА брюшной аорты и подвздошной бифуркации. Узлы, находящиеся внутри сосудов составляют всего 5% от общего количества узлов сетки [61]**

В [61] приведены результаты расчета течения крови и образования тромбов в стенозированном сосуде (в двумерной постановке задачи  $Re = 550$ , в трехмерной —  $Re = 100$ ). Модель свертывания основывается на утверждении, что вся кровь в рассматриваемом участке сосуда может свернуться, если она достаточно долго находится внутри области. На рис. 7 показаны результаты расчетов роста тромба в двумерном стенозированном сосуде. Для реализации метода LBM использована трехмерная решетка с 19 направлениями скорости D3Q19. Все приведенные в [61] результаты были получены на векторном компьютере SX-6i с одним CPU, обладающим пиковой производительностью 8 GFLOP/s.



**Рис. 7. Рост тромба (выделен черным) в двумерном стенозированном сосуде в различные моменты времени  $t$ . «Возраст» крови обозначен оттенками серого, более темные области соответствуют крови, дольше находящейся внутри области [61]**

В [135] 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. В [143] приведены результаты расчетов суспензии эритроцитов и эритроцитов с одним лейкоцитом неадгезивным (не прилипающим), катящимся, сильно прилипающим, 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 [143] 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  $< \sim 200$  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 больше средней скорости течения крови.

В [10] представлена реализация метода LBM на суперкомпьютерном комплексе Ломоносов (18 место в рейтинге суперкомпьютеров top500 от ноября 2011 [149]), 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 [82] предложен способ моделирования течения в сосудах с упругими стенками методом LBM и заявлено, что этот метод пригоден для распараллеливания.

### **1.1.3 Метод конечных элементов на подвижных сетках**

В [145] 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 [15, 26]. МКЭ является одним из самых эффективных методов решения задач в области сложной формы.

В [54] 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

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

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

где  $\rho_f$  — плотность жидкости,  $\nu_f$  — кинематическая вязкость,  $\boldsymbol{\omega}_g = \partial \mathbf{x}_f / \partial t$  — скорость движения сетки,  $Y$  указывает, что производная берется в подвижной системе координат, а не в эйлеровых. Для генерации сетки использован пакет Cubit [125], для декомпозиции — пакет Parmetis [108].

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. Число неизвестных в программе — несколько миллионов. Расчеты проведены на суперкомпьютере IBM Blue Gene/L в государственном центре атмосферных исследований (Колорадо, США).

В [104] 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. 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 место в рейтинге суперкомпьютеров top500 от ноября 2011 [149]) и XE6 platforms (31 место в top500 от июня 2011 [148]), расположенных в Центре высокопроизводительных вычислений Королевского технологического института в Швеции.

#### **1.1.4 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 [105], но является более быстрым. Одно из его обобщений — метод жидких частиц [83],



отличающийся тем, что жидкие частицы могут вращаться в пространстве, а значение радиуса действия  $R_{\text{cut}}$  можно принять меньшим за счет реалистичного потенциала взаимодействия жидких частиц. В отличие от классических уравнений, описывающих 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 [83] 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 удовлетворяет законам Ньютона

$$\dot{\mathbf{v}}_i = \frac{1}{m_i} \sum_{j; r_{ij} < R_{\text{cut}}} \mathbf{\Omega}_{ij}(\mathbf{r}_i, \mathbf{v}_i, \boldsymbol{\omega}_i), \quad \dot{\mathbf{r}}_i = \mathbf{v}_i,$$

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

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

$$\mathbf{F}^C(\mathbf{r}_{ij}) = -V'(r_{ij}) \cdot \mathbf{e}_{ij}, \quad (1.4)$$

$$\mathbf{F}^T(\mathbf{r}_{ij}) = -\gamma m \mathbf{M}(\mathbf{r}_{ij}) \cdot \mathbf{v}_{ij}, \quad (1.5)$$

$$\mathbf{F}^R(\mathbf{r}_{ij}) = -\gamma m \mathbf{M}(\mathbf{r}_{ij}) \cdot \left( \frac{r_{ij}}{2} \times [\boldsymbol{\omega}_i + \boldsymbol{\omega}_j] \right), \quad (1.6)$$

$$\mathbf{F}^B(\mathbf{r}_{ij}) dt = \sigma m \left( \tilde{A}(r_{ij}) \overline{d\mathbf{W}_{ij}^S} + \tilde{B}(r_{ij}) \frac{1}{D} \text{tr}[d\mathbf{W}_{ij}] \mathbf{E} + \tilde{C}(r_{ij}) d\mathbf{W}_{ij}^A \right) \mathbf{e}_{ij}, \quad (1.7)$$

где  $\gamma$  — 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 (1.4–1.7) для  $\mathbf{F}^C$ ,  $\mathbf{F}^T$ ,  $\mathbf{F}^R$  и  $\mathbf{F}^B$  получены в [89]. 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

$$\begin{aligned} A(r) &= \frac{1}{2} [\tilde{A}^2(r) + \tilde{C}^2(r)], \\ B(r) &= \frac{1}{D} [\tilde{B}^2(r) - \tilde{A}^2(r)] + \frac{1}{2} [\tilde{A}^2(r) - \tilde{C}^2(r)]. \end{aligned} \quad (1.8)$$

В [83–86] выбраны функции

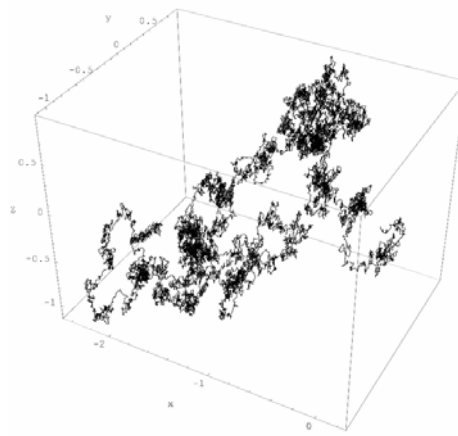
$$\begin{aligned} A(r) = B(r) &= \frac{15}{2\pi \cdot R_{\text{cut}}^3 n} \left( 1 - \frac{r}{R_{\text{cut}}} \right)^2, \quad \tilde{A}(r) = 0, \\ V'(r) &= -\Pi \cdot \frac{3}{\pi \cdot R_{\text{cut}}^3 n} \left( 1 - \frac{r}{R_{\text{cut}}} \right), \end{aligned} \quad (1.9)$$

где  $n$  — средняя плотность системы частиц, коэффициент масштабирования  $\Pi$  вычисляется из формулы парциального давления

$$P = \frac{n\Pi \langle r \rangle}{2D}. \quad \text{Выражения } \tilde{B}(r) \text{ и } \tilde{C}(r) \text{ однозначно определяются}$$

уравнениями (1.8, 1.9).

В [83] считается, что случайная составляющая движения частиц описывается винеровским процессом (математическая модель броуновского движения с непрерывным временем, рис. 8). 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. 8. Пример визуализации трехмерного винеровского процесса [153]**

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

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

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  $\sigma$  определяет полную амплитуду шума. В [89] 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

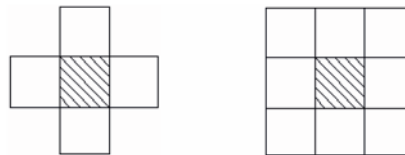
$$\mathbf{\Omega}_{ij} = \mathbf{F}^C(\mathbf{r}_{ij}) + \mathbf{F}^T(\mathbf{r}_{ij}, \mathbf{v}_{ij}) + \mathbf{F}^R(\mathbf{r}_{ij}, \bar{\mathbf{w}}_{ij}) + \mathbf{F}^B(\mathbf{r}_{ij}) \text{ при } |\mathbf{r}_{ij}| > R_{\text{cut}},$$

$$\mathbf{\Omega}_{ij} = 0 \text{ при } |\mathbf{r}_{ij}| \leq R_{\text{cut}}.$$

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  $\chi$  — коэффициент упругости, а  $a_{ij}$  принимает значения  $\{1, \sqrt{2}, \sqrt{3}\}$  в зависимости от расположения частицы в окрестности Мура (рис. 9). 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. 9. 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 [83] осуществляется декомпозиция расчетной области на  $P$  частей, которые распределяются между  $P$  процессорами, используется параллелизм по данным. Программа реализована на Fortran 95 с использованием коммуникационной среды MPI, подробности параллельной реализации приведены в [65]. Расчет проведен на 32 процессорах IBM SP Power3 (43 место в рейтинге суперкомпьютеров top500 от июня 2000) и SGI/Origin 3800 Суперкомпьютерного института Миннесоты. На 8 процессорах SGI/Origin 3800 расчет занимает 2 дня. В [84–86] 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.

В [62] приведены результаты моделирования взаимодействия эритроцитов и тромбоцитов в потоке в цилиндрическом канале с помощью трехмерной модели на основе метода диссипативной динамики частиц. Поверхности эритроцитов приближаются упругими сильно деформируемыми мембранами, а тромбоцитов — упругими мембранами сферической формы. Для расчетов поверхность упругой мембраны заменена многогранником с треугольными гранями, моделирующим реальную форму частиц. На поверхности введена сеть частиц, находящихся в вершинах многогранника и соединенных пружинами. Для описания упругих свойств модели считалось, что пружины описываются законом Гука. Поверхность мембраны каждого тромбоцита приближена многогранником с 80 гранями. Объем тромбоцита задан равным объему сферической мембраны в состоянии

равновесия, а эритроцита — 0,6 объема сферы. За счет этого тромбоциты имеют сферическую или близкую к ней эллипсоидальную форму, а эритроциты — двояковогнутую.

Расчетные данные [62] были получены для цилиндрических каналов радиуса  $R = 13,5, 22, 31$  мкм. Для того, чтобы длина сосуда не влияла на результат, ее достаточно выбрать равной  $2R$ . Объемная доля эритроцитов в потоке соответствует физиологическому значению. В зависимости от радиуса цилиндра рассмотрено от 80 до 300 эритроцитов. Концентрация тромбоцитов в канале больше, чем в крови в норме. В этом случае их перераспределение в потоке происходит быстрее и сокращается время вычислений, но это не влияет на их равновесное распределение в потоке.

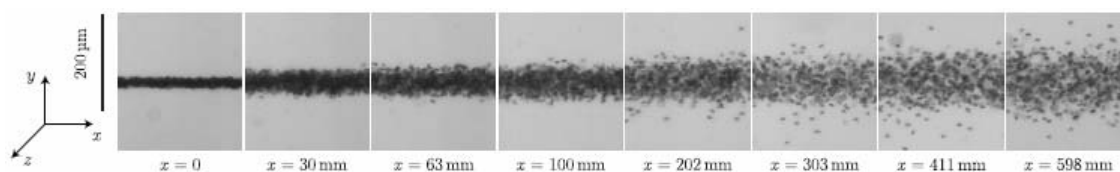
Для получения равновесных распределений эритроцитов и тромбоцитов в [62] требуется не менее 5–10 с физического времени при  $R = 13,5$  мкм и 30–50 с при  $R = 31$  мкм. Заметное увеличение концентрации тромбоцитов около стенки канала согласуется с экспериментальными данными [111].

## ***1.2 Математические модели переноса форменных элементов крови и сдвиговая диффузия***

В потоке крови происходит смещение тромбоцитов из ядра потока к стенкам сосуда [98, 99]. Это явление способствует адгезии тромбоцитов к местам повреждения стенки сосуда или к тромбоцитам, налипшим на стенку ранее. Обогащение пристеночного слоя тромбоцитами можно исследовать с помощью математических моделей переноса тромбоцитов перпендикулярно потоку крови. Существует несколько гипотез, объясняющих неравномерность распределения тромбоцитов в направлении, перпендикулярном потоку крови. Часть из них основана на том, что в различных точках

потока крови разная скорость сдвига. Несколько моделей переноса тромбоцитов описаны в [45]: модели направленного дрейфа или «реологического потенциала» [87, 88, 156], сдвиговой диффузии [11], доступного объема [77, 146]. В силу высокой концентрации форменных элементов в крови, их гидродинамические взаимодействия играют решающую роль.

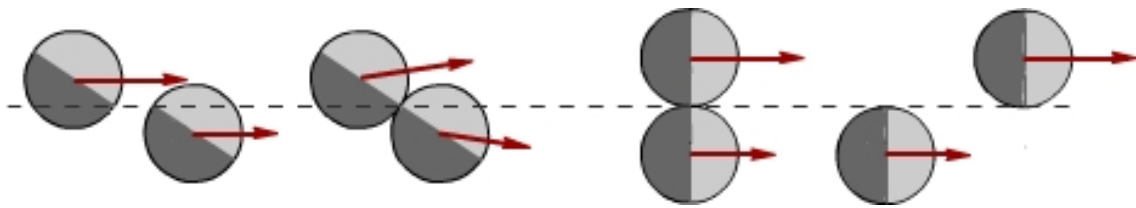
В отличие от броуновской диффузии и турбулентного перемешивания, вызванных, соответственно, тепловыми флуктуациями и инерциальными эффектами, сдвиговая диффузия (shear-induced diffusion) обусловлена гидродинамическими межчастичными взаимодействиями [67]. В [101] представлена экспериментальная оценка коэффициентов сдвиговой диффузии эритроцитов в направлениях, перпендикулярных скорости потока. Для этого на вход канала прямоугольного сечения, заполненного жидкостью, была подана тонкая струя суспензии эритроцитов, затем была измерена концентрация эритроцитов в зависимости от  $y$  на разном удалении от входа  $x$  (рис. 10). В [139] экспериментально измерен коэффициент сдвиговой диффузии пластинчатых частиц в плоском канале, на входе в который половину ширины занимает суспензия, а другую половину — жидкость без частиц. Полученные значения на два порядка превышают значения коэффициента для суспензии сферических частиц.



**Рис. 10. Сдвиговая диффузия эритроцитов [101]. На вход плоского канала подается струя суспензии эритроцитов**

В сдвиговом потоке частицы, движущиеся вдоль близких линий тока, сталкиваются, так как они имеют различные скорости (рис. 11).

Гидродинамические столкновения приводят к отклонению частиц от средних траекторий, в том числе в направлении, перпендикулярном скорости потока. Столкновение двух частиц необратимое (частицы не возвращаются на первоначальные траектории после столкновения), если поверхность частиц негладкая [130]. Значение коэффициента сдвиговой диффузии в направлении градиента скорости в 1,5–2 раза больше значения в направлении завихренности [50, 68].



**Рис. 11. Схема столкновения частиц, движущихся по близким линиям тока, в сдвиговом потоке**

При описании потока эритроцитов или тромбоцитов уравнениями типа «конвекция—диффузия» возникают трудности с определением коэффициента диффузии. В [45] описаны три экспериментальных способа измерения эффективного коэффициента диффузии: при помощи визуального наблюдения за тромбоцитами в микроскоп [98], анализа кривых размывания (метод Тейлора) [115, 150], анализа скорости адгезии тромбоцитов в проточной камере.

Для экспериментального определения коэффициентов сдвиговой диффузии с помощью визуального наблюдения необходимо отслеживать движение отдельных частиц в суспензии. В [68, 69] приведен обзор экспериментальных данных. Экспериментальное наблюдение частиц возможно не при всех значениях напряжения сдвига, поэтому актуально численное моделирование движения частиц [112].

В ранних работах, посвященных численному моделированию сдвиговой диффузии твердых частиц в суспензии, получено возрастание коэффициента сдвиговой диффузии в направлении,



перпендикулярном скорости потока, с увеличением объемной доли частиц. Более поздние работы [93, 117] показывают, что при больших объемных долях зависимость коэффициента диффузии в направлении, перпендикулярном скорости потока, стремится к насыщению. Численное определение коэффициентов сдвиговой диффузии методом частиц требует значительных вычислительных ресурсов. Поэтому, в большинстве работ (например, [93, 117]) для приближенного вычисления коэффициентов диффузии с помощью численного моделирования движения отдельных частиц методом динамики Стокса рассмотрено движение 27 частиц в жидкости [112]. В [112, 141] показано, что для определения коэффициентов сдвиговой диффузии с достаточной точностью методом наблюдения за движением отдельных частиц необходимо моделирование не менее 100 частиц в жидкости. В [141] описаны результаты моделирования движения 1000 частиц в жидкости методом ускоренной динамики Стокса.

Экспериментальные исследования показывают, что при объемной доли частиц до  $\sim 0,3$  значение коэффициента их сдвиговой диффузии примерно пропорционально их объемной доле. При объемных долях  $> 0,3$  оно резко увеличивается (для жестких частиц) или стремится к насыщению и даже уменьшается при приближении объемной доли к 1 (для деформируемых частиц) [162].

В [112] приведены результаты моделирования сдвиговой диффузии частиц в двумерном течении Куэтта между двумя жесткими пластинами, движущимися в противоположных направлениях (при значениях числа Рейнольдса  $Re < 1$ ). Движение частиц описывается с помощью ньютоновской динамики, а жидкости — с помощью дискретного уравнения Больцмана. Этот подход требует значительно меньше вычислительных ресурсов, чем методы динамики Стокса.

В предыдущих работах по моделированию роста тромбоцитарного тромба с учетом сдвиговой диффузии [11] вывод выражения для диффузионного потока частиц аналогичен предложенному в [114, 130], но в [11] использовано простое приближение матрицы диффузии. При этом пренебрегалось смещением частиц при столкновениях в направлении вдоль местной скорости потока. Матрица диффузии имела только один ненулевой элемент, что было учтено в разработанном численном методе решений уравнения переноса тромбоцитов. В отличие от [11] в данном исследовании матрица диффузии считается заполненной. В связи с этим возникает необходимость модернизации численного метода и модификации пакета программ для численного исследования формирования тромбоцитарных тромбов.

### **1.3 Математические модели плазменного звена гемостаза (образования фибриновых тромбов)**

#### **1.3.1 Модели на основе уравнений типа «реакция—диффузия»**

В 1980-х — 1990-х годах были разработаны математические модели, описывающие кинетику активации *in vitro* ключевых метаболитов системы свертывания крови [57, 80, 81, 109, 155]. М.А. Ханиным в [109] было положено начало регулярным исследованиям системы свертывания крови с помощью математического моделирования. Х.К. Хемкер с 1962 года исследует систему свертывания крови, описывая кинетику реакций с помощью систем обыкновенных дифференциальных уравнений.

В [1–3] анализируются пространственные аспекты динамики свертывания крови. До появления этой модели большинство

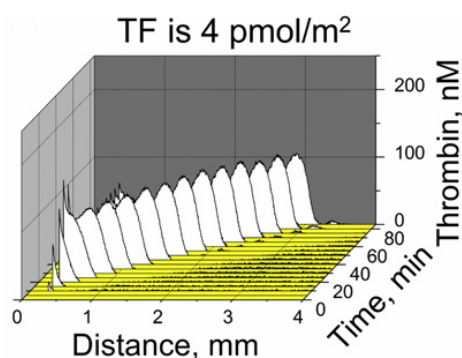
исследователей рассматривали только кинетику с полным перемешиванием. В работах этого направления описано пространственное распространение свертывания крови, поэтому помимо кинетики локального производства основных активаторов и ингибиторов свертывания, учтена их диффузия. Изучение соответствующих реакционно-диффузионных моделей позволило теоретически проанализировать условия и механизмы формирования *in vitro* фибриновых структур — тромбов — как в одномерных, так и в двумерных системах [21, 33].

С использованием гипотезы о существовании белка, обеспечивающего самоускоряющееся производство ингибитора, была построена феноменологическая модель пространственной динамики свертывания [3, 6]. В [4] показано, что такого белка нет, тем не менее на основе вышеупомянутых моделей были построены более подробные модели свертывания. Уравнения первой успешной феноменологической модели роста тромба и остановки его роста имеют вид

$$\begin{aligned} \frac{\partial u}{\partial t} &= \frac{K_1 u^2}{u + K_2} - K_3 u - K_4 uv + D_1 \Delta u, \\ \frac{\partial v}{\partial t} &= K_5 u \left( 1 - \frac{v}{K_6} \right) \left( 1 + \left( \frac{v}{K_7} \right)^2 \right) - K_8 v + D_2 \Delta v, \\ \frac{\partial F}{\partial t} &= K_9 u, \end{aligned} \tag{1.10}$$

где  $u$  — концентрация тромбина,  $v$  — гипотетического ингибитора,  $F$  — фибрина,  $K_1, \dots, K_9$  — кинетические константы,  $D_1, D_2$  — коэффициенты диффузии тромбина и ингибитора [6]. В уравнениях (1.10) учтено, что тромбин может ускорять свое производство, а также инактивироваться, связываясь с ингибитором. Ингибитор возникает под действием тромбина, и сам ускоряет свое производство. По

концентрации тромбина можно определить, где образуется сгусток крови. С помощью этих моделей показано, что кровь можно рассматривать как активную среду с обратными связями. Основная идея этой модели заключается в том, что одна автоволна может догнать другую автоволну: волна тромбина создает условия для возникновения волны ингибитора. Автоволны возникают в активных средах и за счет обратных связей сохраняют постоянными свои характеристики (скорость распространения, амплитуду, форму) [13]. На рис. 12 показана автоволна тромбина, распространяющаяся при свертывании крови.



**Рис. 12. Распространение волны тромбина при свертывании крови в эксперименте. В начальный момент времени на левый край участка нанесен тканевый фактор [79]**

В [1] экспериментально подтвержден ряд предсказаний, сделанных на основе изучения простейших феноменологических математических моделей, например, образование слоистых тромбов.

В [159] опубликована трехкомпонентная модель свертывания, описывающая динамику тромбина, протеина С (ингибитора свертывания) и фактора XI. На основе этой модели была исследована пространственная динамика роста тромба.

Учитывая, что в системе свертывания крови присутствуют обратные связи, можно прийти к выводу, что свертывание должно распространяться на сколь угодно большие расстояния, но это

противоречит опыту и здравому смыслу. Поэтому для понимания механизмов пространственного распространения свертывания применяют некоторые гипотезы. Предположение о том, что свертывание останавливается только гидродинамическим потоком [8], противоречит экспериментальным данным [1]. Даже в отсутствие конвективных потоков тромб вырастает до конечных размеров. Остановка свертывания происходит под действием совокупности факторов.

Тромбин существует в двух формах: прокоагулянтная форма тромбина ускоряет его производство, а антикоагулянтная замедляет [58]. Переключение тромбина между этими двумя состояниями было учтено в модели [159], усовершенствованная модель правильно описывает пространственное распространение свертывания и его остановку. В настоящее время система свертывания исследована достаточно подробно для описания количественными моделями.

В кровеносных сосудах рост тромбов происходит при непосредственном взаимодействии с потоком крови. Поэтому появляются модели взаимодействия свертывания крови с потоком крови, в которых к описанию системы свертывания крови применяются методы теории пограничного слоя.

В [8] анализируется влияние конвективного переноса на распределение по пространству факторов системы свертывания, непосредственно влияющих на рост тромба.

Одним из наиболее распространенных заболеваний артерий является атеросклероз. Получены данные, что свертывание крови в области стеноза активируется вследствие изменения характеристик течения в области стеноза. Часто тромбы формируются около искривлений, слияний и бифуркаций артерий и вен. Для моделирования течения крови в стенозированной артерии нельзя

пренебрегать неньютоновскими эффектами (зависимостью эффективной вязкости от напряжения сдвига) [92].

При изучении течения крови внутри сосудов с тромбами возникла необходимость учитывать в математической модели кинетику реакций тромбообразования, а не только гидродинамические свойства крови. Дело в том, что скорость тромбообразования не только влияет на структуру внешнего течения, но и сама определяется условиями обтекания тромба кровью и концентрацией в ней факторов свертывания.

В [20, 47] описана пороговая активация системы свертывания, происходящая вследствие поступления первичных активаторов в кровотоки из окружающих тканей, или же в результате внутренних автокаталитических процессов непосредственно в крови.

В [4, 159] описана математическая модель системы свертывания крови — трехкомпонентная система дифференциальных уравнений типа реакция–диффузия. В отличие от (1.10) модель, исследуемая в [5], включает фактор XIa, ускоряющий производство тромбина. Одномерная версия этой модели свертывания плазмы крови имеет следующий вид:

$$\frac{\partial u_1}{\partial t} = D_1 \frac{\partial^2 u_1}{\partial x^2} + K_1 u_1 u_2 (1 - u_1) \frac{1 + K_1 u_1}{1 + K_3 u_3} - u_1,$$

$$\frac{\partial u_2}{\partial t} = D_2 \frac{\partial^2 u_2}{\partial x^2} + u_1 - K_4 u_2,$$

$$\frac{\partial u_3}{\partial t} = D_3 \frac{\partial^2 u_3}{\partial x^2} + K_5 u_1^2 - K_6 u_3,$$

где  $u_1$  — концентрация активатора (тромбина),  $u_2$  — концентрация ускорителя производства активатора (активированный фактор XIa),  $u_3$  — концентрация ингибитора (активированного протеина C),  $D_1, D_2,$

$D_3$ , — соответствующие коэффициенты диффузии,  $K_1, \dots, K_6$  — кинетические константы [5].

В [52] представлена и исследована модель формирования и растворения тромбов, состоящая из 25 уравнений реакции—диффузии, описывающих реакции всех факторов и кофакторов свертывания. Модель учитывает не только биохимию реакций, но и реологию крови.

В [127] исследованы свойства решений точечной модели свертывания крови. Пространственно-распределенная модификация этой модели приведена в [79], экспериментально исследовано распространение автоволны тромбина в процессе свертывания крови. В настоящее время свойства решений пространственно-распределенной модели не изучены достаточно полно. В главе 2 на основе пространственно-распределенной модели исследуется влияние отдельных ферментативных реакций на скорость автоволны свертывания.

Все вышеприведенные системы уравнений, описывающие систему свертывания крови, не имеют аналитического решения, поэтому для их расчета применяют численные методы.

### **1.3.2 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 г. Н. Винер и А. Розенблют разработали первую клеточно-автоматную модель возбудимой среды [152] — неравновесной системы с распределенными источниками энергии. Также такая среда называется активной. К активным средам можно

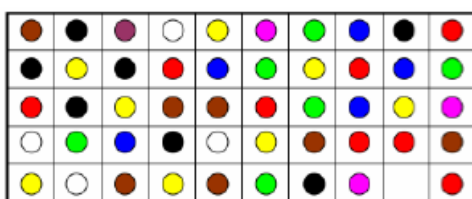
отнести кровь [5]. Аналогом начального возбуждения служит повреждение сосуда, а автоволны — «волна свертывания» [5].

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 [31]. 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. 9).

В [72] представлена агентная модель свертывания крови, рассчитываемая на GPU с помощью CUDA [78]. Агентная модель использует двумерную систему частиц, в которой частицы свободно перемещаются и взаимодействуют на дискретной пространственной сетке (рис. 13). 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. Моделирование продолжается до образования тромба.



**Рис. 13. Агентная модель свертывания крови. Разные типы агентов на сетке обозначены различными цветами [72]**

Авторы [72] 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 [137, 154]. 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.

#### **1.4 Заключение к главе 1**

В главе 1 рассмотрены основные подходы к моделированию движения суспензии частиц — эритроцитов и тромбоцитов в крови. Методы, применяемые для описания эритроцитов, применимы и для тромбоцитов с учетом их отличия в размерах, форме и упругих свойств оболочки. Приведенные подходы к моделированию крови сочетают описание сплошной среды и какие-либо методы частиц.

Частицы используются либо для детального описания эволюции отдельных форменных элементов в потоке, либо в качестве вычислительного приема для упрощения решения уравнений вязкой несжимаемой жидкости.

Для описания переноса форменных элементов крови с помощью уравнений диффузионного типа необходимо ввести матрицу диффузии. Приведен обзор работ по экспериментальному и численному определению коэффициентов матрицы сдвиговой диффузии частиц в потоке.

Рассмотрены модели плазменного звена гемостаза. Первые модели включали небольшое количество уравнений основных ферментативных реакций. Современные модели оперируют уравнениями для всех факторов свертывания крови. Системы, описывающие свертывание, при определенных значениях параметров и начальных условий могут иметь автоволновое решение. Для исследования влияния ферментативных реакций на свертывание крови можно использовать методы исследования систем с автоволновым решением.

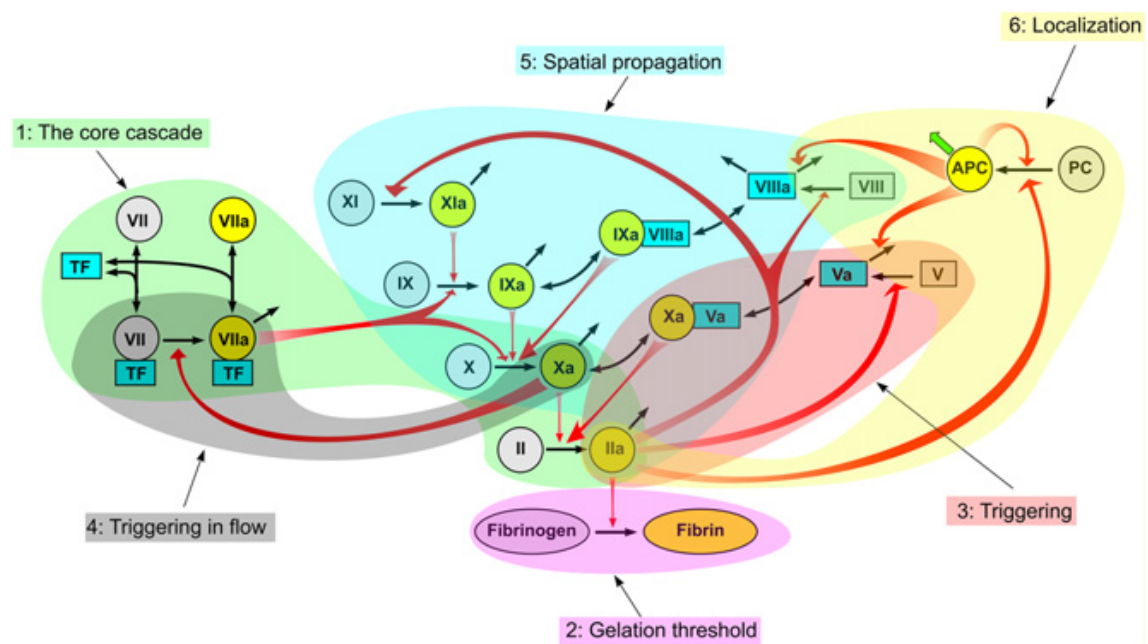
## **ГЛАВА 2. ИССЛЕДОВАНИЕ ВЛИЯНИЯ ФЕРМЕНТАТИВНЫХ РЕАКЦИЙ НА СКОРОСТЬ АВТОВОЛНЫ СВЕРТЫВАНИЯ КРОВИ**

Для разработки методов лечения нарушений свертывания крови, создания новых лекарственных препаратов и планирования экспериментов необходимо выяснить, какие реакции больше всего влияют на пространственные аспекты свертывания крови.

Система свертывания крови является частью системы гемостаза и выполняет в организме защитную функцию — при повреждении сосуда переводит кровь из жидкого состояния в гелеобразное. Выделяют тромбоцитарное звено гемостаза, обеспечивающее слипание тромбоцитов между собой и со стенкой сосуда, и плазменное, которое осуществляется с помощью каскада ферментативных реакций белков плазмы крови (рис. 14). Эти белки называют факторами свертывания и обозначают римскими цифрами от I до XIII. Все факторы существуют в виде неактивных предшественников. Для обозначения активной формы фактора к римским цифрам добавляют букву «а», например — тромбин (IIa) — активированная форма протромбина (II).

Большинство математических моделей описывают свертывание крови системой уравнений типа «реакция—диффузия» [5, 53, 64, 159]. Особым видом решения системы такого типа являются автоволны (самоподдерживающиеся волны в активных средах) — волны переключения, бегущие импульсы и т.п. [13]. Кровь является активной средой, процессы свертывания крови носят автоволновой характер [79, 158]. Способы измерения (косвенного) концентрации тромбина описаны в [79, 122]. Экспериментально измеренное

значение скорости распространения автоволны свертывания (скорости роста тромба) приведено в [79, 123]. Возможны качественно разные решения системы уравнений, описывающей свертывание крови, отвечающие разным откликам системы свертывания на внешние воздействия [5]. Решение, при котором из начального участка активации распространяется бегущий импульс, достигается, например, локальным повышением концентрации тромбина на небольшом участке [5].



**Рис. 14. Схема каскада ферментативных реакций факторов свертывания крови [127]**

Решение системы, описывающей свертывание крови, зависит от большого числа параметров — коэффициентов диффузии веществ и кинетических констант. Значения многих параметров в настоящее время не известны с достаточной точностью. Необходимо определить, к каким константам наиболее чувствительна система, так как небольшие изменения значений параметров могут приводить к сильному изменению решения, в том числе качественному.

В [126, 127] приведены исследования чувствительности системы уравнений, описывающей свертывание крови. В [127]

рассмотрена точечная модель. В [126] представлен обзор данных о чувствительности системы свертывания, полученных с помощью нескольких математических моделей.

Для анализа чувствительности пространственно-распределенной системы уравнений модели свертывания к изменению отдельных констант применение методов, основанных на использовании уравнений в вариациях, и методов анализа чувствительности систем ОДУ осложнено тем, что в этом случае они требуют значительных вычислительных ресурсов. В данной работе скорость автоволны свертывания численно оценена по пространственному распределению компонент способом, основанным на использовании интегральных законов сохранения, аналогично [14]. На основе оценки скорости автоволны выделены ферментативные реакции, которые существенно влияют на пространственные аспекты свертывания крови [40].

## ***2.1 Постановка задачи***

Рассмотрим систему уравнений, описывающую свертывание крови, с такими начальными условиями, при которых ее решение — автоволновое. Необходим способ определения скорости фронта автоволны по численному решению — например, по профилю концентрации тромбина. Можно определить координату фронта автоволны с помощью численного дифференцирования, но задача численного дифференцирования некорректна, и ее решение вычисляется со значительной погрешностью. Следовательно, необходимо выбрать способ оценки скорости автоволны по численным данным, не использующий численное дифференцирование. В работе модифицирован способ, аналогичный

[14]. Он также позволяет оценить влияние отдельных факторов свертывания на скорость автоволны.

В экспериментальных исследованиях в системе *in vitro* автоволна свертывания распространяется в тонком плоском слое плазмы крови в специальной прямоугольной кювете, на одну из стенок которой нанесен активатор [12, 124]. Следовательно, целесообразно представить задачу в одномерной постановке. Численная оценка скорости автоволны использует модель свертывания крови из 25 уравнений типа «реакция—диффузия» [127]

$$\frac{\partial \mathbf{u}}{\partial t} = \text{diag}\{D_1, D_2, \dots, D_{25}\} \frac{\partial^2 \mathbf{u}}{\partial x^2} + \mathbf{f}(\mathbf{u}),$$

где компонентами  $u_j$ ,  $j = 1, 2, \dots, 25$  вектора  $\mathbf{u}$  являются концентрации факторов свертывания крови и их комплексов,  $\mathbf{u} = (x_3^V, y_{7-3}^V, x_{7-3}^V, y_7, x_7, y_9, x_9, y_{10}, x_{10}, y_2, x_2, x_{2-M}, x_1, y_1, y_8, x_8, y_5, x_5, y_{11}, x_{11}, i_1, i_2, i_3, i_5, i_4)^T$ , компонентами диагональной матрицы  $\text{diag}\{D_1, D_2, \dots, D_{25}\}$  являются коэффициенты диффузии этих веществ  $0, 0, 0, D_{VII}, D_{VIIa}, D_{IX}, D_{IXa}, D_X, D_{Xa}, D_{II}, D_{IIa}, D_{IIa-M}, D_{Fn}, D_{Fg}, D_{VIII}, D_{VIIIa}, D_V, D_{Va}, D_{XI}, D_{XIa}, D_{ATIII}, D_{TFPI}, D_{Xa-TFPI}, D_{PC}, D_{PCa}$ , не зависящие от координаты и времени. Полностью система уравнений приведена ниже. Переменными модели служат:  $x_j$  — концентрация  $j$ -го активного фактора свертывания,  $y_j$  — предшественника  $j$ -го фактора свертывания. Например,  $x_2$  — концентрация фактора Па,  $y_2$  — концентрация фактора II. Тканевый фактор (TF или III) существует только в активной форме и обозначен  $x_3$ . Он связан с клетками эндотелия, поэтому не диффундирует. Также переменными модели являются:  $i_j$  — концентрация  $j$ -го ингибитора ( $i_1$  — антитромбина III (АТ-III),  $i_2$  — ингибитора пути тканевого фактора (TFPI),  $i_3$  — фактора Ха, связанного с TFPI,  $i_5$  — протеина С (PC),  $i_4$  — активированного протеина С (PCa)),  $x_{l-j}$  — концентрация комплекса  $l$ -го и  $j$ -го факторов,  $x_j^F$  — концентрация свободного  $j$ -го фактора (не

связанного с другими факторами или с фосфолипидной мембраной),  $x_j^{BF}$  — концентрация свободного  $j$ -го фактора на мембране (не состоящего в комплексе с другим фактором на этой же мембране),  $x_j^S$  — поверхностные плотности тканевого фактора (обозначается III или TF), факторов VII, VIIa и их комплексов на активной границе ( $x = 0$ ),  $x_j^V$  — объемные концентрации этих комплексов.

Некоторые концентрации являются суммой концентраций равновесных форм ферментов:  $x_2 = x_2^F + x_2^{Fg} + x_2^{Fn} + x_2^S$  — суммарная концентрация тромбина: свободного, связанного с фибриногеном, с фибрином и с флюорогенным субстратом, соответственно;  $x_{2-M} = x_{2-M}^F + x_{2-M}^S$  — суммарная концентрация тромбина, связанного с  $\alpha_2$ -макроглобулином, а также одновременно и с  $\alpha_2$ -макроглобулином, и с флюорогенным субстратом;  $x_{10} = x_{10}^F + x_{10-5}^B + x_{10}^S + x_{10-5}^{S B}$  — суммарная концентрация фактора Ха: свободного, связанного в фосфолипид-зависимый протромбиназный комплекс, связанного с субстратом и одновременно связанного в протромбиназу и с субстратом, соответственно. Начальные значения концентраций приведены в [127].

Использованы следующие обозначения:  $k_j$  — кинетические константы или константы прямой  $j$ -ой реакции,  $k_{-j}$  — константы обратной  $j$ -ой реакции,  $K_j$  — константы Михаэлиса  $j$ -ой реакции,  $n_j$  — число сайтов связывания с мембраной  $j$ -го фактора,  $h_j$  — константы скорости  $j$ -ой реакции ингибирования,  $p$  — концентрация фосфолипида,  $S$  — концентрация флюорогенного субстрата. Коэффициенты диффузии веществ обозначены  $D$  с индексом, соответствующим названию вещества. Характерные значения констант в физиологически обоснованном диапазоне также приведены в [127].

## Система уравнений

Пространственно-временная динамика распределения концентраций факторов свертывания крови описывается следующей системой уравнений.

Инициация свертывания:

**Тканевый фактор  $TF^V$  ( $\Pi^V$ ):**

$$\frac{\partial x_3^V}{dt} = -\left(k_1 \cdot x_7 \cdot x_3^V - k_{-1} \cdot x_{7-3}^{VF}\right) - \left(k_1 \cdot y_7 \cdot x_3^V - k_{-1} \cdot y_{7-3}^V\right),$$

**Комплекс VII– $TF^V$ :**

$$\frac{\partial y_{7-3}^V}{dt} = \left(k_1 \cdot y_7 \cdot x_3^V - k_{-1} \cdot y_{7-3}^V\right) - \left(k_2 \cdot x_2^F + k_3 \cdot x_{10}^F\right) \cdot y_{7-3}^V,$$

**Комплекс VIIa– $TF^V$ :**

$$\begin{aligned} \frac{\partial x_{7-3}^V}{dt} = & \left(k_1 \cdot x_7 \cdot x_3^V - k_{-1} \cdot x_{7-3}^{VF}\right) + \left(k_2 \cdot x_2^F + k_3 \cdot x_{10}^F\right) \cdot y_{7-3}^V - \\ & - h_1 \cdot x_{7-3}^{VF} \cdot i_3 - h_2 \cdot x_{10-7-3}^V \cdot i_2, \end{aligned}$$

$$\text{VII: } \frac{\partial y_7}{\partial t} = D_{VII} \cdot \frac{\partial^2 y_7}{\partial x^2} - \left(k_1 \cdot y_7 \cdot x_3^V - k_{-1} \cdot y_{7-3}^V\right) - k_2 \cdot y_7 \cdot x_2^F,$$

$$\text{VIIa: } \frac{\partial x_7}{\partial t} = D_{VIIa} \cdot \frac{\partial^2 x_7}{\partial x^2} - \left(k_1 \cdot x_7 \cdot x_3^V - k_{-1} \cdot x_{7-3}^{VF}\right) + k_2 \cdot y_7 \cdot x_2^F,$$

Основной каскад реакций:

$$\text{IX: } \frac{\partial y_9}{\partial t} = D_{IX} \cdot \frac{\partial^2 y_9}{\partial x^2} - R_{IX}, \text{ где } R_{IX} = \frac{k_4}{K_4} \cdot y_9 \cdot x_{7-3}^{VF} + \frac{k_5 \cdot y_9 \cdot x_{11}}{K_5 + y_9},$$

$$\text{IXa: } \frac{\partial x_9}{\partial t} = D_{IXa} \cdot \frac{\partial^2 x_9}{\partial x^2} \left(x_9 - x_9^{BF}\right) + R_{IX} - h_3 \cdot i_1 \cdot x_9,$$

$$\text{X: } \frac{\partial y_{10}}{\partial t} = D_X \cdot \frac{\partial^2 y_{10}}{\partial x^2} \left(y_{10} - y_{10}^B\right) - R_X,$$

$$\text{где } R_X = \frac{k_6}{K_6} \cdot y_{10} \cdot x_{7-3}^{VF} + \frac{k_7 \cdot x_9^{BF} \cdot y_{10}^B}{p \cdot K_7} + \frac{k_8 \cdot x_9^{BF} \cdot x_8^{BF} \cdot y_{10}^B}{p^2 \cdot K_9 \cdot K_8},$$



$$\begin{aligned} \text{Ха: } \frac{\partial x_{10}}{\partial t} &= D_{xa} \cdot \frac{\partial^2}{\partial x^2} \left( x_{10}^F \cdot \left( 1 + \frac{S}{K_{S,10}} \right) \right) + R_x - (k_{11} \cdot x_{10}^F \cdot i_2 - k_{-11} \cdot i_3) - \\ &\quad - (h_4 \cdot i_1 + h_5 \cdot i_6 + h_6 \cdot i_7 + h_7 \cdot i_{10}) \cdot x_{10}^F - h_8 \cdot i_1 \cdot x_{10-5}^B, \\ \text{И: } \frac{\partial y_2}{\partial t} &= D_{II} \cdot \frac{\partial^2}{\partial x^2} (y_2 - y_2^B) - R_{II}, \end{aligned} \quad (2.1)$$

$$\text{где } R_{II} = k_{12} \cdot \frac{x_{10}^F \cdot p}{\left( 1 + \frac{p}{K_p} \right)^2} \cdot y_2 + k_{13} \cdot \frac{x_{10-5}^B}{p \cdot \left( 1 + \frac{S}{K_{S,10}} \right)} \cdot y_2^B,$$

$$\begin{aligned} \text{Па: } \frac{\partial x_2}{\partial t} &= D_{IIa} \cdot \frac{\partial^2}{\partial x^2} (x_2^F + x_2^S) + D_{Fg} \cdot \frac{\partial^2}{\partial x^2} x_2^{Fg} + D_{Fn} \cdot \frac{\partial^2}{\partial x^2} x_2^{Fn} + \\ &\quad + R_{II} - (h_9 \cdot i_1 + h_{11} \cdot i_7 + h_{12} \cdot i_{10} + h_{13} \cdot i_9) \cdot x_2^F - h_{10} \cdot i_6 \cdot (x_2^F + x_2^S), \end{aligned} \quad (2.2)$$

**Тромбин, связанный с  $\alpha_2$ -макроглобулином (Па- $\alpha_2$ М):**

$$\frac{\partial x_{2-M}}{\partial t} = D_{IIa-M} \cdot \frac{\partial^2 x_{2-M}}{\partial x^2} + R_{IIa-M}, \text{ где } R_{IIa-M} = h_{10} \cdot i_6 \cdot (x_2^F + x_2^S), \quad (2.3)$$

$$\text{Фибрин: } \frac{\partial x_1}{\partial t} = D_{Fn} \cdot \frac{\partial^2 x_1}{\partial x^2} + R_{Fn}, \text{ где } R_{Fn} = \frac{k_{14}}{K_{14}} \cdot y_1 \cdot x_2^F, \quad (2.4)$$

$$\text{Фибриноген: } \frac{\partial y_1}{\partial t} = D_{Fg} \cdot \frac{\partial^2 y_1}{\partial x^2} - R_{Fn}, \quad (2.5)$$

Основные петли положительных обратных связей:

$$\text{VIII: } \frac{\partial y_8}{\partial t} = D_{VIII} \cdot \frac{\partial^2 y_8}{\partial x^2} - R_{VIII}, \text{ где } R_{VIII} = \frac{k_{15} \cdot y_8 \cdot x_2^F}{K_{15} + x_2^F},$$

$$\text{VIIIa: } \frac{\partial x_8}{\partial t} = D_{VIIIa} \cdot \frac{\partial^2}{\partial x^2} (x_8 - x_8^{BF}) + R_{VIII} - h_{14} \cdot x_8,$$

$$\text{V: } \frac{\partial y_5}{\partial t} = D_V \cdot \frac{\partial^2 y_5}{\partial x^2} - R_V, \text{ где } R_V = \frac{k_{16} \cdot y_5 \cdot x_2^F}{K_{16} + x_2^F},$$

$$\text{Va: } \frac{\partial x_5}{\partial t} = D_{Va} \cdot \frac{\partial^2}{\partial x^2} (x_5 - x_5^B) + R_V - h_{15} \cdot i_4 \cdot x_5^{BF},$$

$$\mathbf{XI:} \quad \frac{\partial y_{11}}{\partial t} = D_{XI} \cdot \frac{\partial^2 y_{11}}{\partial x^2} - R_{XI}, \text{ где } R_{XI} = k_{17} \cdot y_{11} \cdot x_2^F \cdot \frac{p}{1 + \frac{p}{K_p}},$$

**XIa:**

$$\frac{\partial x_{11}}{\partial t} = D_{XIa} \cdot \frac{\partial^2 x_{11}}{\partial x^2} + R_{XI} - (h_{16} \cdot i_1 + h_{17} \cdot i_8 + h_{18} \cdot i_7 + h_{19} \cdot i_{10} + h_{20} \cdot i_{11}) \cdot x_{11},$$

Основные реакции ингибирования:

**Антитромбин III (АТ-III):**

$$\frac{\partial i_1}{\partial t} = D_{ATIII} \cdot \frac{\partial^2 i_1}{\partial x^2} - (h_3 \cdot x_9 + h_4 \cdot x_{10}^F + h_8 \cdot x_{10-5}^B + h_9 \cdot x_2^F + h_{16} \cdot x_{11}) \cdot i_1, \quad (2.6)$$

**Ингибитор пути тканевого фактора TFPI:**

$$\frac{\partial i_2}{\partial t} = D_{TFPI} \cdot \frac{\partial^2 i_2}{\partial x^2} - (k_{11} \cdot x_{10}^F \cdot i_2 - k_{-11} \cdot i_3) - h_2 \cdot x_{10-7-3}^V \cdot i_2,$$

**Комплекс Ха–TFPI:**

$$\frac{\partial i_3}{\partial t} = D_{Xa-TFPI} \cdot \frac{\partial^2 i_3}{\partial x^2} + (k_{11} \cdot x_{10}^F \cdot i_2 - k_{-11} \cdot i_3) - h_1 \cdot x_{7-3}^{VF} \cdot i_3,$$

$$\mathbf{Протеин C (PC):} \quad \frac{\partial i_5}{\partial t} = D_{PC} \cdot \frac{\partial^2 i_5}{\partial x^2} - R_{PC}, \text{ где } R_{PC} = k_{18} \cdot i_5 \cdot x_2^F,$$

**Активированный протеин C (PCa):**

$$\frac{\partial i_4}{\partial t} = D_{PCa} \cdot \frac{\partial^2 i_4}{\partial x^2} + R_{PC} - (h_{21} \cdot i_6 + h_{22} \cdot i_8 + h_{23} \cdot i_7 + h_{24} \cdot i_{10}) \cdot i_4.$$

Обозначения концентраций свободных, связанных, входящих в комплексы факторов в рассматриваемой системе ( $x_{7-3}^{SF}$ ,  $x_{7-3}^{VF}$ ,  $x_{10-7-3}^S$ ,  $x_{10-7-3}^V$ ,  $x_9^{BF}$ ,  $x_8^{BF}$ ,  $x_{10-5}^B$ ,  $x_{10}^F$ ,  $x_{10}^S$ ,  $x_{10-5}^S$ ,  $y_{10}^B$ ,  $x_2^F$ ,  $x_2^S$ ,  $x_2^{Fg}$ ,  $x_2^{Fn}$ ,  $y_2^B$ ,  $x_5^B$ ,  $x_5^{BF}$ ) приведены в [127]. В [127] исследована точечная система, а в данной статье — пространственно-распределенная и,

аналогично модели [79], учитывающая диффузию несвязанных факторов и образование комплекса тромбина с  $\alpha_2$ -макроглобулином.

### Граничные условия

Нелинейная система уравнений большой размерности достаточно сложна для численного решения. Граничные условия для большинства веществ — условия непротекания; в рассматриваемом случае диагональной матрицы диффузии  $\text{diag}\{D_1, D_2, \dots, D_{25}\}$  они принимают вид  $\frac{\partial u_j}{\partial x} = 0$ . Для некоторых веществ в качестве граничных условий использовались решения системы ОДУ, связывающие потоки вещества и поверхностные реакции.

### Начальные условия

В начальный момент времени концентрации факторов IXa, Ха, Па- $\alpha_2$ М, VIIa, Va, XIa, TF, VII-TF, VIIa-TF, Ха-TFPI, PCa и фибрина равны нулю, а факторов VII, VIIa, IX, X, VIII, V, XI, AT-III, TFPI, PC и фибриногена — заданы константами [127]. Следовательно, суммарная концентрация фибрина и фибриногена  $x_1 + y_1 = \text{const}$ . Так как в данной работе рассмотрена только фаза пространственного роста сгустка, активация свертывания происходит с помощью локального повышения концентрации тромбина в начальный момент времени

$$x_2|_{t=0} = (1 - \theta(x - 3 \cdot 10^{-4}, 10^{-4})) \cdot T_{\text{exp}_0} \cdot \left(1 + \frac{y_1|_{t=0}}{K_{14}} + \frac{S}{K_{S,2}}\right) \cdot \frac{1}{1 + \frac{S}{K_{S,2}}},$$

заданного в виде сглаженной ступенчатой функции

$$\theta(x - x_0, \delta x) = \begin{cases} 0, & x < -\delta, \\ \frac{1}{2} + \frac{x}{2\delta x} + \frac{1}{2\pi} \sin \frac{\pi x}{\delta x}, & -\delta x \leq x \leq \delta x, \\ 1, & x > \delta x, \end{cases}$$

где  $x_0$  — смещение по оси  $x$ ,  $\delta x$  — ширина скачка,  $T_{\text{exp}_0} = 2 \cdot 10^{-4}$  моль/м<sup>3</sup>. Начальные концентрации протромбина и тромбина связаны выражением

$$y_2|_{t=0} = 0,0014 \text{ моль/м}^3 - x_2|_{t=0}.$$

Если начальное повышение концентрации тромбина меньше порогового значения, то волна тромбина затухает со временем [5, 32].

## **2.2 Способ оценки скорости автоволны**

Будем рассматривать систему уравнений только с такими начальными условиями, при которых ее решение — автоволновое. В частности, решение уравнения для концентрации тромбина — бегущий импульс. Автоволна — самоподдерживающаяся волна в активной нелинейной среде, сохраняющая свои характеристики постоянными за счет обратных связей [13]. Характеристики автоволны (скорость распространения, амплитуда и форма) в установившемся режиме зависят только от локальных свойств среды и обычно не зависят от начальных условий. В рассматриваемом случае это не так. Зависимость решения модели типа «реакция—диффузия» от начальных условий исследована, например, в [9] (случай неограниченной области) и в [32] (случай ограниченной области).

Для каждого компонента системы уравнений модели свертывания крови с приведенными выше начальными и граничными условиями решение представляет собой либо волну переключения, либо бегущий импульс. Волна переключения — волна, которая распространяется в пространстве и переключает среду из одного пространственно однородного устойчивого состояния в другое. Будем рассматривать волны переключения, распространяющиеся с постоянной скоростью, хотя возможно распространение волны,

например, с пульсациями скорости. Обычно динамические системы анализируют в фазовом пространстве  $\mathbf{u}$ ,  $\mathbf{u}'$ ,  $u_j \geq 0$  [13]. Волне переключения в фазовом пространстве соответствует сепаратриса, идущая из одной стационарной точки в другую (седло). Бегущий импульс — пространственно локализованное повышение концентрации в достаточно узкой области, распространяющееся в пространстве без изменения своей формы; значение концентрации на  $+\infty$  равно значению на  $-\infty$ . Бегущему импульсу в фазовом пространстве соответствует сепаратриса, идущая из седла в то же седло.

Введем в рассмотрение  $v$  — скорость движения фронта автоволны, которая является собственным значением нелинейной системы. Задача определения  $v$  сводится к поиску собственного числа, удовлетворяющего тем или иным условиям. Перейдем к координатам бегущей волны. Для этого сделаем замену переменных  $\xi = x - vt$  [13].

Для исследования свойств автоволны в краевой задаче на конечном отрезке возможен приближенный переход к рассмотрению краевой задачи в неограниченной области. Так как в рассматриваемой задаче автоволна распространяется с постоянной скоростью, то в переменных бегущей волны устанавливается стационарное решение, и

$$\lim_{|\xi| \rightarrow \infty} \frac{\partial u_j}{\partial \xi} = 0.$$

Если размер расчетной области в краевой задаче на конечном отрезке много больше характерной ширины бегущего импульса или характерной ширины волны переключения, то вдали от фронта волны решение незначительно отличается от константы. Возмущения, вносимые граничными условиями в краевой задаче на конечном отрезке, будут малы. Следовательно, можно перейти к рассмотрению задачи в неограниченной области и перенести граничные условия, заданные на концах отрезка, на бесконечность.

Тогда начальные условия, приведенные в параграфе 2.1, можно продолжить за пределы отрезка, а граничные условия принимают вид

$$\lim_{|\xi| \rightarrow \infty} \frac{\partial u_j}{\partial \xi} = 0.$$

В краевой задаче на отрезке  $[0, A]$  за время  $t > t^*$  устанавливается автоволновое решение  $u$ . Обозначим через  $\tilde{u}$  автоволновое решение краевой задачи в неограниченной области. Можно считать, что справедливо неравенство

$$\int_0^A (u - \tilde{u})^2 dx < \varepsilon^2,$$

где  $\varepsilon$  — мало, и формально перейти от исследования краевой задачи на конечном отрезке к исследованию задачи в неограниченной области.

Умножим  $j$ -е уравнение системы на  $u'_{j\xi}$  ( $j = 1, 2, \dots, 25$ ) и проинтегрируем по координате  $\xi$ . Затем сложим все 25 уравнений и получим уравнение

$$-v \sum_{j=1}^{25} \int_{-\infty}^{+\infty} u'_{j\xi} u'_{j\xi} d\xi = \sum_{j=1}^{25} \int_{-\infty}^{+\infty} D_j u''_{j\xi\xi} u'_{j\xi} d\xi + \sum_{j=1}^{25} \int_{-\infty}^{+\infty} f_j(u_1, u_2, \dots, u_{25}) u'_{j\xi} d\xi.$$

Учтем, что решение каждого из уравнений системы является либо бегущим импульсом, либо волной переключения ( $u'_{j\xi}|_{+\infty} = u'_{j\xi}|_{-\infty}$ ),

и, следовательно,  $\int_{-\infty}^{+\infty} D_j u''_{j\xi\xi} u'_{j\xi} d\xi = D_j \frac{(u'_{j\xi})^2}{2} \Big|_{-\infty}^{+\infty} = 0$ . Выразим из

полученного равенства скорость автоволны

$$v = - \frac{\sum_{j=1}^{25} \int_{-\infty}^{+\infty} f_j u'_{j\xi} d\xi}{\sum_{j=1}^{25} \int_{-\infty}^{+\infty} (u'_{j\xi})^2 d\xi}. \quad (2.7)$$

Выражение (2.7) применимо для оценки скорости только при  $t > t^*$  — после установления автоволнового режима. Значения

интегралов вида  $\int_{-\infty}^{+\infty} (u'_{j\xi})^2 d\xi$  положительны. Следовательно, значения интегралов вида  $\int_{-\infty}^{+\infty} f_l u'_{l\xi} d\xi$  одного знака. Упорядочим интегралы по убыванию абсолютного значения. Выберем интегралы вида  $\int_{-\infty}^{+\infty} f_l u'_{l\xi} d\xi$ , имеющие наибольшие абсолютные значения, и интегралы вида  $\int_{-\infty}^{+\infty} (u'_{j\xi})^2 d\xi$ , также имеющие максимальные значения. Соответствующие интегралы из первого набора, обладающие максимальными значениями, отвечают за те реакции, которые оказывают наибольшее влияние на скорость распространения автоволны.

### 2.3 Результаты расчетов

Система уравнений модели свертывания крови в размерном виде решалась численно в пакете Comsol версии 3.5 [75]. Длина отрезка интегрирования — 4,5 мм.

Расчеты показывают, что автоволновой режим устанавливается при  $t = 2800$  с и нарушается при  $t = 4400$  с из-за влияния граничных условий. Следовательно, значение скорости автоволны можно вычислить по профилям концентраций в любой момент времени от 2800 с до 4400 с. По значениям концентраций факторов свертывания в моменты времени 2800 с, 4320 с, 4400 с вычислены значения интегралов вида  $\int_{-\infty}^{+\infty} f_l u'_{l\xi} d\xi$  и  $\int_{-\infty}^{+\infty} (u'_{j\xi})^2 d\xi$ , и скорости автоволны (2.7). Далее приведены их средние значения. Четыре значения интегралов вида  $\int_{-\infty}^{+\infty} f_l u'_{l\xi} d\xi$ , имеющих наибольшие абсолютные значения, приведены в табл. 1, а значения шести интегралов вида  $\int_{-\infty}^{+\infty} (u'_{j\xi})^2 d\xi$  —

в табл. 2. Значения интегралов, абсолютные величины которых меньше погрешности вычисления, в таблицах не приводятся.

**Таблица 1. Значения интегралов вида  $\int_{-\infty}^{+\infty} f_l u'_{l\xi} d\xi$ , упорядоченные по убыванию абсолютных величин**

Интеграл	Значение интеграла, моль <sup>2</sup> /(м <sup>6</sup> ·с)
$I_{k14} = \frac{k_{14}}{K_{14}} \left( \int_{-\infty}^{+\infty} y_1 \cdot x_2^F (x_{1\xi}' - y_{1\xi}') d\xi \right)$	$(-3,669 \pm 0,003) \cdot 10^{-7}$
$I_{k13} = \frac{k_{13}}{p \cdot \left( 1 + \frac{S}{K_{S,10}} \right)} \int_{-\infty}^{+\infty} x_{10-5}^B y_2^B (x_{2\xi}' - y_{2\xi}') d\xi$	$(-6,47 \pm 0,08) \cdot 10^{-10}$
$I_{h9} = h_9 \int_{-\infty}^{+\infty} x_2^F \cdot i_1 (x_{2\xi}' - i_{1\xi}') d\xi$	$(-1,32 \pm 0,03) \cdot 10^{-10}$
$I_{h10} = h_{10} \cdot i_6 \left( \int_{-\infty}^{+\infty} x_2^S x_{2\xi}' d\xi + \int_{-\infty}^{+\infty} (x_2^F + x_2^S) x_{2-M\xi}' d\xi \right)$	$(-3,55 \pm 0,08) \cdot 10^{-11}$

**Таблица 2. Значения интегралов вида  $\int_{-\infty}^{+\infty} (u'_{j\xi})^2 d\xi$ , упорядоченные по убыванию**

Интеграл	Значение интеграла, моль <sup>2</sup> /м <sup>7</sup>
$L_{x1} = \int_{-\infty}^{+\infty} (x_{1\xi}')^2 d\xi$	$(2,107 \pm 0,004) \cdot 10^{-1}$
$L_{y1} = \int_{-\infty}^{+\infty} (y_{1\xi}')^2 d\xi$	$(2,107 \pm 0,004) \cdot 10^{-1}$
$L_{y2} = \int_{-\infty}^{+\infty} (y_{2\xi}')^2 d\xi$	$(6,8 \pm 0,2) \cdot 10^{-4}$
$L_{i1} = \int_{-\infty}^{+\infty} (i_{1\xi}')^2 d\xi$	$(1,55 \pm 0,06) \cdot 10^{-4}$
$L_{x2} = \int_{-\infty}^{+\infty} (x_{2\xi}')^2 d\xi$	$(8,18 \pm 0,06) \cdot 10^{-5}$
$L_{x2M} = \int_{-\infty}^{+\infty} (x_{2M\xi}')^2 d\xi$	$(4,8 \pm 0,3) \cdot 10^{-5}$



Найдем приближенное значение суммы интегралов вида  $\int_{-\infty}^{+\infty} f_i u'_{i\xi} d\xi$ , приведенных в табл. 1,

$$\sum_{i=1}^n \int_{-\infty}^{+\infty} f_i u'_{i\xi} d\xi \approx (-3,678 \pm 0,004) \cdot 10^{-7} \text{ моль}^2 / (\text{м}^6 \cdot \text{с})$$

и приближенное значение суммы интегралов вида  $\int_{-\infty}^{+\infty} (u'_{j\xi})^2 d\xi$  (табл. 2)

$$\sum_{j=1}^n \int_{-\infty}^{+\infty} (u'_{j\xi})^2 d\xi \approx (4,224 \pm 0,009) \cdot 10^{-1} \text{ моль}^2 / \text{м}^7.$$

Тогда значение скорости автоволны свертывания крови равно

$$v \approx (8,71 \pm 0,01) \cdot 10^{-7} \text{ м/с} = (52,23 \pm 0,07) \text{ мкм/мин}. \quad (2.8)$$

Покажем, что концентрации фибрина  $x_1$  и фибриногена  $y_1$  не влияют на скорость распространения автоволны, несмотря на то, что интегралы  $I_{k14}$ ,  $L_{x1}$ ,  $L_{y1}$  имеют наибольшие значения.

Складывая (2.4) и (2.5), получим выражение для изменения суммарной концентрации фибрина  $x_1$  и фибриногена  $y_1$

$$\frac{\partial(x_1 + y_1)}{\partial t} = D_{Fn} \frac{\partial^2(x_1 + y_1)}{\partial x^2}, \text{ где } D_{Fn} = D_{Fg}. \quad (2.9)$$

Это линейное одномерное уравнение теплопроводности. Оно имеет точное решение, зависящее только от  $x_1$  и  $y_1$ . В свою очередь,  $x_1$  и  $y_1$  входят только в (2.4) и (2.5). Значит, систему можно исследовать без учета (2.4, 2.5), а концентрации фибрина и фибриногена не влияют на скорость автоволны свертывания. Ввиду того, что значения интегралов от этих величин, входящих в оценку скорости волны, велико, их разумно исследовать для точного определения значения скорости.

Вычислим значение  $v$  без учета  $I_{k14}$ ,  $L_{x1}$ ,  $L_{y1}$  (без учета влияния фибрина и фибриногена)

$$v_{\text{без учета I и Ia}} = (8,4 \pm 0,1) \cdot 10^{-7} \text{ м/с} = (50,4 \pm 0,8) \text{ мкм/мин}.$$

Реакции, в уравнениях которых присутствуют подынтегральные функции из табл. 1 и 2 (кроме  $I_{k14}$ ,  $L_{x1}$ ,  $L_{y1}$ ), оказывают наибольшее влияние на скорость автоволны свертывания. В рассматриваемой модели это реакции активации тромбина ( $I_{k13}$ ), ингибирования тромбина антитромбином АТ-III ( $I_{h9}$ ) и образования комплекса тромбина с  $\alpha_2$ -макроглобулином ( $I_{h10}$ ).

### 2.3.1 Зависимость скорости автоволны от коэффициентов диффузии

Получим неявную зависимость скорости автоволны от коэффициентов диффузии факторов свертывания. Скорость автоволны  $v$  можно выразить, используя любой набор уравнений системы. Вычислим скорость автоволны с использованием только (2.1–2.3, 2.6), тогда аналог выражения (2.7) принимает вид

$$v = -\frac{1}{\int_{-\infty}^{+\infty} (y_{2\xi}')^2 d\xi + \int_{-\infty}^{+\infty} (i_{1\xi}')^2 d\xi + \int_{-\infty}^{+\infty} (x_{2\xi}')^2 d\xi + \int_{-\infty}^{+\infty} (x_{2M\xi}')^2 d\xi} \times$$

$$\times \left[ \frac{k_{13}}{p \cdot (1 + S/K_{S,10})} \int_{-\infty}^{+\infty} x_{10-5}^B y_2^B (x_{2\xi}' - y_{2\xi}') d\xi + h_9 \int_{-\infty}^{+\infty} x_2^F \cdot i_1 (x_{2\xi}' - i_{1\xi}') d\xi + \right.$$

$$\left. + h_{10} \cdot i_6 \left( \int_{-\infty}^{+\infty} x_2^S x_{2\xi}' d\xi + \int_{-\infty}^{+\infty} (x_2^F + x_2^S) x_{2-M\xi}' d\xi \right) \right]. \quad (2.10)$$

С применением выражений для  $I_{k13}$ ,  $I_{h9}$ ,  $I_{h10}$ ,  $L_{y2}$ ,  $L_{i1}$ ,  $L_{x2}$ ,  $L_{x2M}$ , приведенных в таблицах 1 и 2, запишем (2.10) в виде

$$v = -\frac{I_{k13} + I_{h9} + I_{h10}}{L_{y2} + L_{i1} + L_{x2} + L_{x2M}}. \quad (2.11)$$

Преобразуем знаменатель (2.11). Интеграл  $L_{y2}$  получен интегрированием левой части (2.1). Перейдем в (2.1) к переменной бегущей волны  $\xi = x - vt$ , умножим (2.1) на  $y_2$  и проинтегрируем по  $\xi$ , получим уравнение

$$\begin{aligned}
-v \int_{-\infty}^{+\infty} y_{2,\xi}' y_2 d\xi &= \int_{-\infty}^{+\infty} D_{II} y_{2,\xi\xi}'' y_2 d\xi - \int_{-\infty}^{+\infty} D_{II} y_{2,\xi\xi}^{B''} y_2 d\xi - \\
&- \int_{-\infty}^{+\infty} k_{12} \frac{x_{10}^F p}{\left(1 + \frac{p}{K_p}\right)} y_2 y_2 d\xi - \int_{-\infty}^{+\infty} k_{13} \frac{x_{10-5}^B}{p \left(1 + \frac{S}{K_{S,10}}\right)} y_2^B y_2 d\xi. \quad (2.12)
\end{aligned}$$

Заметим, что из граничных условий ( $y_{2,\xi}'|_{+\infty} = y_{2,\xi}'|_{-\infty} = 0$ ) следует

$y_{2,\xi}' y_2|_{-\infty}^{+\infty} = 0$ . Тогда справедливо соотношение

$$\begin{aligned}
\int_{-\infty}^{+\infty} D_{II} y_{2,\xi\xi}'' y_2 d\xi &= D_{II} \left\{ y_{2,\xi}' y_2|_{-\infty}^{+\infty} - \int_{-\infty}^{+\infty} y_{2,\xi}' y_{2,\xi}' d\xi \right\} = \\
&= -D_{II} \int_{-\infty}^{+\infty} y_{2,\xi}' y_{2,\xi}' d\xi = -D_{II} L_{y_2}. \quad (2.13)
\end{aligned}$$

Учитывая (2.13) и  $-v \int_{-\infty}^{+\infty} y_{2,\xi}' y_2 d\xi = -v \frac{y_2^2}{2} \Big|_{-\infty}^{+\infty}$ , выразим из (2.13)

значение  $L_{y_2}$

$$\begin{aligned}
L_{y_2}(v, D_{II}) &= \frac{1}{D_{II}} \left( v \frac{y_2^2}{2} \Big|_{-\infty}^{+\infty} - k_{12} \int_{-\infty}^{+\infty} \frac{x_{10}^F p}{\left(1 + p/K_p\right)} y_2 y_2 d\xi - \right. \\
&\quad \left. - k_{13} \int_{-\infty}^{+\infty} \frac{x_{10-5}^B}{p \left(1 + S/K_{S,10}\right)} y_2^B y_2 d\xi \right) + \int_{-\infty}^{+\infty} y_{2,\xi}^{B'} y_{2,\xi}' d\xi. \quad (2.14)
\end{aligned}$$

Аналогично получим  $L_{i1}$  как следствие (2.6)

$$\begin{aligned}
L_{i1}(v, D_{ATIII}) &= \frac{1}{D_{ATIII}} \left( v \frac{i_1^2}{2} \Big|_{-\infty}^{+\infty} - \right. \\
&\quad \left. - \int_{-\infty}^{+\infty} \left( h_3 \cdot x_9 + h_4 \cdot x_{10}^F + h_8 \cdot x_{10-5}^B + h_9 \cdot x_2^F + h_{16} \cdot x_{11} \right) \cdot i_1^2 d\xi \right), \quad (2.15)
\end{aligned}$$

а  $L_{x_{2M}}$  — как следствие (2.3)

$$L_{x_{2M}}(v, D_{IIa-M}) =$$

$$= \frac{1}{D_{IIa-M}} \left( v \frac{x_2^2}{2} \Big|_{-\infty}^{+\infty} + \int_{-\infty}^{+\infty} h_{10} \cdot i_6 \cdot (x_2^F + x_2^S) x_{2-M} d\xi \right). \quad (2.16)$$

Учитывая, что  $x_2^F = \frac{x_2}{1 + (x_1 + y_1)/K_{14} + S/K_{S,2}}$ ,  $x_2^S = x_2^F \frac{S}{K_{S,2}}$ ,

$$x_2^{Fg} = x_2^F \frac{y_1}{K_{14}}, \quad x_2^{Fn} = x_2^F \frac{x_1}{K_{14}}, \quad \text{и, для рассматриваемой постановки}$$

задачи,  $D_{Fn} = D_{Fg}$ ,  $x_1 + y_1 = \text{const}$  (значит, и  $D_{Fg}x_1 + D_{Fn}y_1 = \text{const}$ ), тем же способом из (2.2) получим

$$L_{x_2}(v, D_{IIa}) = \frac{1 + (x_1 + y_1)/K_{14} + S/K_{S,2}}{D_{IIa} (1 + S/K_{S,2}) + (D_{Fg}x_1 + D_{Fn}y_1)/K_{14}} \times \left( v \frac{x_2^2}{2} \Big|_{-\infty}^{+\infty} + \int_{-\infty}^{+\infty} (R_{II} - (h_9 \cdot i_1 + h_{11} \cdot i_7 + h_{12} \cdot i_{10} + h_{13} \cdot i_9) \cdot x_2^F - h_{10} \cdot i_6 \cdot (x_2^F + x_2^S)) x_2 d\xi \right). \quad (2.17)$$

Значение  $L_{x_2}$  не зависит от коэффициентов диффузии фибрина и фибриногена, так как значение  $D_{Fg}x_1 + D_{Fn}y_1 = \text{const}$  определяется только начальным распределением концентраций фибрина и фибриногена. Если в начальный момент времени  $x_1 + y_1 \neq \text{const}$ , то  $x_1 + y_1$  определяется решением уравнения теплопроводности (2.9) и суммарную концентрацию  $x_1 + y_1$  нельзя вынести из-под знака интеграла, поэтому  $L_{x_2}$  будет зависеть от начальных условий для  $x_1$  и  $y_1$ . Таким образом, в общем случае скорость автоволны зависит от начальных условий для фибрина и фибриногена.

Неявная зависимость скорости автоволны свертывания от коэффициентов диффузии  $D_{II}$ ,  $D_{ATIII}$ ,  $D_{IIa}$ ,  $D_{IIa-M}$  и начального распределения фибрина и фибриногена имеет вид

$$v(D_{II}, D_{ATIII}, D_{IIa}, D_{IIa-M}) = - \frac{I_{k13} + I_{h9} + I_{h10}}{L_{y_2}(v, D_{II}) + L_{i1}(v, D_{ATIII}) + L_{x_2}(v, D_{IIa}) + L_{x_{2M}}(v, D_{IIa-M})}, \quad (2.18)$$

где  $L_{y2}, L_{i1}, L_{x2}, L_{x2M}$  вычисляются по формулам (2.14–2.15) и являются линейными функциями  $v$ . Следовательно, (2.18) — квадратное уравнение для определения  $v$ . Интеграл  $I_{k13}$  зависит от концентрации фактора Ха, связанного в фосфолипид-зависимый комплекс,

$$x_{10-5}^B = \frac{x_{10} \cdot x_5^B}{K_{23} \cdot \left(1 + \frac{i_{12}}{K_{24}} + \frac{x_{10}}{K_{23}}\right) + x_5^B} \cdot \frac{1}{1 + \frac{P}{K_p}} \cdot \frac{1}{1 + \frac{S}{K_{S,10}}}, \text{ где } x_5^B = \frac{x_5 \cdot P \cdot n_{27}}{K_{27} + x_5}, \text{ а}$$

также от концентрации протромбина, связанного в фосфолипид-зависимый комплекс,

$$y_2^B = \frac{y_2 \cdot n_{25}}{K_{26} \cdot \left(1 + \frac{y_{10}}{K_{25}} + \frac{y_2}{K_{26}}\right)} \cdot \frac{P}{1 + \frac{P}{K_p}}, \text{ от}$$

пространственного распределения концентраций тромбина  $x_2$  и протромбина  $y_2$  в режиме установившейся автоволны. Интеграл  $I_{h9}$  зависит от концентраций свободной формы тромбина

$$x_2^F = \frac{x_2}{1 + \frac{x_1 + y_1}{K_{14}} + \frac{S}{K_{S,2}}} \text{ и АТ-III } i_1, \text{ и от формы импульсов тромбина } x_2 \text{ и}$$

АТ-III  $i_1$ . Интеграл  $I_{h10}$  зависит от концентраций тромбина, связанного с флюорогенным субстратом,  $x_2^S = x_2^F \cdot \frac{S}{K_{S,2}}$  и свободного тромбина  $x_2^F$ , формы импульсов суммарной концентрации тромбина  $x_2$  и концентрации тромбина, связанного с  $\alpha_2$ -макроглобулином,  $x_{2-M}$ .

Найдем значение скорости из (2.18) при известных значениях коэффициентов диффузии. Уравнение (2.18) имеет два корня. По численным данным один из корней получен отрицательным, и он не может являться решением, так как скорость не может быть отрицательной. Положительный корень равен

$$v = (7,773 \pm 0,004) \cdot 10^{-7} \text{ м/с} = (46,64 \pm 0,03) \text{ мкм/мин.}$$

Таким образом, получена неявная зависимость скорости автоволны свертывания от коэффициентов диффузии протромбина,

антитромбина АТ-III, тромбина, и тромбина, связанного с  $\alpha_2$ -макроглобулином, а также от начального распределения концентраций фибрина и фибриногена.

### 2.3.2 Оценка скорости автоволны тромбина по расчету в Comsol

Оценим скорость автоволны свертывания по пространственному распределению тромбина в режиме установившейся автоволны. На рис. 15 приведена зависимость концентрации тромбина от координаты в два момента времени. Полученное значение  $v \approx 8,72 \cdot 10^{-7} \text{ м/с} \approx 52,32 \text{ мкм/мин}$  соответствует численной оценке (2.8) и экспериментальным данным  $v = (43 \pm 10) \text{ мкм/мин}$  [123].

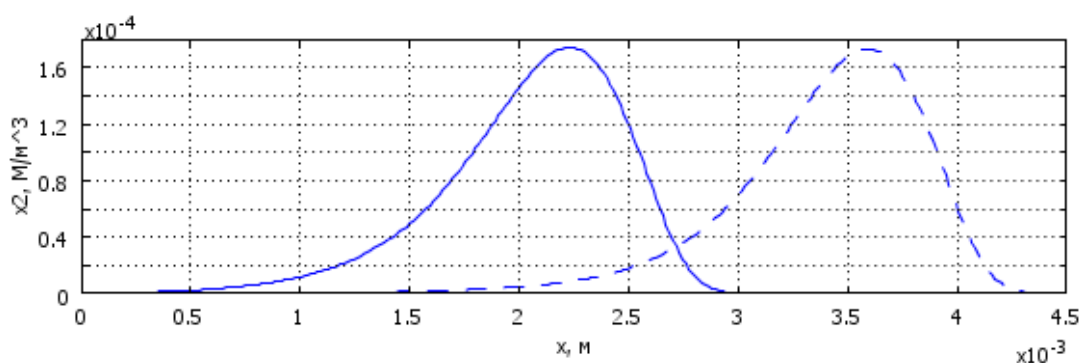


Рис. 15. Концентрация тромбина ( $x_2$ ) в моменты времени  $t_1 = 2820 \text{ с}$  (сплошная линия) и  $t_2 = 4380 \text{ с}$  (пунктирная линия)

## 2.4 Заключение к главе 2

В главе 2 сделана оценка скорости автоволны свертывания крови по пространственному распределению концентраций факторов свертывания по результатам численного решения полной задачи для уравнений в частных производных. Оценено влияние отдельных химических реакций, вносящих наибольший вклад в скорость распространения автоволны.

По нашим оценкам скорость распространения автоволны сильнее всего зависит от реакций активации тромбина, ингибирования тромбина антитромбином АТ-III и образования комплекса тромбина с  $\alpha_2$ -макрोगлобулином. Получена неявная зависимость скорости автоволны свертывания от коэффициентов диффузии этих веществ.

# ГЛАВА 3. МОДИФИКАЦИЯ МАТЕМАТИЧЕСКОЙ МОДЕЛИ РОСТА ТРОМБОЦИТАРНОГО ТРОМБА В ПОТОКЕ

## 3.1 Постановка задачи

Рассмотрим модель формирования тромбоцитарного тромба в потоке в осесимметричном сосуде, в которой из-за растущего тромба область течения меняет форму. В данной работе модифицирована модель [11], в которой матрица сдвиговой диффузии имеет вид  $\begin{pmatrix} 0 & 0 \\ 0 & D \end{pmatrix}$ , так как учитывается диффузия только в направлении, нормальном местной скорости потока. В [93, 141] приведены экспериментальные оценки матрицы сдвиговой диффузии, согласно которым ее компоненты имеют один порядок. В отличие от [11], в данной работе учтена сдвиговая диффузия тромбоцитов как в направлении, перпендикулярном местной скорости потока, так и в тангенциальном. Матрица диффузии в этом случае заполненная. Аналогично [11] плазма крови считается вязкой несжимаемой жидкостью, ее движение описывается уравнениями Навье—Стокса.

Концентрация тромбоцитов мала —  $2\text{--}4 \cdot 10^{11} \text{ л}^{-1}$  [7], поэтому не выполняется гипотеза сплошности. Движение тромбоцитов можно описывать с помощью уравнений сплошной среды в случае, если аналог числа Кнудсена  $\text{Kn} < 10^{-3}$ . В рассматриваемой постановке задаче  $\text{Kn} = 10^{-2}$  (оценка приведена ниже). В [90, 91] описаны модели формирования тромбоцитарного тромба, использующие уравнения сплошной среды.

Для того, чтобы использовать уравнения диффузионного типа для описания переноса тромбоцитов, необходимо ввести матрицу



диффузии, оценивая частоту столкновений частиц [70]. В [90, 91] описаны модели формирования тромботического тромба, учитывающие взаимодействия вязкой несжимаемой жидкости, активных и пассивных тромбоцитов, активатора и стенки сосуда. В [91] описано механическое взаимодействие отдельных тромбоцитов, возникновение связей между тромбоцитами.

### **3.1.1 Приближенное вычисление компонент матрицы сдвиговой диффузии тромбоцитов**

Для описания переноса частиц за счет сдвиговой диффузии приближенно вычислим компоненты матрицы диффузии  $\mathbf{D}$  [42]. Они пропорциональны квадратам среднеквадратичных значений смещения центров частиц при столкновении [67]

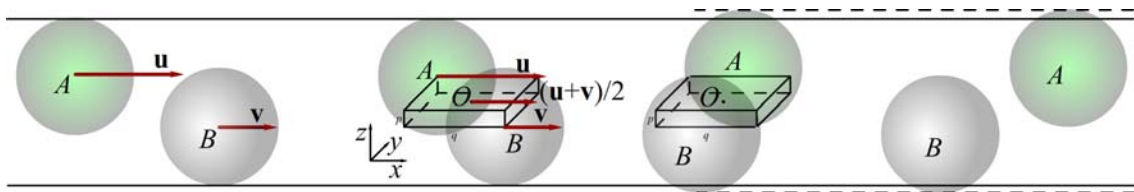
$$\langle \Delta x \rangle^2 \sim 2D_{xx} \tau. \quad (3.1)$$

Тромбоцит имеет форму эллипсоида, отношение его полуосей обычно от 1:2 до 3:4, поэтому для упрощения математической модели целесообразно тромбоцит с присоединенной жидкостью приблизить сферической частицей. Рассмотрим перенос сферических частиц радиуса  $a$  в сдвиговом потоке вязкой жидкости. Частицы перемещаются за счет переноса потоком жидкости и сдвиговой диффузии [70]. Сдвиговая диффузия есть следствие того, что в жидкости происходят столкновения частиц, движущихся вдоль разных линий тока с разными скоростями. В отсутствие сдвигового потока сдвиговая диффузия отсутствует [67].

Агрегация частиц не учитывается. Кратными столкновениями пренебрегаем.

Столкновением будем называть взаимодействие двух частиц от момента образования до момента распада контакта. Предполагаем, что в течение столкновения скорость центра масс системы двух

частиц не изменяется, частицы не проскальзывают и не перекатываются одна по другой. За время столкновения частицы перемещаются в направлении, перпендикулярном скорости, за счет поворота вокруг центра масс системы (точки контакта) (рис. 16). Хотя движение частиц в ходе столкновения детерминировано, при усреднении смещения частиц за время столкновения по большому количеству случайных начальных расположений частиц в потоке смещения частиц можно описывать диффузионной моделью [67].



**Рис. 16 Частицы A и B, движущиеся по близким линиям тока в сдвиговом потоке вязкой жидкости, до столкновения, в момент столкновения, в момент распада контакта и после столкновения**

За счет сдвиговой диффузии частицы меняют свое положение в потоке жидкости с частотой столкновений  $\nu = 1/\tau$ , где  $\tau$  — время между столкновениями. В [11] приведена формула для расчета частоты столкновений сферической частицы, находящейся на расстоянии  $r$  от оси сосуда, в сдвиговом потоке

$$\nu = 2 \int_0^{2a} c(r+x) \Delta v(r+x) \cdot 2\sqrt{(2a)^2 - x^2} dx, \quad (3.2)$$

где  $0 < x < 2a$ ,  $c(r+x)$  и  $\Delta v(r+x)$  — концентрация тромбоцитов и их скорость относительно контрольного тромбоцита в кольцевом слое радиуса  $r+x$ . Будем считать, что концентрация тромбоцитов слабо меняется на участке  $r-x < r < r+x$ , тогда ее можно считать постоянной и вынести из подынтегрального выражения. Представим  $\Delta v(r+x)$  в виде разложения в ряд Тейлора, тогда

$$\Delta v(r+x) = v(r+x) - v(r) \approx x \frac{dv(r)}{dr},$$

и после интегрирования (3.2) дает частоту столкновений, равную

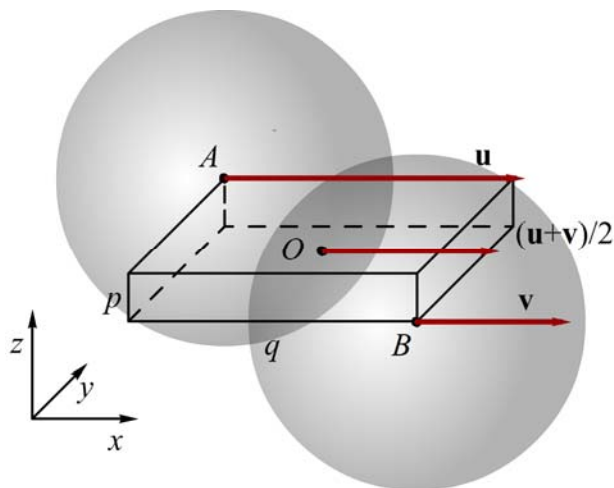
$$\nu = \frac{32}{3} a^3 c(r) \frac{\partial \nu}{\partial r}.$$

В общем случае частота столкновений  $\nu = \frac{32}{3} a^3 c(r) \dot{\gamma}$  зависит от

второго инварианта тензора скорости сдвига

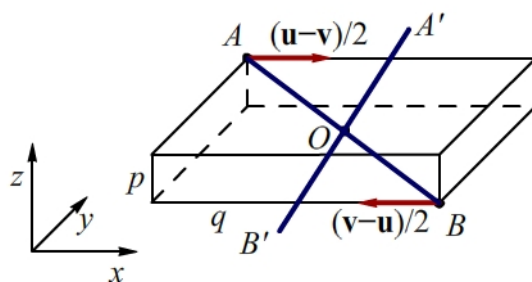
$$\dot{\gamma} = \sqrt{2 \left( \frac{\partial v_r}{\partial r} \right)^2 + \left( \frac{\partial v_z}{\partial r} + \frac{\partial v_r}{\partial z} \right)^2 + 2 \left( \frac{\partial v_z}{\partial z} \right)^2}.$$

Рассмотрим столкновение двух недеформируемых сферических частиц радиуса  $a$ , движущихся в сдвиговом потоке вязкой жидкости по близким линиям тока со скоростями  $\mathbf{u}$  и  $\mathbf{v}$ ,  $\mathbf{u} > \mathbf{v}$  (рис. 17) [11, 67]. При рассмотрении процесса столкновения введем местную систему координат, в которой ось  $x$  параллельна местной скорости потока. В этой системе координат центры частиц имеют координаты  $A(x_A, y_A, z_A)$  и  $B(x_B, y_B, z_B)$ . В момент столкновения их относительное расположение однозначно задается величинами  $p = z_A - z_B$  и  $q = x_B - x_A$  ( $AB = 2a$ ). Частицы поворачиваются вокруг центра масс системы  $O$ , который находится в точке контакта и движется со скоростью  $(u + v)/2$ . Следовательно, точки  $A$ ,  $B$  и  $O$  в течение всего времени поворота находятся на одной линии. Распад контакта происходит, когда координаты  $x$  центров частиц будут одинаковы.



**Рис. 17. Сферические частицы в сдвиговом потоке в момент столкновения**

Задача сводится к повороту жесткого стержня  $AB$ , закрепленного в точке  $O$ ,  $AO = OB = a$ . Перейдем в систему отсчета, связанную с центром масс  $O$  (рис. 18).



**Рис. 18. Расположение жесткого стержня  $AB$  в момент столкновения частиц,  $A'B'$  — положение стержня  $AB$  в момент распада контакта**

Выразим через радиус частиц  $a$  и их взаимное расположение  $p$  и  $q$  смещения точек  $A$  и  $B$  за время контакта вдоль осей  $x$ ,  $y$  и  $z$

$$\Delta x = 0,5q,$$

$$\Delta y = \left( \frac{a}{\sqrt{4a^2 - q^2}} - \frac{1}{2} \right) \sqrt{4a^2 - p^2 - q^2},$$

$$\Delta z = p \left( \frac{a}{\sqrt{4a^2 - q^2}} - \frac{1}{2} \right).$$

Усредним значения смещений по всем возможным начальным расположениям частиц. Очевидно, что значение  $p$  находится в

пределах от 0 до  $p_{\max} = 2a$ , а  $q$  — от 0 до  $q_{\max} = \sqrt{4a^2 - p^2}$ .

Среднеквадратичное значение смещения  $\Delta x$  по  $q$  равно

$$\langle \Delta x \rangle_q = \sqrt{\frac{1}{q_{\max}} \int_0^{q_{\max}} (\Delta x)^2 dq}.$$

Вычислим среднеквадратичное значение смещения центра частицы вдоль оси  $x$  по всем возможным расположениям частиц  $q$  и  $p$

$$\langle \Delta x \rangle = \sqrt{\frac{1}{p_{\max}} \int_0^{p_{\max}} \left( \langle \Delta x \rangle_q \right)^2 dp} = \sqrt{\frac{1}{p_{\max}} \int_0^{p_{\max}} \frac{1}{q_{\max}} \int_0^{q_{\max}} \left( \frac{q}{2} \right)^2 dq dp}. \quad (3.3)$$

После подстановки  $p_{\max}$ ,  $q_{\max}$  и преобразований (3.3) принимает вид

$$\langle \Delta x \rangle = \frac{\sqrt{2}}{3} a \approx 0,47a.$$

Аналогично получим среднеквадратичные значения смещения центра частицы вдоль осей  $y$  и  $z$  по  $q$  и  $p$

$$\langle \Delta y \rangle = a \sqrt{K - \frac{1}{2}} \approx 0,64a,$$

$$\langle \Delta z \rangle = a \sqrt{K - \frac{\pi}{4} + \frac{1}{3}} \approx 0,68a,$$

где  $K = \sum_{k=0}^{\infty} \frac{(-1)^k}{(2k+1)^2} \approx 0,916$  — число Каталана.

Учтем, что в цилиндрической системе координат

$$\langle \Delta r \rangle = \sqrt{\langle \Delta y \rangle^2 + \langle \Delta z \rangle^2}. \text{ Подстановкой значений } \langle \Delta x \rangle \text{ и } \langle \Delta r \rangle \text{ в (3.1)}$$

получим компоненты матрицы диффузии

$$D_{xx} = \frac{1}{2} v \langle \Delta x \rangle^2,$$

$$D_{rr} = \frac{1}{2} v \langle \Delta r \rangle^2 = \frac{1}{2} v \left( \langle \Delta y \rangle^2 + \langle \Delta z \rangle^2 \right),$$

$$D_{rx} = D_{xr} = \frac{1}{2} v \langle \Delta x \rangle \langle \Delta r \rangle = \frac{1}{2} v \langle \Delta x \rangle \sqrt{\langle \Delta y \rangle^2 + \langle \Delta z \rangle^2}.$$

В локальной системе координат, связанной с вектором скорости, коэффициенты диффузии в направлениях, параллельном и перпендикулярном вектору локальной скорости потока соответственно равны  $D_{\parallel} = D_{xx}$  и  $D_{\perp} = D_{rr}$ ,  $D_{\parallel\perp} = D_{rx} = D_{xr}$ , и матрица диффузии имеет вид

$$\mathbf{D}_0 = \begin{pmatrix} D_{\parallel} & D_{\parallel\perp} \\ D_{\perp\parallel} & D_{\perp} \end{pmatrix} = \frac{va^2}{2} \begin{pmatrix} \frac{2}{9} & \frac{1}{3}\sqrt{4K - \frac{\pi}{2} - \frac{1}{3}} \\ \frac{1}{3}\sqrt{4K - \frac{\pi}{2} - \frac{1}{3}} & 2K - \frac{\pi}{4} - \frac{1}{6} \end{pmatrix} \approx \frac{va^2}{2} \begin{pmatrix} 0,22 & 0,44 \\ 0,44 & 0,87 \end{pmatrix}.$$

Все четыре компоненты матрицы сдвиговой диффузии имеют один порядок. Полученное значение коэффициента сдвиговой диффузии в направлении, перпендикулярном локальной скорости потока,  $D_{\perp} \approx 0,44av^2$  меньше использованного в [11]  $D_{\perp\text{prev}} \approx av^2$ .

### 3.1.2 Математическая модель переноса тромбоцитов в сдвиговом потоке

В работе [11] вслед за [113] тромбоциты разделяются на «полные» и «пустые», «пассивные» и «активные». Переход в активное состояние осуществляется под действием активатора. Переход из «полного» в «пустое» соответствует выбросу активатора в кровь. Введем обозначения:  $w$  — концентрация активатора,  $c_p$ ,  $c_f$ ,  $c$  — концентрации «пассивных», «полных» и всех «активных» тромбоцитов соответственно,  $k_1$ ,  $k_2$ ,  $k_w$  — константы скоростей ферментативных реакций.

Переход «пассивных» тромбоцитов в «активные» при взаимодействии с активатором описывает феноменологическая функция

$$f(c_p, w) = \frac{k \cdot w^m \cdot c_p}{w^m + w_0^m}, \quad (3.4)$$

где  $k, w_0, m$  — некоторые константы [11].

В данной постановке задачи тромбоциты нельзя рассматривать как аналог молекул газа, так как они перемещаются в потоке жидкости и испытывают гидродинамические взаимодействия. Для определения аналога числа Кнудсена направленное движение тромбоцитов вдоль оси сосуда не учитываем. В силу гидродинамических взаимодействий тромбоциты между столкновениями смещаются на расстояние, среднееквадратичное значение которого равно  $a = 1$  мкм, а характерный размер задачи равен диаметру сосуда  $2R = 100$  мкм. Аналог числа Кнудсена при малой концентрации тромбоцитов в потоке жидкости определяется как  $\text{Kn} = a/2R = 0,01$ .

Уравнения баланса для концентраций активатора и разных видов тромбоцитов имеют вид

$$\frac{\partial w}{\partial t} = -k_w w + k_1 c_f - (\mathbf{V}, \nabla w) + D_w \text{div}(\nabla w), \quad (3.5)$$

$$\frac{\partial c_p}{\partial t} = -f(c_p, w) - (\mathbf{V}, \nabla c_p) + \text{div}(\mathbf{D} \nabla c_p), \quad (3.6)$$

$$\frac{\partial c_f}{\partial t} = f(c_p, w) - k_2 c_f - (\mathbf{V}, \nabla c_f) + \text{div}(\mathbf{D} \nabla c_f), \quad (3.7)$$

$$\frac{\partial c}{\partial t} = f(c_p, w) - (\mathbf{V}, \nabla c) + \text{div}(\mathbf{D} \nabla c), \quad (3.8)$$

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

Система (3.5–3.8) — нелинейная сингулярно-возмущенная (с малыми коэффициентами перед старшими производными). Следовательно, в силу того, что не доказана возможность предельного перехода к задаче, в которой пренебрегается диффузией тромбоцитов вдоль линий тока, следует решать полную задачу с заполненной матрицей  $\mathbf{D}$ .

### 3.1.3 Граничные условия

На оси течения ставятся условия симметрии. Во входном сечении сосуда задано постоянное значение концентраций тромбоцитов. На выходном сечении сосуда заданы свободные (неотражающие) граничные условия. На неповрежденной стенке сосуда все нормальные потоки равны нулю. Обозначим  $\mathbf{W}_{акт.} = -\mathbf{D} \text{grad } c + \mathbf{V}c$  полный поток активных тромбоцитов. Вблизи стенки диффузионный поток доминирует над конвективным. Учтем, что на стенке и на поврежденном участке сосуда  $\mathbf{V} = 0$ . Тромбоциты прилипают к поврежденному участку стенки и формируют тромб, из-за этого граница расчетной области смещается. Следовательно, на поврежденном участке стенки должно быть поставлено граничное условие третьего рода, связывающее нормальную компоненту потока активных тромбоцитов с их концентрацией. Примером может быть условие, применяемое в [11]  $(\mathbf{W}_{акт.}, \mathbf{n}) = avc$  (где  $2av$  — скорость потока активных тромбоцитов на стенку). Способ постановки условия третьего рода и его программной реализации описан ниже.

## 3.2 Метод решения уравнений модели переноса тромбоцитов

Общий алгоритм решения уравнений модели 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. Используется расщепление по физическим процессам:
  - 2.1. реакционная часть уравнений рассчитывается методом Гира [24],
  - 2.2. конвективно-диффузионная часть уравнений решается с использованием модификации метода [27], 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 [16].

Задача рассматривается в цилиндрической системе координат. Для решения уравнений модели модифицирован программный комплекс, описанный в [11]. Для численного решения уравнений Навье—Стокса использована модель искусственной сжимаемости [29], согласно которой 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,  $\rho$  — плотность жидкости, параметр  $C > 0$  при решении стационарных задач с помощью метода установления может быть произвольным. Используется полностью неявная двухслойная разностная схема [28] (с разнесенными разностями 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 ребер ячейки. Разностные схемы на разнесенных сетках впервые были предложены в работе В.И. Лебедева [30].

Далее опишем построение разностной схемы для расчета конвективно-диффузионной части уравнений (3.5–3.8) [44, 27]. Уравнения (3.5–3.8) запишем в потоковой форме

$$\frac{\partial u}{\partial t} = -\operatorname{div} \mathbf{W}, \quad (3.10)$$

$$\mathbf{W} = -\mathbf{D} \operatorname{grad} u + \mathbf{V} u, \quad (3.11)$$

где  $u$  соответствует одна из концентраций —  $w$ ,  $c_p$ ,  $c_f$  или  $c$ .

Аналогично [27] определим функционал, которому уравнение (3.11) доставляет минимум,

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

Дискретный аналог функционала  $F$  представим как сумму интегралов по всем ячейкам разностной сетки.

Разностная аппроксимация выражения  $\int_V (0.5(\mathbf{W}, \mathbf{W}) - (\mathbf{V}, \mathbf{W}) u) dV$  определена в центрах ячеек и аналогична приведенной в [11] — скалярные произведения в центре ячейки представлены суммой четырех произведений проекций, определенных в узлах сетки, с весом 1/4. Разностная аппроксимация  $\int_V (0.5(\mathbf{W}, \mathbf{W}) - (\mathbf{V}, \mathbf{W}) u) dV$  равна

$$\begin{aligned} \sum_{ij} \Omega_{ij} \left( \frac{(\mathbf{W}, \mathbf{W})}{2} - (\mathbf{V}, \mathbf{W}) u \right)_{i,j} &= \\ &= \frac{1}{8} \sum_{ij} \Omega_{ij} \left( (\mathbf{W}, \mathbf{W})_{i,j} + (\mathbf{W}, \mathbf{W})_{i,j+1} + (\mathbf{W}, \mathbf{W})_{i+1,j+1} + (\mathbf{W}, \mathbf{W})_{i+1,j} \right) - \\ &\quad - \frac{1}{4} \sum_{ij} \Omega_{ij} u_{ij} \left( (\mathbf{V}, \mathbf{W})_{i,j} + (\mathbf{V}, \mathbf{W})_{i,j+1} + (\mathbf{V}, \mathbf{W})_{i+1,j+1} + (\mathbf{V}, \mathbf{W})_{i+1,j} \right), \end{aligned}$$

где  $\Omega_{ij}$  — объем ячейки разностной сетки.

Направим единичные векторы  $\xi$  и  $\eta$  вдоль координатных линий (рис. 19). Обозначим  $\varphi_{1,i,j}$ ,  $\varphi_{2,i,j}$ ,  $\varphi_{3,i,j}$ ,  $\varphi_{4,i,j}$  углы, образованные координатными линиями в  $(i, j)$ -й ячейке (рис. 19),  $W_\xi$  и  $W_\eta$  — проекции вектора  $\mathbf{W}$  на направления, перпендикулярные векторам  $\eta$  и  $\xi$ .

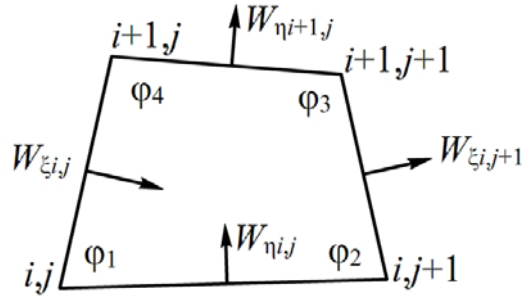


Рис. 19.  $(i, j)$ -я ячейка разностной сетки и проекции потока через грани ячейки на направления, перпендикулярные координатным линиям [11]

Разложение вектора  $\mathbf{W}$  в  $(i, j)$ -м узле ячейки по нормированному касательному базису  $(\xi, \eta)$  равно  $\xi W_{\xi,i,j} / \sin \varphi_{1,i,j} + \eta W_{\eta,i,j} / \sin \varphi_{1,i,j}$  (рис. 20). В остальных узлах разложения вектора  $\mathbf{W}$  по базису  $(\xi, \eta)$  вычисляются аналогично. Тогда разностная аппроксимация  $\int_V (0.5(\mathbf{W}, \mathbf{W}) - (\mathbf{V}, \mathbf{W})u) dV$  принимает вид

$$\begin{aligned} & \sum_{ij} \Omega_{ij} \left( \frac{(\mathbf{W}, \mathbf{W})}{2} - (\mathbf{V}, \mathbf{W})u \right)_{i,j} = \\ & = \frac{1}{8} \sum_{ij} \Omega_{ij} \left( \frac{W_{\xi,i,j}^2 + W_{\eta,i,j}^2 - 2W_{\xi,i,j}W_{\eta,i,j} \cos \varphi_{1,i,j}}{\sin^2 \varphi_{1,i,j}} + \right. \\ & \quad + \frac{W_{\xi,i,j+1}^2 + W_{\eta,i,j}^2 + 2W_{\xi,i,j+1}W_{\eta,i,j} \cos \varphi_{2,i,j}}{\sin^2 \varphi_{2,i,j}} + \\ & \quad + \frac{W_{\xi,i,j+1}^2 + W_{\eta,i+1,j}^2 - 2W_{\xi,i,j+1}W_{\eta,i+1,j} \cos \varphi_{3,i,j}}{\sin^2 \varphi_{3,i,j}} + \\ & \quad \left. + \frac{W_{\xi,i,j}^2 + W_{\eta,i+1,j}^2 + 2W_{\xi,i,j}W_{\eta,i+1,j} \cos \varphi_{4,i,j}}{\sin^2 \varphi_{4,i,j}} \right) \end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
& -\frac{1}{4} \sum_{ij} \Omega_{ij} u_{ij} \left( \frac{V_{\xi_i,j} W_{\xi_i,j} + V_{\eta_i,j} W_{\eta_i,j} - (V_{\xi_i,j} W_{\eta_i,j} + V_{\eta_i,j} W_{\xi_i,j}) \cos \varphi_{1i,j}}{\sin^2 \varphi_{1i,j}} + \right. \\
& + \frac{V_{\xi_{i,j+1}} W_{\xi_{i,j+1}} + V_{\eta_{i,j}} W_{\eta_{i,j}} + (V_{\xi_{i,j+1}} W_{\eta_{i,j}} + V_{\eta_{i,j}} W_{\xi_{i,j+1}}) \cos \varphi_{2i,j}}{\sin^2 \varphi_{2i,j}} + \\
& + \frac{V_{\xi_{i,j+1}} W_{\xi_{i,j+1}} + V_{\eta_{i+1,j}} W_{\eta_{i+1,j}} - (V_{\xi_{i,j+1}} W_{\eta_{i+1,j}} + V_{\eta_{i+1,j}} W_{\xi_{i,j+1}}) \cos \varphi_{3i,j}}{\sin^2 \varphi_{3i,j}} + \\
& \left. + \frac{V_{\xi_{i,j}} W_{\xi_{i,j}} + V_{\eta_{i+1,j}} W_{\eta_{i+1,j}} + (V_{\xi_{i,j}} W_{\eta_{i+1,j}} + V_{\eta_{i+1,j}} W_{\xi_{i,j}}) \cos \varphi_{4i,j}}{\sin^2 \varphi_{4i,j}} \right). \quad (3.12)
\end{aligned}$$

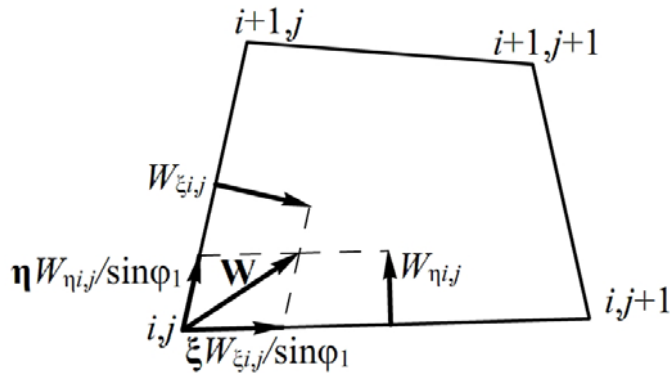


Рис. 20. К вычислению компонент вектора  $\mathbf{W}$  в нормированном касательном базисе  $(\xi, \eta)$

Учитывая, что  $\mathbf{D} = \mathbf{D}^*$ , с помощью аналога формулы интегрирования по частям преобразуем слагаемое в функционале  $F$

$$\int_V (\mathbf{D} \text{grad} u, \mathbf{W}) dV = \int_V (\text{grad} u, \mathbf{D} \mathbf{W}) dV = \int_{\partial V} u \mathbf{D} \mathbf{W} dS - \int_V u \text{div}(\mathbf{D} \mathbf{W}) dV.$$

Слагаемое  $\int_{\partial V} u \mathbf{D} \mathbf{W} dS$  входит в дискретный аналог функционала

только в граничных ячейках расчетной области. Представим интеграл  $\int_V u \text{div}(\mathbf{D} \mathbf{W}) dV$  как сумму интегралов в каждой ячейке

$$\int_V u \text{div}(\mathbf{D} \mathbf{W}) dV = \sum_{ij} \int_{\Omega_{ij}} \hat{u}_{ij} \text{div}(\mathbf{D} \mathbf{W}) dV,$$

где  $\hat{u}_{ij}$  — значение концентрации на рассчитываемом  $n+1$ -м шаге по времени. Дискретный аналог функционала  $F$  во внутренних ячейках расчетной сетки принимает вид

$$F_h(\mathbf{W}) = \sum_{ij} \Omega_{ij} \left( \frac{(\mathbf{W}, \mathbf{W})}{2} - (\mathbf{V}, \mathbf{W})u \right)_{i,j} - \sum_{ij} \int_{\Omega_{ij}} \hat{u}_{ij} \operatorname{div}(\mathbf{D}\mathbf{W}) dV. \quad (3.13)$$

Используя дискретный аналог (3.10)

$$\begin{aligned} \frac{\hat{u}_{ij} - u_{ij}}{\tau} &= -\frac{1}{\Omega_{ij} V} \int \operatorname{div} \mathbf{W} dV = -\frac{1}{\Omega_{ij} S} \int \mathbf{W} dS = \\ &= -\frac{1}{\Omega_{ij}} (-S_{\xi_i, j} W_{\xi_i, j} + S_{\xi_i, j+1} W_{\xi_i, j+1} - S_{\eta_i, j} W_{\eta_i, j} + S_{\eta_i+1, j} W_{\eta_i+1, j}), \end{aligned}$$

выразим значение концентрации на n+1-м шаге по времени через значение концентрации на n-м шаге

$$\hat{u}_{ij} = u_{ij} + \frac{\tau}{\Omega_{ij}} (S_{\xi_i, j} W_{\xi_i, j} - S_{\xi_i, j+1} W_{\xi_i, j+1} + S_{\eta_i, j} W_{\eta_i, j} - S_{\eta_i+1, j} W_{\eta_i+1, j}). \quad (3.14)$$

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

$$\sum_{ij} \hat{u}_{ij} \int_{\Omega_{ij}} \operatorname{div}(\mathbf{D}\mathbf{W}) dV \approx \sum_{ij} \hat{u}_{ij} (\mathbf{D}\mathbf{W}, \mathbf{S})_{i,j} = \sum_{ij} \hat{u}_{ij} (\mathbf{W}, \mathbf{D}\mathbf{S})_{i,j}. \quad (3.15)$$

Скалярное произведение  $(\mathbf{W}, \mathbf{D}\mathbf{S})_{i,j}$  приблизим средним значением по четырем граням ячейки

$$\begin{aligned} (\mathbf{W}, \mathbf{D}\mathbf{S})_{i,j} &= \\ &= \frac{1}{4} \left( (\mathbf{W}, \mathbf{D}\mathbf{S})_{i, j+1/2} + (\mathbf{W}, \mathbf{D}\mathbf{S})_{i+1/2, j} + (\mathbf{W}, \mathbf{D}\mathbf{S})_{i+1/2, j+1} + (\mathbf{W}, \mathbf{D}\mathbf{S})_{i+1, j+1/2} \right). \end{aligned}$$

Вектор  $\mathbf{S}_{i, j+1/2}$  сонаправлен внешней нормали к соответствующей грани ячейки, его длина равна площади  $S_{\eta_i, j}$  соответствующей грани.

Аналогично вычисляются  $\mathbf{S}_{i+1/2, j}$ ,  $\mathbf{S}_{i+1/2, j+1}$  и  $\mathbf{S}_{i+1, j+1/2}$ .

Ввиду инвариантности скалярного произведения относительно базиса, каждое слагаемое вычислим в локальном ортонормированном базисе. Для этого введем базисные векторы  $\mathbf{a}_1$ — касательный к грани ячейки,  $\mathbf{b}_1$  — нормальный грани (рис. 21).

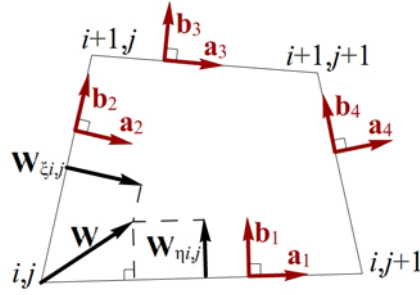


Рис. 21. К вычислению ( $\mathbf{W}$ ,  $\mathbf{DS}$ ) в серединах граней ячейки

В выбранном базисе ( $\mathbf{a}_1$ ,  $\mathbf{b}_1$ ) вектор внешней единичной нормали равен  $(0 \ -1)^T$ , а матрица диффузии принимает вид

$$\mathbf{D}_{i,j+1/2} = \begin{pmatrix} D_{aa_{i,j+1/2}} & D_{ab_{i,j+1/2}} \\ D_{ba_{i,j+1/2}} & D_{bb_{i,j+1/2}} \end{pmatrix} = \Omega^{-1} \begin{pmatrix} D_{\parallel} & D_{\parallel\perp} \\ D_{\perp\parallel} & D_{\perp} \end{pmatrix} \Omega$$

$$= \begin{pmatrix} \cos\psi_1 & -\sin\psi_1 \\ \sin\psi_1 & \cos\psi_1 \end{pmatrix} \begin{pmatrix} D_{\parallel} & D_{\parallel\perp} \\ D_{\perp\parallel} & D_{\perp} \end{pmatrix} \begin{pmatrix} \cos\psi_1 & \sin\psi_1 \\ -\sin\psi_1 & \cos\psi_1 \end{pmatrix},$$

где  $\Omega = \begin{pmatrix} \cos\psi_1 & \sin\psi_1 \\ -\sin\psi_1 & \cos\psi_1 \end{pmatrix}$  — матрица поворота на угол  $\psi_1$  между вектором скорости и вектором  $\mathbf{a}_1$ , направленным вдоль координатной линии  $\xi$ . В базисе ( $\mathbf{a}_2$ ,  $\mathbf{b}_2$ ) матрица  $\mathbf{D}_{i+1/2,j}$  записывается аналогично, но  $\psi_2$  — угол между вектором скорости и вектором  $\mathbf{a}_2$ , направленным перпендикулярно координатной линии  $\eta$ . Компоненты матрицы  $\mathbf{D}_{i,j+1/2}$  равны

$$D_{aa_{i,j+1/2}} = \cos\psi_1(D_{\parallel}\cos\psi_1 - D_{\parallel\perp}\sin\psi_1) - \sin\psi_1(D_{\perp\parallel}\cos\psi_1 - D_{\perp}\sin\psi_1),$$

$$D_{ab_{i,j+1/2}} = \cos\psi_1(D_{\parallel}\sin\psi_1 + D_{\parallel\perp}\cos\psi_1) - \sin\psi_1(D_{\perp\parallel}\sin\psi_1 + D_{\perp}\cos\psi_1),$$

$$D_{ba_{i,j+1/2}} = \sin\psi_1(D_{\parallel}\cos\psi_1 - D_{\parallel\perp}\sin\psi_1) + \cos\psi_1(D_{\perp\parallel}\cos\psi_1 - D_{\perp}\sin\psi_1),$$

$$D_{bb_{i,j+1/2}} = \sin\psi_1(D_{\parallel}\sin\psi_1 + D_{\parallel\perp}\cos\psi_1) + \cos\psi_1(D_{\perp\parallel}\sin\psi_1 + D_{\perp}\cos\psi_1).$$

В базисе ( $\mathbf{a}_1$ ,  $\mathbf{b}_1$ ) поток тромбоцитов (рис. 21) равен

$$\mathbf{W}_{i,j+1/2} = \frac{1}{2}(\mathbf{W}_{i,j} + \mathbf{W}_{i,j+1}) =$$

$$\begin{aligned}
&= \mathbf{a}_1 \frac{1}{2} \left( \frac{W_{\xi_i,j}}{\sin\varphi_{1ij}} + W_{\eta^{i,j}} \operatorname{ctg}\varphi_{1ij} + \frac{W_{\xi_i,j+1}}{\sin\varphi_{2ij}} - W_{\eta^{i,j}} \operatorname{ctg}\varphi_{2ij} \right) + \mathbf{b}_1 W_{\eta^{i,j}} = \\
&= \begin{pmatrix} \frac{1}{2} \left( \frac{W_{\xi_i,j}}{\sin\varphi_{1ij}} + \frac{W_{\xi_i,j+1}}{\sin\varphi_{2ij}} + W_{\eta^{i,j}} (\operatorname{ctg}\varphi_{1ij} - \operatorname{ctg}\varphi_{2ij}) \right) \\ W_{\eta^{i,j}} \end{pmatrix},
\end{aligned}$$

тогда скалярное произведение в середине грани ячейки записывается в виде

$$\begin{aligned}
&(\mathbf{W}, \mathbf{DS})_{i,j+1/2} = \\
&= \begin{pmatrix} \frac{1}{2} \left( \frac{W_{\xi_i,j}}{\sin\varphi_{1ij}} + \frac{W_{\xi_i,j+1}}{\sin\varphi_{2ij}} + W_{\eta^{i,j}} (\operatorname{ctg}\varphi_{1ij} - \operatorname{ctg}\varphi_{2ij}) \right) \\ W_{\eta^{i,j}} \end{pmatrix}^T \begin{pmatrix} D_{aa_{i,j+1/2}} & D_{ab_{i,j+1/2}} \\ D_{ba_{i,j+1/2}} & D_{bb_{i,j+1/2}} \end{pmatrix} \begin{pmatrix} 0 \\ -1 \end{pmatrix} S_{\eta^{i,j}} = \\
&= \begin{pmatrix} \frac{1}{2} \left( \frac{W_{\xi_i,j}}{\sin\varphi_{1ij}} + \frac{W_{\xi_i,j+1}}{\sin\varphi_{2ij}} + W_{\eta^{i,j}} (\operatorname{ctg}\varphi_{1ij} - \operatorname{ctg}\varphi_{2ij}) \right) \\ W_{\eta^{i,j}} \end{pmatrix} \begin{pmatrix} -D_{ab_{i,j+1/2}} \\ -D_{bb_{i,j+1/2}} \end{pmatrix} S_{\eta^{i,j}} = \\
&= -S_{\eta^{i,j}} \left( \frac{1}{2} \left( \frac{W_{\xi_i,j}}{\sin\varphi_{1ij}} + \frac{W_{\xi_i,j+1}}{\sin\varphi_{2ij}} + W_{\eta^{i,j}} (\operatorname{ctg}\varphi_{1ij} - \operatorname{ctg}\varphi_{2ij}) \right) D_{ab_{i,j+1/2}} + W_{\eta^{i,j}} D_{bb_{i,j+1/2}} \right).
\end{aligned}$$

Аналогично запишем скалярные произведения в серединах остальных трех граней ячейки:

$$\begin{aligned}
&(\mathbf{W}, \mathbf{DS})_{i+1/2,j} = \\
&= \begin{pmatrix} W_{\xi_i,j} \\ \frac{1}{2} \left( \frac{W_{\eta^{i,j}}}{\sin\varphi_{1ij}} + \frac{W_{\eta^{i+1,j}}}{\sin\varphi_{4ij}} + W_{\xi_i,j} (\operatorname{ctg}\varphi_{1ij} - \operatorname{ctg}\varphi_{4ij}) \right) \end{pmatrix} \begin{pmatrix} D_{aa_{i+1/2,j}} & D_{ab_{i+1/2,j}} \\ D_{ba_{i+1/2,j}} & D_{bb_{i+1/2,j}} \end{pmatrix} \begin{pmatrix} -1 \\ 0 \end{pmatrix} S_{\xi_i,j} = \\
&= \begin{pmatrix} W_{\xi_i,j} \\ \frac{1}{2} \left( \frac{W_{\eta^{i,j}}}{\sin\varphi_{1ij}} + \frac{W_{\eta^{i+1,j}}}{\sin\varphi_{4ij}} + W_{\xi_i,j} (\operatorname{ctg}\varphi_{1ij} - \operatorname{ctg}\varphi_{4ij}) \right) \end{pmatrix} \begin{pmatrix} -D_{aa_{i+1/2,j}} \\ -D_{ba_{i+1/2,j}} \end{pmatrix} S_{\xi_i,j} = \\
&= -S_{\xi_i,j} \left( W_{\xi_i,j} D_{aa_{i+1/2,j}} + \frac{1}{2} \left( \frac{W_{\eta^{i,j}}}{\sin\varphi_{1ij}} + \frac{W_{\eta^{i+1,j}}}{\sin\varphi_{4ij}} + W_{\xi_i,j} (\operatorname{ctg}\varphi_{1ij} - \operatorname{ctg}\varphi_{4ij}) \right) D_{ba_{i+1/2,j}} \right),
\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
& (\mathbf{W}, \mathbf{DS})_{i+1/2, j+1} = \\
& = \left( W_{\xi_i, j+1} \frac{1}{2} \left( \frac{W_{\eta^{i,j}}}{\sin \varphi_{2ij}} + \frac{W_{\eta^{i+1, j}}}{\sin \varphi_{3ij}} + W_{\xi_i, j+1} (\operatorname{ctg} \varphi_{3ij} - \operatorname{ctg} \varphi_{2ij}) \right) \right) \begin{pmatrix} D_{aa_{i+1/2, j+1}} & D_{ab_{i+1/2, j+1}} \\ D_{ba_{i+1/2, j+1}} & D_{bb_{i+1/2, j+1}} \end{pmatrix} \begin{pmatrix} 1 \\ 0 \end{pmatrix} S_{\xi_i, j+1} = \\
& = \left( W_{\xi_i, j+1} \frac{1}{2} \left( \frac{W_{\eta^{i,j}}}{\sin \varphi_{2ij}} + \frac{W_{\eta^{i+1, j}}}{\sin \varphi_{3ij}} + W_{\xi_i, j+1} (\operatorname{ctg} \varphi_{3ij} - \operatorname{ctg} \varphi_{2ij}) \right) \right) \begin{pmatrix} D_{aa_{i+1/2, j+1}} \\ D_{ba_{i+1/2, j+1}} \end{pmatrix} S_{\xi_i, j+1} = \\
& = S_{\xi_i, j+1} \left( W_{\xi_i, j+1} D_{aa_{i+1/2, j+1}} + \frac{1}{2} \left( \frac{W_{\eta^{i,j}}}{\sin \varphi_{2ij}} + \frac{W_{\eta^{i+1, j}}}{\sin \varphi_{3ij}} + W_{\xi_i, j+1} (\operatorname{ctg} \varphi_{3ij} - \operatorname{ctg} \varphi_{2ij}) \right) D_{ba_{i+1/2, j+1}} \right),
\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
& (\mathbf{W}, \mathbf{DS})_{i+1, j+1/2} = \\
& = \left( \frac{1}{2} \left( \frac{W_{\xi_i, j}}{\sin \varphi_{4ij}} + \frac{W_{\xi_i, j+1}}{\sin \varphi_{3ij}} + W_{\eta^{i+1, j}} (\operatorname{ctg} \varphi_{3ij} - \operatorname{ctg} \varphi_{4ij}) \right) \right)^T \begin{pmatrix} D_{aa_{i+1, j+1/2}} & D_{ab_{i+1, j+1/2}} \\ D_{ba_{i+1, j+1/2}} & D_{bb_{i+1, j+1/2}} \end{pmatrix} \begin{pmatrix} 0 \\ 1 \end{pmatrix} S_{\eta^{i+1, j}} = \\
& = \left( \frac{1}{2} \left( \frac{W_{\xi_i, j}}{\sin \varphi_{4ij}} + \frac{W_{\xi_i, j+1}}{\sin \varphi_{3ij}} + W_{\eta^{i+1, j}} (\operatorname{ctg} \varphi_{3ij} - \operatorname{ctg} \varphi_{4ij}) \right) W_{\eta^{i+1, j}} \right) \begin{pmatrix} D_{ab_{i+1, j+1/2}} \\ D_{bb_{i+1, j+1/2}} \end{pmatrix} S_{\eta^{i+1, j}} = \\
& = S_{\eta^{i+1, j}} \left( \frac{1}{2} \left( \frac{W_{\xi_i, j}}{\sin \varphi_{4ij}} + \frac{W_{\xi_i, j+1}}{\sin \varphi_{3ij}} + W_{\eta^{i+1, j}} (\operatorname{ctg} \varphi_{3ij} - \operatorname{ctg} \varphi_{4ij}) \right) D_{ab_{i+1, j+1/2}} + W_{\eta^{i+1, j}} D_{bb_{i+1, j+1/2}} \right).
\end{aligned}$$

После преобразований скалярное произведение  $(\mathbf{W}, \mathbf{DS})_{i,j}$  принимает вид

$$\begin{aligned}
& (\mathbf{W}, \mathbf{DS})_{i,j} = \\
& = \frac{1}{4} \left[ -S_{\eta^{i,j}} \frac{1}{2} \left( \frac{W_{\xi_i, j}}{\sin \varphi_{1ij}} + \frac{W_{\xi_i, j+1}}{\sin \varphi_{2ij}} + W_{\eta^{i,j}} (\operatorname{ctg} \varphi_{1ij} - \operatorname{ctg} \varphi_{2ij}) \right) D_{ab_{i, j+1/2}} - \right. \\
& \qquad \qquad \qquad \qquad \qquad \qquad \qquad \qquad \qquad \qquad \qquad \qquad \qquad \qquad \qquad \qquad \qquad \qquad \left. -S_{\eta^{i,j}} W_{\eta^{i,j}} D_{bb_{i, j+1/2}} - \right. \\
& \qquad \qquad \qquad \qquad \qquad \qquad \qquad \qquad \qquad \qquad \qquad \qquad \qquad \qquad \qquad \qquad \qquad \qquad \left. -S_{\xi_i, j} W_{\xi_i, j} D_{aa_{i+1/2, j}} - \right. \\
& \qquad \qquad \qquad \qquad \qquad \qquad \qquad \qquad \qquad \qquad \qquad \qquad \qquad \qquad \qquad \qquad \qquad \qquad \left. -S_{\xi_i, j} \frac{1}{2} \left( \frac{W_{\eta^{i,j}}}{\sin \varphi_{1ij}} + \frac{W_{\eta^{i+1, j}}}{\sin \varphi_{4ij}} + W_{\xi_i, j} (\operatorname{ctg} \varphi_{1ij} - \operatorname{ctg} \varphi_{4ij}) \right) D_{ba_{i+1/2, j}} + \right. \\
& \qquad \qquad \qquad \qquad \qquad \qquad \qquad \qquad \qquad \qquad \qquad \qquad \qquad \qquad \qquad \qquad \qquad \qquad \left. +S_{\xi_i, j+1} W_{\xi_i, j+1} D_{aa_{i+1/2, j+1}} + \right.
\end{aligned} \tag{3.16}$$



$$\begin{aligned}
& + S_{\xi_i, j+1} \frac{1}{2} \left( \frac{W_{\eta^i, j}}{\sin \varphi_{2ij}} + \frac{W_{\eta^{i+1}, j}}{\sin \varphi_{3ij}} + W_{\xi_i, j+1} (\operatorname{ctg} \varphi_{3ij} - \operatorname{ctg} \varphi_{2ij}) \right) D_{\text{ba}_{i+1/2, j+1}} + \\
& + S_{\eta^{i+1}, j} \frac{1}{2} \left( \frac{W_{\xi_i, j}}{\sin \varphi_{4ij}} + \frac{W_{\xi_i, j+1}}{\sin \varphi_{3ij}} + W_{\eta^{i+1}, j} (\operatorname{ctg} \varphi_{3ij} - \operatorname{ctg} \varphi_{4ij}) \right) D_{\text{ab}_{i+1, j+1/2}} + \\
& \qquad \qquad \qquad + S_{\eta^{i+1}, j} W_{\eta^{i+1}, j} D_{\text{bb}_{i+1, j+1/2}} \Big].
\end{aligned}$$

После подстановки (3.12, 3.14–3.16) в (3.13) продифференцируем полученное выражение  $F_h(\mathbf{W})$  по  $W_{\xi_i, j}$  и  $W_{\eta^i, j}$ . 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  $W_{\eta^i, j}$ . Система уравнений решается с помощью итерационного метода с отдельными прогонками по каждому направлению  $\xi$  и  $\eta$ . Из условий  $F_h(\mathbf{W})'_{W_{\xi_i, j}} = 0$  найдем проекцию потока  $W_{\xi_i, j}$ , считая  $W_{\eta^i, j}$  известными с предыдущей итерации, с помощью прогонок вдоль координатной оси  $\xi$ . Затем из уравнений  $F_h(\mathbf{W})'_{W_{\eta^i, j}} = 0$  — проекцию потока  $W_{\eta^i, j}$ , считая  $W_{\xi_i, j}$  известными после предыдущего этапа расчета (Приложение А) [44].

Система замыкается граничными условиями. На поврежденном участке стенки сосуда проекция потока активных тромбоцитов на внешнюю единичную нормаль  $\mathbf{n}$  к стенке равна

$$W_{\eta} = (\mathbf{W}_{\text{акт.}} \mathbf{n}) = -(\mathbf{D} \operatorname{grad} c, \mathbf{n}),$$

где  $\mathbf{n} = (-\sin \alpha \quad \cos \alpha)$ ,  $\alpha$  — угол между касательной к стенке и осью сосуда.

Учтем, что  $(\mathbf{D} \operatorname{grad} c, \mathbf{n}) = (\operatorname{grad} c, \mathbf{D}^* \mathbf{n}) = -c \operatorname{div} \mathbf{D}^* \mathbf{n}$  и  $\mathbf{D}^* = \mathbf{D}$ , тогда

$$W_{\eta} |_{r=R(x)} = (\mathbf{W}_{\text{акт.}} \mathbf{n}) |_{r=R(x)} = c \operatorname{div} \mathbf{D} \mathbf{n}. \quad (3.17)$$

Запишем  $\mathbf{D} \mathbf{n}$  в системе координат  $(x, r)$

$$\mathbf{D} \mathbf{n} = \begin{pmatrix} D_{xx}(x, r) & D_{xr}(x, r) \\ D_{rx}(x, r) & D_{rr}(x, r) \end{pmatrix} \begin{pmatrix} -\sin \alpha \\ \cos \alpha \end{pmatrix} =$$

$$= \begin{pmatrix} -D_{xx}(x,r)\sin\alpha + D_{xr}(x,r)\cos\alpha \\ -D_{rx}(x,r)\sin\alpha + D_{rr}(x,r)\cos\alpha \end{pmatrix}.$$

Вычислим  $\operatorname{div}\mathbf{Dn}$  в системе координат  $(x, r)$

$$\begin{aligned} \operatorname{div}\mathbf{Dn} &= \frac{1}{r}(-D_{rx}(x,r)\sin\alpha + D_{rr}(x,r)\cos\alpha) + \\ &+ \frac{\partial}{\partial r}(-D_{rx}(x,r)\sin\alpha + D_{rr}(x,r)\cos\alpha) + \\ &+ \frac{\partial}{\partial x}(-D_{xx}(x,r)\sin\alpha + D_{xr}(x,r)\cos\alpha). \end{aligned}$$

После преобразований  $\operatorname{div}\mathbf{Dn}$  принимает вид

$$\begin{aligned} \operatorname{div}\mathbf{Dn} &= -\sin\alpha \left( \frac{D_{rx}(x,r)}{r} + \frac{\partial D_{rx}(x,r)}{\partial r} + \frac{\partial D_{xx}(x,r)}{\partial x} \right) + \\ &+ \cos\alpha \left( \frac{D_{rr}(x,r)}{r} + \frac{\partial D_{rr}(x,r)}{\partial r} + \frac{\partial D_{xr}(x,r)}{\partial x} \right). \end{aligned} \quad (3.18)$$

На стенке сосуда компоненты матрицы  $\mathbf{D}$  приближены линейной интерполяцией по трем точкам  $(x_{ny,j+1/2}, r_{ny,j+1/2})$ ,  $(x_{ny-1/2,j}, r_{ny-1/2,j})$ ,  $(x_{ny-1/2,j+1}, r_{ny-1/2,j+1})$

$$D_{rr}(x,r) = a_{rr,j}x + b_{rr,j}r + c_{rr,j}.$$

Аналогично найдем коэффициенты  $a_{xx,j}$ ,  $b_{xx,j}$ ,  $c_{xx,j}$ ,  $a_{rx,j}$ ,  $b_{rx,j}$ ,  $c_{rx,j}$ ,  $a_{xr,j}$ ,  $b_{xr,j}$ ,  $c_{xr,j}$  линейной интерполяции  $D_{xx}(x,r)$ ,  $D_{rx}(x,r)$  и  $D_{xr}(x,r)$ . Тогда в (3.18) производные компонент матрицы  $\mathbf{D}$  в точке  $(x_{ny,j+1/2}, r_{ny,j+1/2})$  легко вычисляются.

В каждой приграничной ячейке приблизим границу сосуда прямой, проходящей через точки  $(x_j, r_j)$  и  $(x_{j+1}, r_{j+1})$ . Обозначим  $\alpha_j$  угол между этой прямой и осью сосуда. Тогда справедливы

соотношения  $\sin \alpha_j = \frac{r_{j+1} - r_j}{\sqrt{(r_{j+1} - r_j)^2 + (x_{j+1} - x_j)^2}}$  и

$$\cos \alpha_j = \frac{x_{j+1} - x_j}{\sqrt{(r_{j+1} - r_j)^2 + (x_{j+1} - x_j)^2}}.$$

Разностный аналог граничного условия для потока активных тромбоцитов на стенку сосуда (3.17) с использованием (3.18) запишем в виде

$$W_{\eta,ny,j}^{n+1} = c_{ny-1,j}^{n+1} \left( \cos \alpha_j \left( \frac{D_{rr_{ny,j+1/2}}}{r_{ny,j+1/2}} + b_{rr,j} + a_{xr,j} \right) - \sin \alpha_j \left( \frac{D_{rx_{ny,j+1/2}}}{r_{ny,j+1/2}} + b_{rx,j} + a_{xx,j} \right) \right),$$

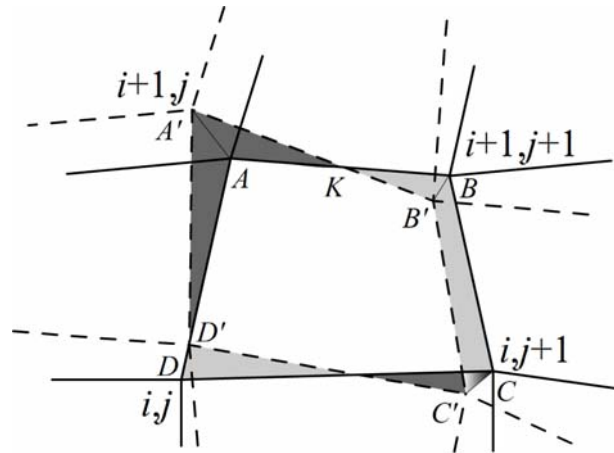
где концентрация активных тромбоцитов на n+1-м шаге по времени выражена через потоки по формуле (3.14)

$$c_{ny-1,j}^{n+1} = c_{ny-1,j}^n + \frac{\tau}{\Omega_{ny-1,j}} (W_{\xi,ny-1,j}^{n+1} S_{\xi,ny-1,j} - W_{\xi,ny-1,j+1}^{n+1} S_{\xi,ny-1,j+1} + W_{\eta,ny-1,j}^{n+1} S_{\eta,ny-1,j} - W_{\eta,ny,j}^{n+1} S_{\eta,ny,j}).$$

### 3.3 Пересчет значений концентрации на перестроенную сетку

Если объем тромбоцитов, налипших на активированный участок сетки или тромба, занимает половину объема приграничной ячейки, то происходит перестроение расчетной области — объем, занятый тромбоцитами, исключается из области. Затем строится разностная сетка, соответствующая новой расчетной области [16]. Значения концентраций в ячейках «новой» сетки не равны значениям в соответствующих ячейках «старой», так как они занимают разные части расчетной области.

Рассмотрим алгоритм расчета концентрации тромбоцитов в «новой» ячейке из концентраций, известных в «старых» ячейках. Обозначим узлы  $i,j$ -й «старой» ячейки  $A, B, C, D$ , а «новой» —  $A', B', C', D'$  (рис. 22). Считаем, что смещения узлов сетки ( $AA', BB', CC', DD'$ ) малы и что концентрации в соседних ячейках приблизительно одинаковы.



**Рис. 22. Ячейка сетки ( $i,j$ ) до перестроения сетки (сплошная линия) и после (пунктир). Светло-серым показаны площади, соответствующие концентрации  $i,j$ -й ячейки, темно-серым — соседних ячеек. Треугольник около  $i,j+1$ -го узла, отмеченный градиентом серого, учитывается с концентрацией и  $i,j$ -й ячейки, и соседних**

Количество вещества в «новой» ячейке равно

$$\tilde{c}_{i,j}^n \tilde{\Omega}_{i,j} = c_{i,j}^n \Omega_{i,j} + \delta_{\text{top}} + \delta_{\text{bottom}} + \delta_{\text{left}} + \delta_{\text{right}},$$

где  $\delta_{\text{top}}, \delta_{\text{bottom}}, \delta_{\text{left}}, \delta_{\text{right}}$  — количество вещества в многоугольниках, которые не принадлежат и «новой», и «старой» ячейке одновременно (на рис. 22 они обозначены темным и светлым серым цветом). Знак  $\delta$  положительный, если многоугольник принадлежит «новой» ячейке, и отрицательный, если не принадлежит ей. Если многоугольник принадлежит «старой» ячейке, то  $\delta$  в ней вычисляется по значению концентрации  $c_{i,j}^n$ , если не принадлежит — по значению концентрации соседней ячейки. Например, на рис. 22

$$\delta_{\text{top}} = c_{i+1,j}^n S_{AA'K} - c_{i,j}^n S_{BB'K},$$

$$\delta_{\text{right}} = -c_{i,j}^n S_{BB'C'C}.$$

### 3.4 Результаты расчетов

Проведены расчеты упрощенной постановки задачи — в случае, когда форменные элементы представлены только активированными тромбоцитами. Тогда система (3.5–3.8) сводится к одному уравнению (3.8). Для численного решения системы использованы значения параметров  $k_w = 2$ ,  $k_1 = 15$ ,  $k_2 = 0,5$ ,  $k = 20$ ,  $m = 2$ . Задача решалась в цилиндрической области. Диаметр сосуда  $2R = 0,1$  мм, длина рассматриваемого участка — 0,4 мм. Тромбоциты приближаются сферическими частицами радиуса 1 мкм. Во входном сечении сосуда задан стационарный профиль течения Пуазейля.

Поток крови характеризует число Рейнольдса. В рассматриваемой постановке задачи

$$\text{Re} = \frac{\rho v_{\text{max}} d}{\eta},$$

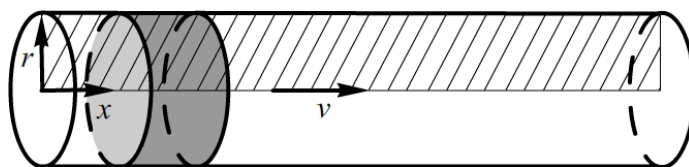
где  $\rho$  — плотность жидкости,  $v_{\text{max}}$  — характерная скорость, принятая равной максимальной скорости течения,  $d$  — диаметр сосуда,  $\eta$  — динамическая вязкость жидкости. В приведенных ниже результатах расчетов изменяется значение  $v_{\text{max}}$ . Для расчетов выбран диапазон значений числа Рейнольдса от 1 до 100. В венах и периферических сосудах  $\text{Re}$  мало [106], поэтому наибольший интерес в случае малых сосудов представляют результаты при  $\text{Re} \leq 10$ . Максимальная скорость течения  $v_{\text{max}} = 0,01$  м/с соответствует  $\text{Re} = 100$ ,  $v_{\text{max}} = 0,001$  м/с —  $\text{Re} = 10$ ,  $v_{\text{max}} = 0,0001$  м/с —  $\text{Re} = 1$ .

Задача приведена к безразмерному виду. Характерные величины: радиус сосуда  $R$ , время  $T = R/v_{\text{max}}$ . Далее на графиках все

результаты представлены в безразмерном виде. Расчеты проводились на сетке  $240 \times 30$  ячеек. Начальное значение концентрации тромбоцитов —  $8 \cdot 10^{11} \text{ л}^{-1} = 800 \cdot 10^{12} \text{ м}^{-3}$ , в безразмерном представлении — 100.

### 3.4.1 Тромбообразование в цилиндрическом сосуде

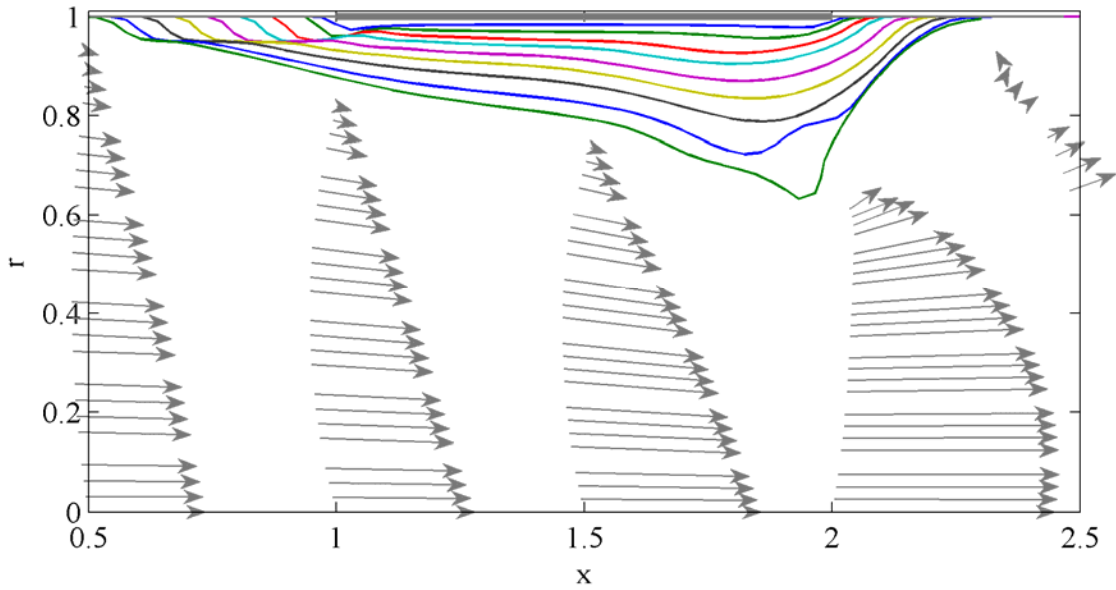
Рассмотрим образование тромба в цилиндрическом сосуде радиуса  $R$  и длины  $8R$ . В начальный момент времени активирован участок стенки  $R < x < 2R$  (рис. 23).



**Рис. 23.** Цветом выделен кольцевой поврежденный участок сосуда.

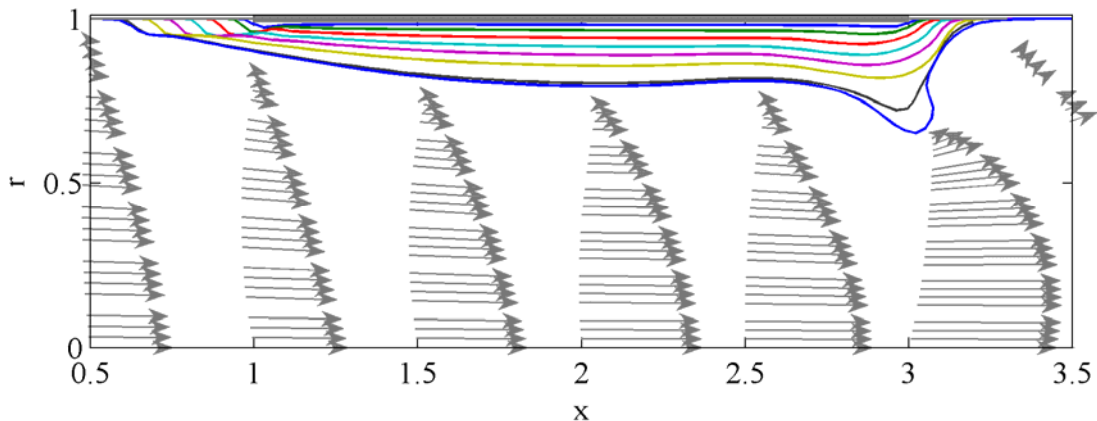
**Штриховкой показана расчетная область. Стрелкой обозначено направление скорости потока**

На рис. 24–36 приведены результаты расчетов при различных значениях числа Рейнольдса и длины  $l$  активированного участка стенки сосуда. На рис. 24 показан рост тромба при  $t = 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 42.76$  при значении  $Re = 10$ . Заметно, что тромб толще с краю, нижнего по течению. Различима область возвратного течения за тромбом. Тромб около стенки сосуда растет и вниз по потоку, и против потока.



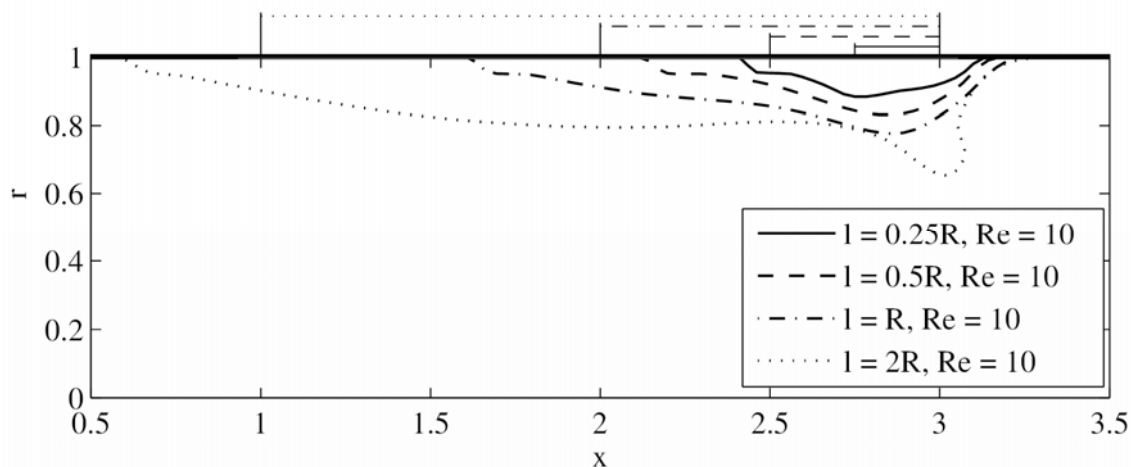
**Рис. 24.** Форма тромба при значении  $Re = 10$  в моменты времени  $t = 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 42.76$  и поле скоростей при  $t = 42.76$ . Фрагмент расчетной области. Активный участок стенки  $R < x < 2R$  выделен жирной линией,  $l = R$

Увеличим длину участка стенки, активированного начальным момент времени,  $R < x < 3R$ . На рис. 25 показан рост тромба при  $t = 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 35.8$ . При  $Re = 10$  и  $l = 2R$  (в отличие от случая  $l = R$ ) с дальней по потоку стороны тромба формируется выступ, направленный вдоль потока.



**Рис. 25.** Форма тромба при значении  $Re = 10$  в моменты времени  $t = 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 35.8$  и поле скоростей при  $t = 35.8$ . Фрагмент расчетной области. Активный участок стенки  $R < x < 3R$  выделен жирной линией,  $l = 2R$

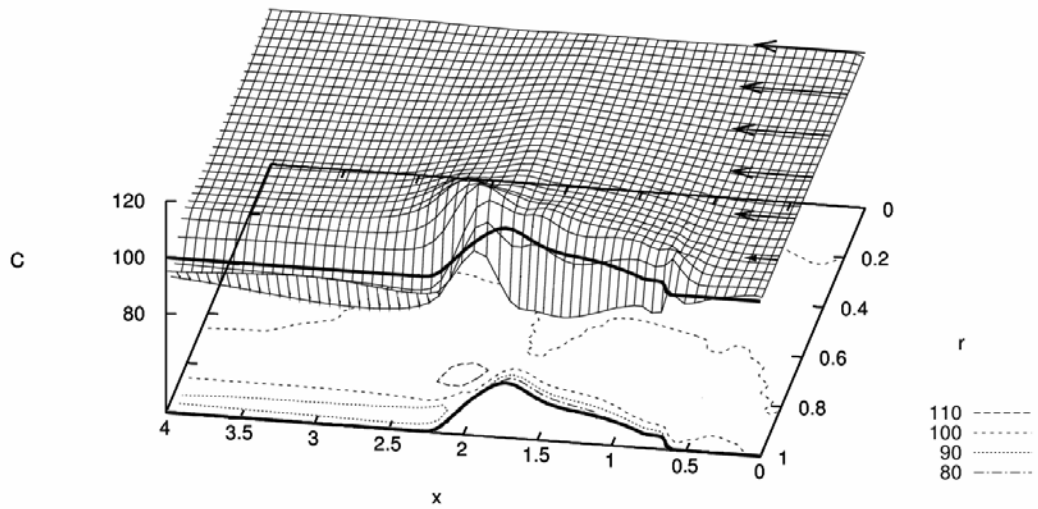
На рис. 26 приведена зависимость формы тромба от длины поврежденного участка стенки сосуда при  $Re = 10$  в момент времени  $t = 35.8$ .



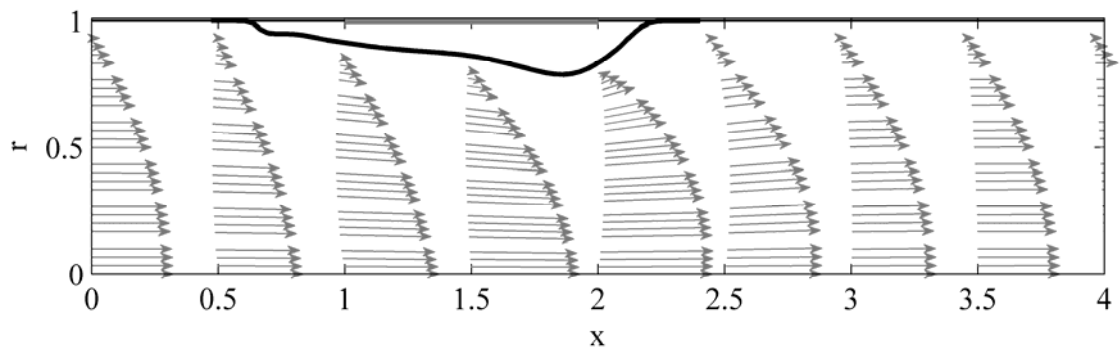
**Рис. 26. Зависимость формы тромба от длины  $l$  активированного участка стенки сосуда,  $l = R/4, R/2, R, 2R$  (показаны над графиком линиями соответствующего типа). Фрагмент расчетной области.  $t = 35.8$ .  $Re = 10$**

На рис. 27–30 приведены распределения концентрации тромбоцитов и поле скоростей в момент времени  $t = 35$  при  $Re = 10$  и длине активированного участка стенки  $l = R, R/2$ . Концентрация тромбоцитов заметно повышается за тромбом в зоне возвратного течения. В отличие от результатов [11] не наблюдается падения концентрации до нуля около тромба (рис. 27, 29). По-видимому, это объясняется тем, что учтена диффузия во всех направлениях, а не только в перпендикулярном локальной скорости потока.

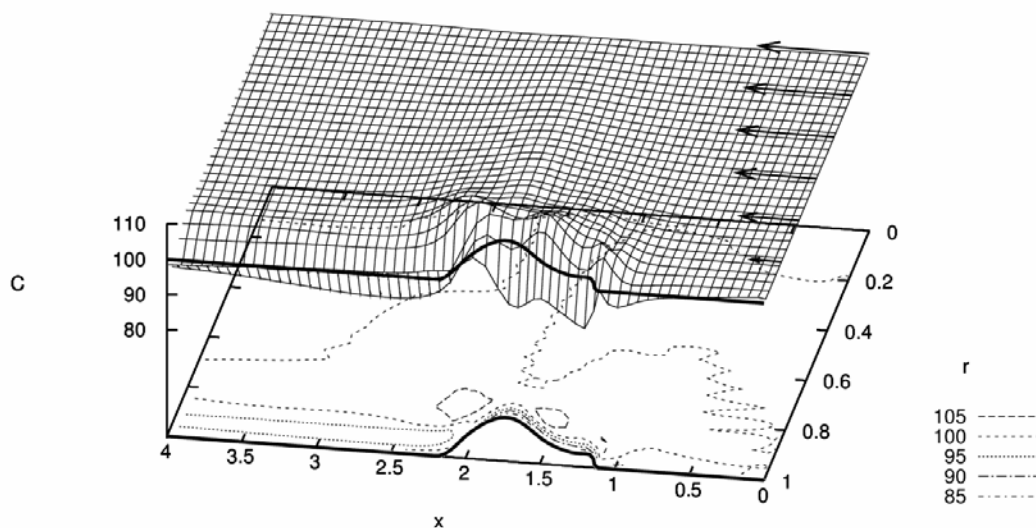




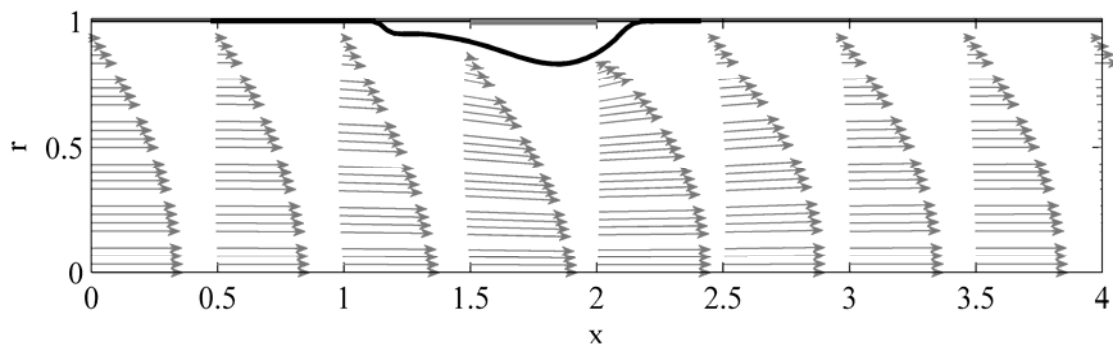
**Рис. 27. Распределение концентрации активных тромбоцитов (трехмерная поверхность и линии уровня), граница сосуда и граница тромба (жирная линия) и направление потока во входном сечении (векторы) в момент времени  $t = 35$ .  $Re = 10$ .  $l = R$ . Фрагмент расчетной области**



**Рис. 28. Форма тромба и поле скоростей потока в момент времени  $t = 35$ .  $Re = 10$ .  $l = R$ . Фрагмент расчетной области**

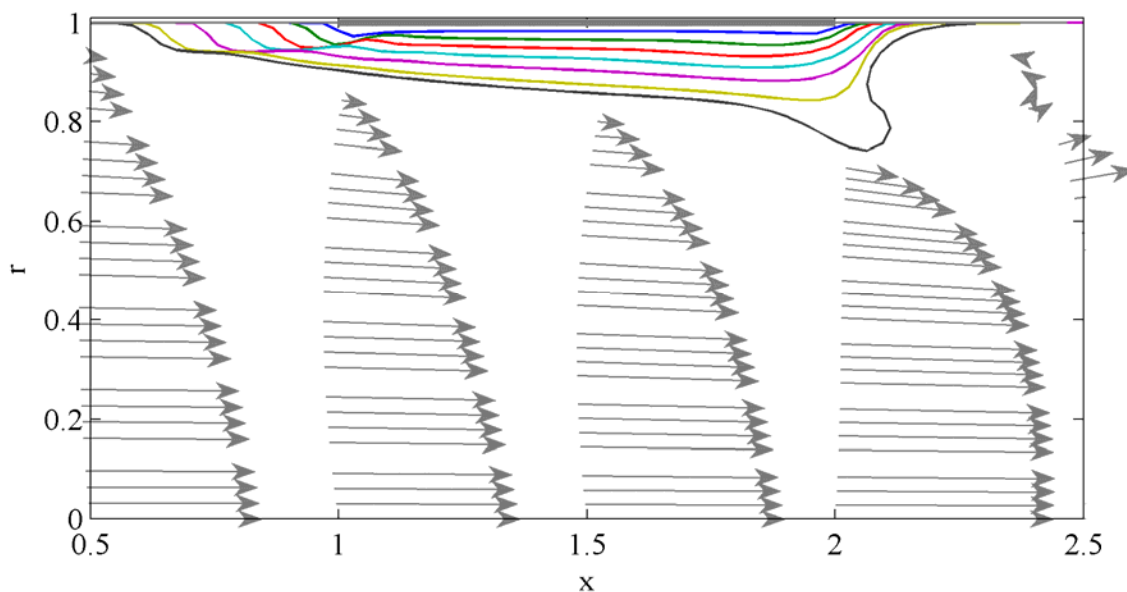


**Рис. 29. Распределение концентрации активных тромбоцитов (трехмерная поверхность и линии уровня), граница сосуда и граница тромба (жирная линия) и направление потока во входном сечении (векторы) в момент времени  $t = 35$ .  $Re = 10$ .  $l = R/2$ . Фрагмент расчетной области**



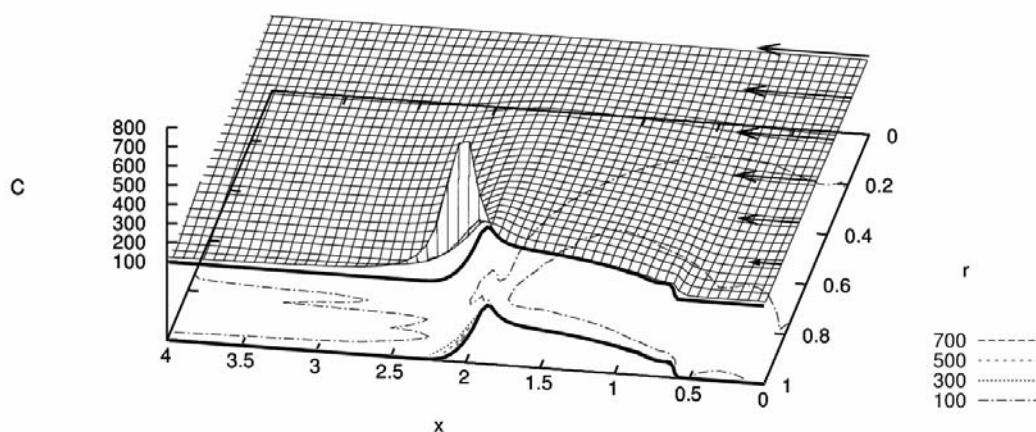
**Рис. 30. Форма тромба и поле скоростей потока в момент времени  $t = 35$ .  $Re = 10$ .  $l = R/2$ . Фрагмент расчетной области**

Форма тромба зависит от числа Рейнольдса. На рис. 31 показан рост тромба при  $t = 0.5, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 3.182$  при значении  $Re = 100$ . За тромбом заметна область возвратного течения. На рис. 24 и 31 показано, что при одной и той же длине активированного участка стенки при  $Re = 100$  с дальней по потоку стороны тромба формируется выступ, направленный вдоль потока, а при  $Re = 10$  выступ не формируется.

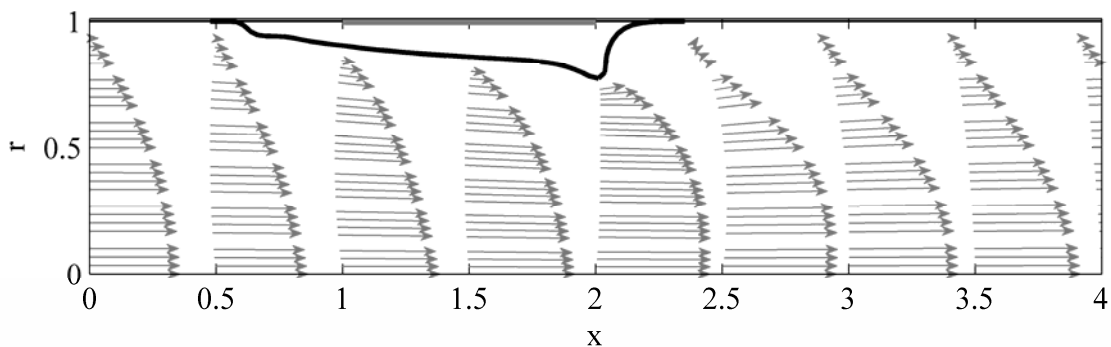


**Рис. 31.** Форма тромба при значении  $Re = 100$  в моменты времени  $t = 0.5, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 3.182$  и поле скоростей при  $t = 3.182$ . Фрагмент расчетной области. Активный участок стенки  $R < x < 2R$  выделен жирной линией,  $l = R$

На рис. 32–33 приведено распределение концентрации тромбоцитов при  $Re = 100$  и поле скоростей в момент времени  $t = 3.17$ . Аналогично случаю  $Re = 10$  концентрация тромбоцитов повышается за тромбом в зоне возвратного течения.

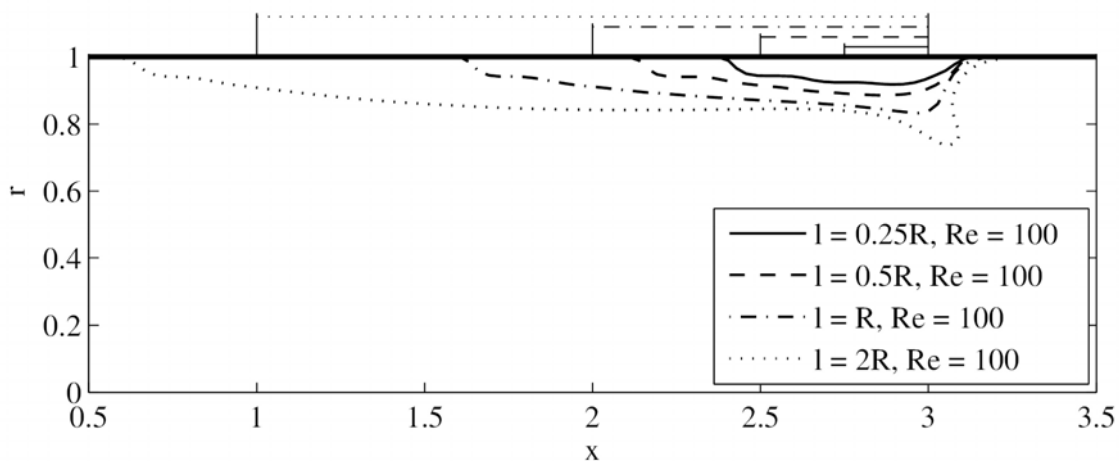


**Рис. 32.** Распределение концентрации активных тромбоцитов (трехмерная поверхность и линии уровня), граница сосуда и граница тромба (жирная линия) и направление потока во входном сечении (векторы) в момент времени  $t = 3.17$ .  $Re = 100$ .  $l = R$ . Фрагмент расчетной области.

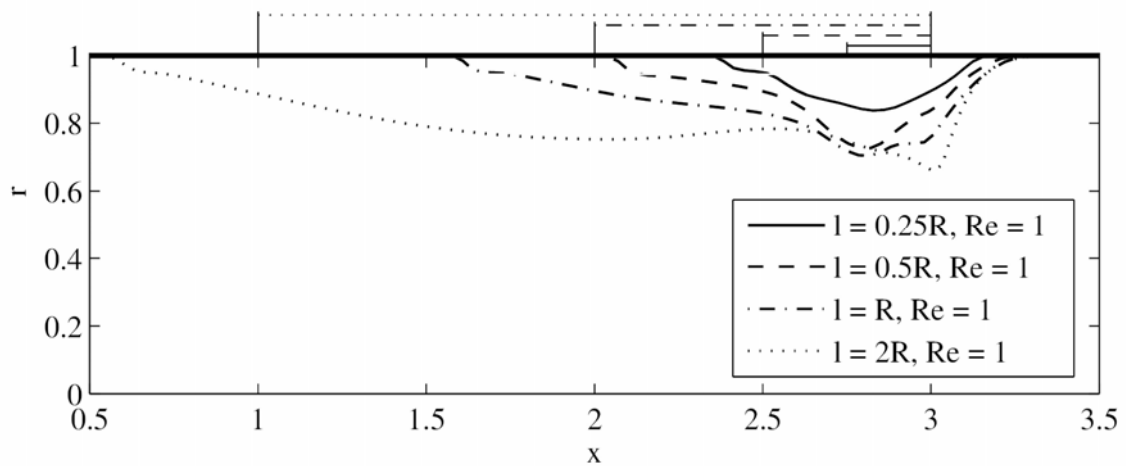


**Рис. 33. Форма тромба и поле скоростей потока в момент времени  $t = 3.17$ .  $Re = 100$ .  $l = R$ . Фрагмент расчетной области**

На рис. 34–35 приведены зависимости формы тромба от длины  $l$  активированного участка стенки сосуда при  $Re = 100$  и  $Re = 1$ . Чем больше  $l$ , тем быстрее тромб перекрывает просвет сосуда.

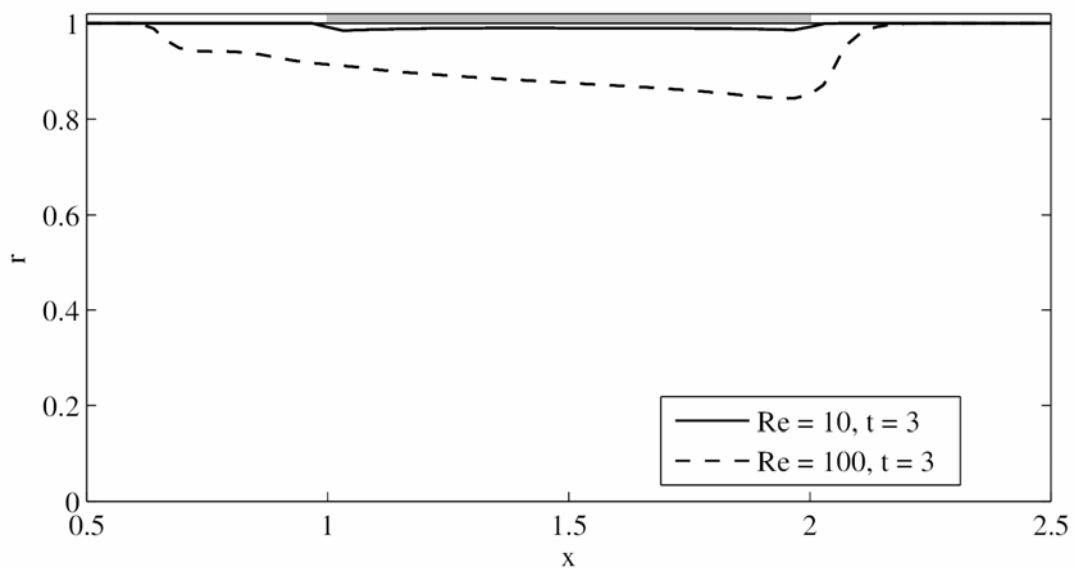


**Рис. 34. Зависимость формы тромба от длины  $l$  активированного участка стенки сосуда,  $l = R/4, R/2, R, 2R$  (показаны над графиком линиями соответствующего типа).  $t = 3.018$ .  $Re = 100$ . Фрагмент расчетной области**



**Рис. 35.** Зависимость формы тромба от длины  $l$  активированного участка стенки сосуда,  $l = R/4, R/2, R, 2R$  (показаны над графиком линиями соответствующего типа).  $t = 39.14$ .  $Re = 1$ . Фрагмент расчетной области

Рис. 34 демонстрирует зависимость скорости роста тромба от числа Рейнольдса. В один и тот же момент времени толщина тромба при  $Re = 10$  и  $Re = 100$  отличается приблизительно в 10 раз.



**Рис. 36.** Сравнение толщины тромба при  $Re = 10$  и  $Re = 100$  в момент времени  $t = 3$ . Фрагмент расчетной области

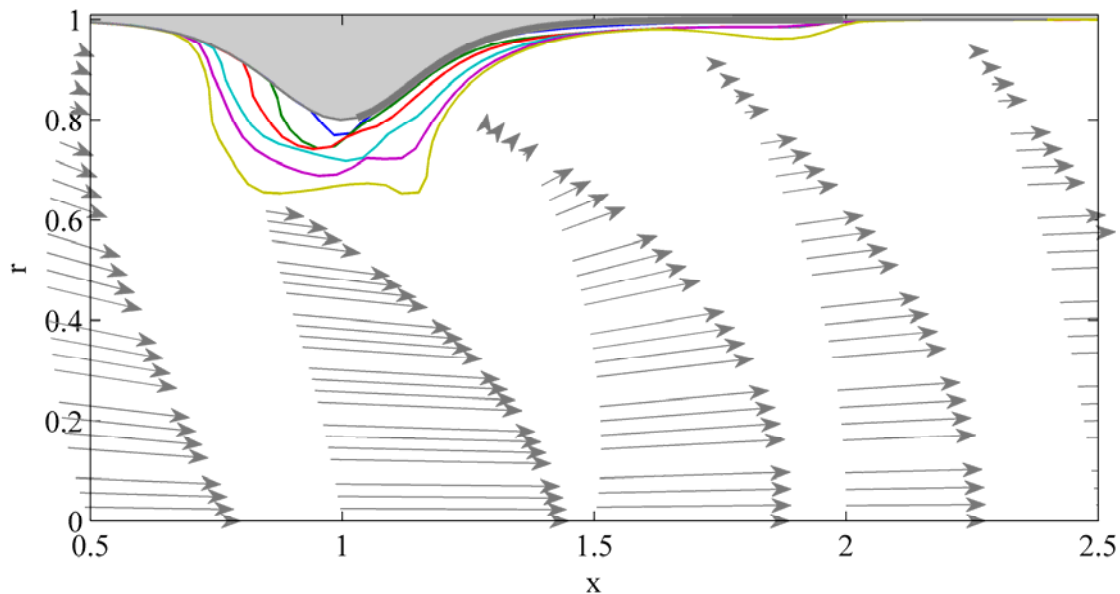
По приведенным выше результатам расчетов можно сделать вывод, что форма тромба зависит от длины активированного участка стенки сосуда и числа Рейнольдса.

### 3.4.2 Тромбообразование в стенозированном сосуде

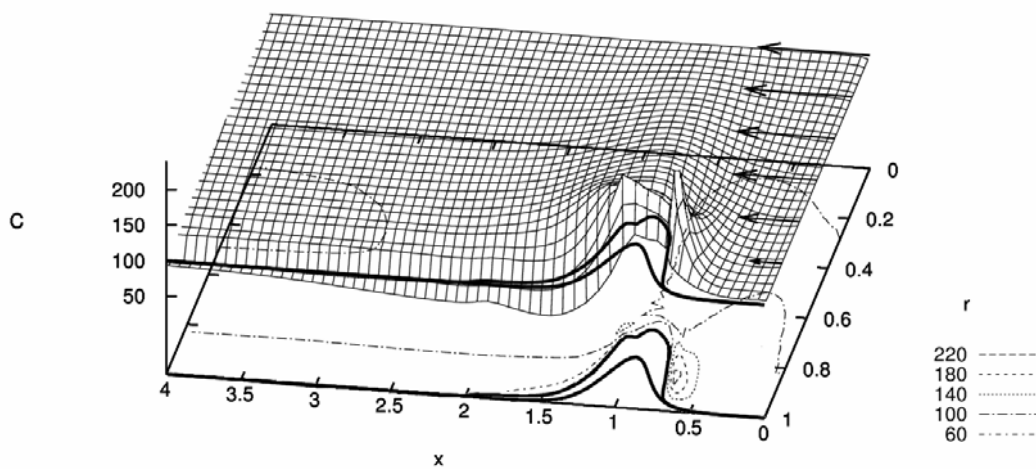
Нередко тромбы образуются на стенозированных участках сосудов или в аневризмах. Форма стенки осесимметричного стенозированного сосуда задана функцией

$$r(x) = R \left( 1 - \frac{A}{\operatorname{ch}^2 \left( \frac{x - x_0}{B} \right)} \right),$$

где  $A$  — максимальная толщина стеноза,  $B$  — полуширина стеноза на половине  $A$ ,  $x_0$  — координата, соответствующая максимальной толщине стеноза. Активированный участок стенки имеет такие же координаты, как на рис. 24 в случае цилиндрического сосуда —  $R < x < 2R$ . По результатам, приведенным на рис. 37, можно сделать вывод, что при расположении активной области стенки на стенозе получается тромб качественно другой формы, чем на прямом участке стенки (рис. 24). В таком случае тромб нарастает преимущественно в части активной области, расположенной на стенозе. Концентрация тромбоцитов повышается перед стенозом и тромбом на стенозе (рис. 38).



**Рис. 37. Форма тромба в стенозированном сосуде в моменты времени  $t = 5, 7.5, 10, 12.5, 14.8$  и поле скоростей при  $t = 11.16$ .  $Re = 10$ . Максимальная толщина стеноза  $A = 0.2R$ . Фрагмент расчетной области. Активный участок стенки выделен жирной линией**



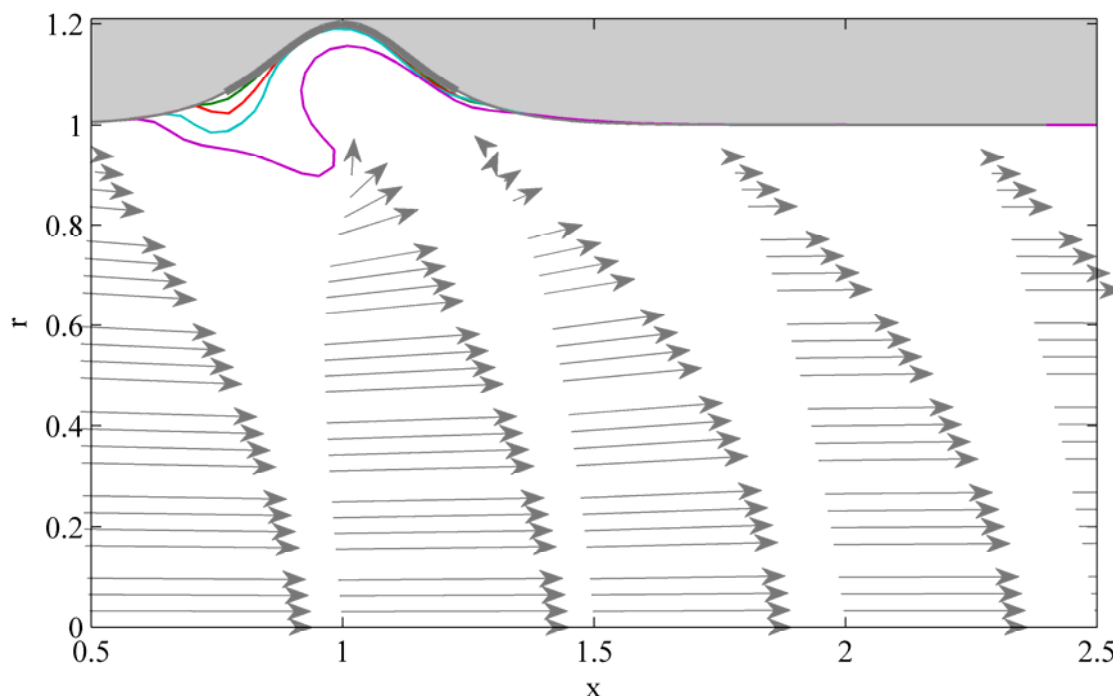
**Рис. 38. Распределение концентрации активных тромбоцитов в стенозированном сосуде (трехмерная поверхность и линии уровня), граница сосуда и граница тромба (жирная линия) и направление потока во входном сечении (векторы) в момент времени  $t = 12.5$ .  $Re = 10$ . Фрагмент расчетной области**

### 3.4.3 Тромбообразование в сосуде с аневризмой

Аналогично форме стенки стенозированного сосуда, форма осесимметричного сосуда с аневризмой задана функцией

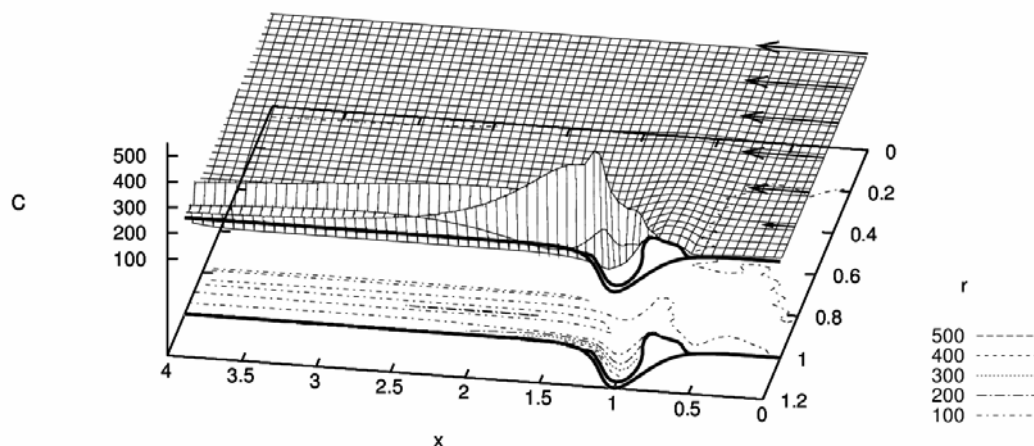
$$r(x) = R \left( 1 + \frac{A}{\operatorname{ch}^2\left(\frac{x-x_0}{B}\right)} \right).$$

Активированный участок аневризмы имеет координаты  $0.75R < x < 1.25R$ . На рис. 39–42 приведены результаты расчетов формирования тромба в сосуде с аневризмой характерного размера  $A = 0.2R$  и  $A = 0.1R$  при различных значениях числа Рейнольдса. В случае  $A = 0.2R$  с краю аневризмы, ближнего по потоку, формируется выступ, направленный вдоль потока. Тромб с дальней по потоку стороны аневризмы при большем значении  $Re$  утолщается больше (рис. 39, 41).

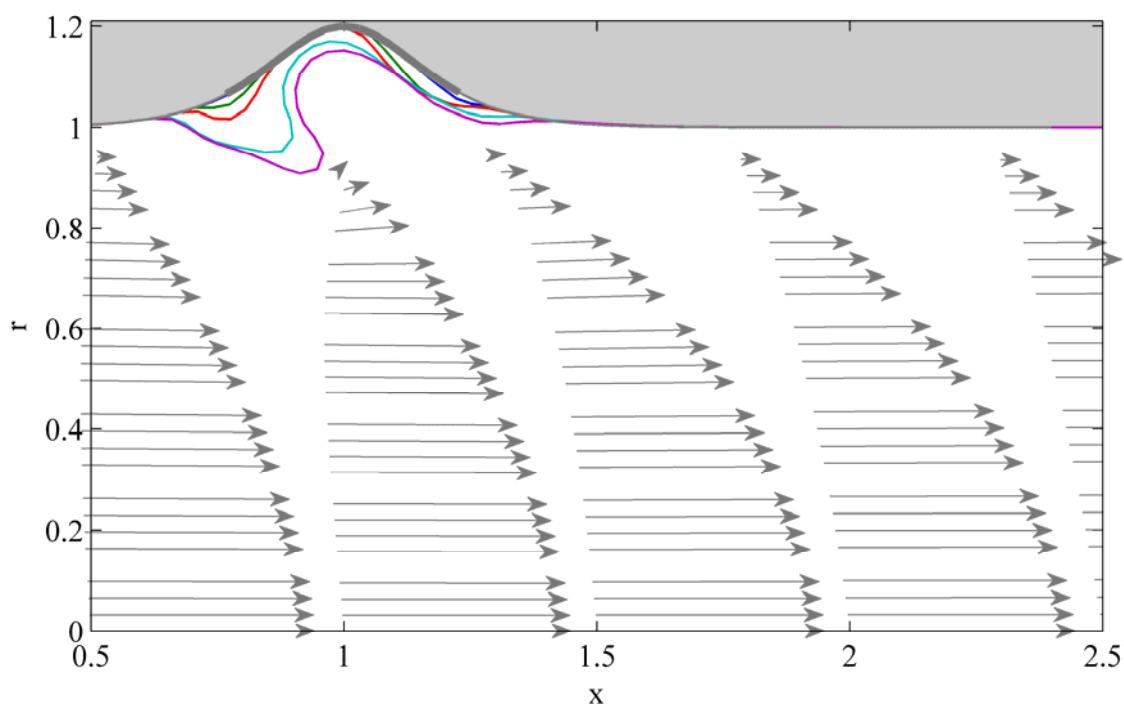


**Рис. 39. Форма тромба в сосуде с аневризмой характерного размера  $A = 0.2R$ , в моменты времени  $t = 5, 7.5, 10, 12.24$  и поле скоростей при  $t = 12.24$ .  $Re = 10$ . Фрагмент расчетной области. Активный участок выделен жирной линией**



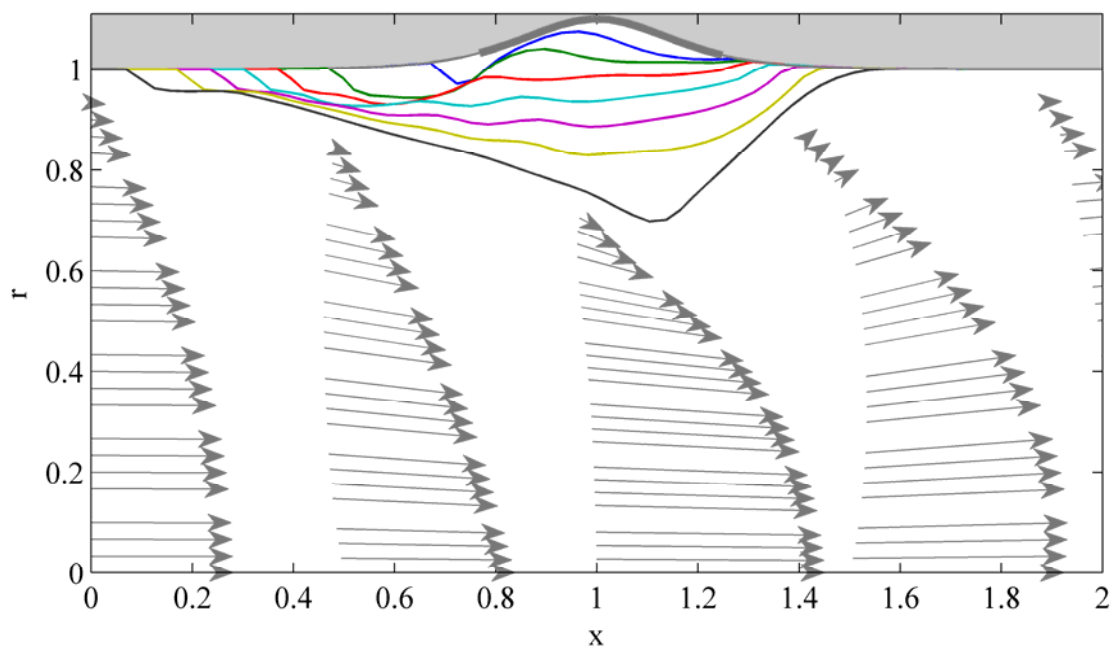


**Рис. 40.** Распределение концентрации активных тромбоцитов в сосуде с аневризмой (трехмерная поверхность и линии уровня), граница сосуда и граница тромба (жирная линия) и направление потока во входном сечении (векторы) в момент времени  $t = 12$ .  $Re = 10$ . Фрагмент расчетной области



**Рис. 41.** Форма тромба в сосуде с аневризмой характерного размера  $A = 0.2R$ , в моменты времени  $t = 0.5, 0.75, 1, 1.037$  и поле скоростей при  $t = 1.037$ .  $Re = 100$ . Фрагмент расчетной области. Активный участок стенки выделен жирной линией

Если размер аневризмы небольшой ( $A = 0.1R$ , рис. 42), то тромб заполняет аневризму и далее приобретает форму, схожую с тромбом на прямом участке стенки сосуда (рис. 24).



**Рис. 42. Форма тромба в сосуде с аневризмой характерного размера  $A = 0.1R$ , в моменты времени  $t = 10, 20, \dots, 70$  и поле скоростей при  $t = 70$ .  $Re = 10$ . Фрагмент расчетной области. Активный участок стенки выделен жирной линией**

### **3.5 Заключение к главе 3**

В главе 3 приближенно вычислены компоненты матрицы сдвиговой диффузии тромбоцитов в сдвиговом потоке жидкости с учетом переноса тромбоцитов как в направлении, перпендикулярном локальной скорости потока, так и в тангенциальном. Модифицирован численный метод расчета уравнений модели переноса тромбоцитов в потоке вязкой жидкости с учетом заполненной матрицы сдвиговой диффузии тромбоцитов. Приведены результаты численных расчетов формирования тромбоцитарных тромбов в осесимметричных сосудах — цилиндрическом, стенозированном, с аневризмой. Для случая цилиндрического сосуда приведены результаты расчетов с активированным участком стенки сосуда длины, равной радиусу сосуда  $R, 0.25R, 0.5R, 2R$ . Чем меньше активированный участок, тем медленнее тромб перекрывает просвет сосуда.

Показано, что на форму тромба влияет значение числа Рейнольдса, размер поврежденного участка и форма стенки сосуда (расположение поврежденного участка в цилиндрическом, в стенозированном сосуде или в аневризме). В цилиндрическом сосуде тромб больше перекрывает просвет сосуда со стороны, дальней по течению. Если в цилиндрическом сосуде активирован достаточно длинный участок стенки или число Рейнольдса достаточно большое, то с дальней по течению стороны тромб формируется выступ, направленный вдоль потока.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В заключение приведем основные результаты диссертационной работы.

1. Модифицирован способ оценки скорости автоволны на основе численного решения системы по пространственному распределению компонент. Полученное с его помощью значение скорости автоволны совпадает со значением, полученным в ходе численного решения задачи для системы уравнений в частных производных.
2. Показано, что скорость распространения автоволны свертывания крови сильнее всего зависит от реакций активации тромбина, ингибирования тромбина антитромбином АТ-III и образования комплекса тромбина с  $\alpha_2$ -макроглобулином. Получена неявная зависимость скорости автоволны свертывания от коэффициентов диффузии этих веществ.
3. Приблизительно вычислены компоненты матрицы сдвиговой диффузии тромбоцитов в сдвиговом потоке жидкости с учетом переноса тромбоцитов не только в направлении, перпендикулярном локальной скорости потока, но и в тангенциальном.
4. Модифицирован и программно реализован численный метод расчета уравнений модели переноса тромбоцитов в потоке вязкой жидкости с учетом заполненной матрицы сдвиговой диффузии тромбоцитов.
5. На основе численных расчетов показано, что форма тромбоцитарного тромба, образующегося в потоке вязкой жидкости, зависит от значения числа Рейнольдса и размера поврежденного участка стенки сосуда.

## **БЛАГОДАРНОСТИ**

Автор выражает искреннюю благодарность своему научному руководителю Алексею Ивановичу Лобанову за неоценимую помощь в подготовке работы. Автор благодарит А.А. Токарева, В.А. Гаранжу, Ф.И. Атауллаханова, М.А. Пантелеева, сотрудников лаборатории физической биохимии системы крови ГНЦ МЗ РФ за полезные замечания и обсуждение результатов.

## СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. Атауллаханов Ф.И., Волкова Р.И., Гурия Г.Т. и др. Пространственные аспекты свертывания крови. III. Рост тромба *in vitro* // Биофизика. 1995. Т. 40. № 6. С. 1320–1328.
2. Атауллаханов Ф.И., Гурия Г.Т. Пространственные аспекты свертывания крови. I. Гипотеза // Биофизика. 1994. Т. 39. № 1. С. 89–96.
3. Атауллаханов Ф.И., Гурия Г.Т., Сафрошкина А.Ю. Пространственные аспекты свертывания крови. II. Феноменологическая модель // Биофизика. 1994. Т. 39. № 1. С. 97–106.
4. Атауллаханов Ф.И., Зарницина В.И., Кондратович А.Ю. и др. Особый класс автоволн — автоволны с остановкой — определяет пространственную динамику свертывания крови // Успехи физических наук. 2002. Т. 172. № 6. С. 671–690.
5. Атауллаханов Ф.И., Лобанова Е.С., Морозова О.Л. и др. Сложные режимы распространения возбуждения и самоорганизация в модели свертывания крови // Успехи физических наук. 2007. Т. 177. № 1. С. 87–104.
6. Атауллаханов Ф.И., Лобанова Е.С., Пантелеев М.А. и др. Информационно-вычислительные технологии в исследовании регуляции метаболических систем. Регуляция свертывания крови // I-ая Национальная конф. «Информационно-вычислительные технологии в решении фундаментальных научных проблем и прикладных задач химии, биологии, фармацевтики, медицины», ИВТН-2002. Москва. 2002. С. 1–19.
7. 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.
8. Барынин А.Ю., Стариков И.А., Ханин М.А. Математические модели физиологии гемостаза // Изв. АН Серия биологическая. 1999. Т. 1. С. 59–66.
9. Белинцев Б.Н., Дибров Б.Ф. Нелинейная устойчивость в распределенной триггерной системе // Биофизика. 1978. Т. 23. № 5. С. 864–869.

10. *Биколов 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.
11. *Буравцев В.Н., Лобанов А.И., Украинец А.В.* Математическая модель роста тромбоцитарного тромба // Математическое моделирование. 2009. Т. 21. № 3. С. 109–119.
12. *Бутылин А.А., Пантелеев М.А., Атауллаханов Ф.И.* Пространственная динамика свертывания крови // Российский химический журнал. 2007. Т. 51. № 1. С. 45–50.
13. *Васильев В.А., Романовский Ю.М., Яхно В.* Автоволновые процессы. М.: Наука, 1987. 240 с.
14. *Гавриков М.Б.* Стационарные нелинейные волны в квазинейтральной плазме // Препринт: Институт прикладной математики имени М.В. Келдыша. 1990. №. 79. С. 28.
15. *Галлагер Р.* Метод конечных элементов. Основы. М.: Мир, 1984. 428 с.
16. *Гаранжа В.А.* Барьерный метод построения квазиизометричных сеток // Журнал вычислительной математики и математической физики. 2000. Т. 40. № 11. С. 1685–1705.
17. Гемостаз. Физиологические механизмы, принципы диагностики основных форм геморрагических заболеваний / под ред. Н.Н. Петрищева, Л.П. Папаян. СПб.: Издательство СПбГМУ, 1999. 115 с.
18. *Голуб Д., Ван Лоун Ч.* Матричные вычисления. М.: Мир, 1999. 548 с.
19. *Грицюк А.И., Мосова Е.Н., Грицюк И.А.* Практическая гемостазиология. Киев: Здоров'я, 1994. 256 с.
20. *Гузеватых А.И., Лобанов А.И., Гурия Г.Т.* Математическое моделирование активации внутрисосудистого тромбообразования вследствие развития стеноза // Математическое моделирование. 2000. Т. 12. № 4. С. 39–60.
21. *Гурия Г.Т., Лобанов А.И., Старожилова Т.К.* Формирование аксиально-симметричных структур в возбудимых средах с активным восстановлением // Биофизика. 1998. Т. 43. № 3. С. 526–534.

22. *Жалялов А.С., Пантелеев М.А.* Экспериментальное исследование пространственной динамики фибринолиза in-vitro в присутствии урокиназы и стрептокиназы // Ученые записки физического факультета. 2012. Т. 122702. № 2. С. 2–6.
23. *Каро К., Педли Т., Шротер Р. и др.* Механика кровообращения. М.: Мир, 1981. 607 с.
24. *Каханер Д., Моулер К., Нэш С.* Численные методы и программное обеспечение. М.: Мир. 1998. 575 с.
25. *Климов Д.М., Петров А.Г., Георгиевский Д.В.* Вязкопластические течения: динамический хаос, устойчивость, перемешивание. М.: Наука, 2005. 394 с.
26. *Коннор Д., Бреббиа К.* Метод конечных элементов в механике жидкости. Л.: Судостроение, 1979. 264 с.
27. *Коршия Т.К., Тишкин В.Ф., Фаворский А.П. и др.* Вариационный подход к построению разностных схем для уравнений теплопроводности на криволинейных сетках // Журнал вычислительной математики и математической физики. 1980. Т. 20. № 2. С. 401–421.
28. *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.
29. *Ладыженская О.А.* Математические вопросы динамики вязкой несжимаемой жидкости. М.: Наука, 1970. 288 с.
30. *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.
31. *Лобанов А.И.* Модели клеточных автоматов // Компьютерные исследования и моделирование. 2010. Т. 2. № 3. С. 273–293.
32. *Лобанов А.И., Старожилова Т.К.* Качественное исследование начального этапа формирования неравновесных структур в модели типа «реакция-диффузия» // Математическое моделирование. 1997. Т. 9. № 12. С. 3–15.
33. *Лобанов А.И., Старожилова Т.К., Гурия Г.Т.* Численное исследование структурообразования при свертывании крови // Математическое моделирование. 1997. Т. 9. № 8. С. 83–95.



34. *Мазуров П.В.* Физиология и патология тромбоцитов. М.: Литерра, 2011. 456 с.
35. *Мазья В.Г.* Граничные интегральные уравнения // Итоги науки и техники. Серия «Современные проблемы математики. Фундаментальные направления. 1988. Т. 27. С. 131–228.
36. *Ованесов М.В.* Влияние факторов внутреннего пути свертывания крови на пространственную динамику роста сгустка: дис. ... канд. биол. наук: 03.00.02. М., 2002. 164 с.
37. *Пантелеев М.А., Котова Я.Н., Токарев А.А. и др.* Механизмы регуляции свертывания крови // Терапевтический архив. 2008. Т. 7. С. 88–91.
38. *Пантелеев М.А., Васильев С.А., Синауридзе Е.И. и др.* Практическая коагулология / под ред. А.И. Воробьева. М.: Практическая медицина, 2011. 192 с.
39. *Погорелова Е.А.* Математическая модель сдвиговых течений в вене при наличии облитерирующего тромба // Компьютерные исследования и моделирование. 2010. Т. 2. № 2. С. 169–182.
40. *Погорелова Е.А., Лобанов А.И.* Влияние ферментативных реакций на скорость автоволны свертывания крови // Биофизика, 2014. Т. 59, № 1. С. 140–149.
41. *Погорелова Е.А., Лобанов А.И.* Высокопроизводительные вычисления в моделировании крови // Компьютерные исследования и моделирование. 2012. Т. 4. № 4. С. 917–941.
42. *Погорелова Е.А., Лобанов А.И.* Математическая модель роста тромбоцитарного тромба со сдвиг-вызванной диффузией тромбоцитов // Вестник ТОГУ, 2014. № 1 (32). С. 45–54.
43. *Рухленко А.С., Злобина К.Е., Гурия Г.Т.* Гидродинамическая активация свертывания крови в стенозированных сосудах. Теоретический анализ // Компьютерные исследования и моделирование. 2012. Т. 4, № 1. С. 155–183.
44. *Самарский А.А., Колдоба А.В., Повещенко Ю.А. и др.* Разностные схемы на нерегулярных сетках. Минск: Критерий, 1996. 274 с.

45. 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.
46. Федоренко Р.П. Введение в вычислительную физику. М.: Изд-во Моск. физ.-техн. ин-т, 1994. 528 с.
47. Чуличков А.Л., Николаев А.В., Лобанов А.И. и др. Пороговая активация свертывания крови и рост тромба в условиях кровотока // Математическое моделирование. 2000. Т. 12. № 3. С. 75–96.
48. 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, thrombosis and vascular biology. 1988. Vol. 8. № 6. P. 819–824.
49. Abel J., Balasubramanian K., Barger M. et al. Applications tuning for streaming SIMD extensions // Intel technology journal Q2. 1999. P. 1–13.
50. Acrivos A., Batchelor G.K., Hinch E.J. et al. Longitudinal shear-induced diffusion of spheres in a dilute suspension // Journal of fluid mechanics. 1992. Vol. 240. P. 651–657.
51. Aidun C.K., Clausen J.R. Lattice-Boltzmann method for complex flows // Annual review of fluid mechanics. 2010. Vol. 42. № 1. P. 439–472.
52. Anand M., Rajagopal K., Rajagopal K.R. A model incorporating some of the mechanical and biochemical factors underlying clot formation and dissolution in flowing blood // Journal of theoretical medicine. 2003. Vol. 5. № 3–4. P. 183–218.
53. Anand M., Rajagopal K., Rajagopal K.R. A model for the formation and lysis of blood clots // Pathophysiology of haemostasis and thrombosis. 2005. Vol. 34. № 2–3. P. 109–20.
54. Barker A.T., Cai X.-C. Scalable parallel methods for monolithic coupling in fluid–structure interaction with application to blood flow modeling // Journal of computational physics. 2010. Vol. 229. № 3. P. 642–659.
55. Barnes J., Hut P. A hierarchical  $O(N \log N)$  force-calculation algorithm // Nature. 1986. Vol. 324. № 6096. P. 446–449.

56. *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. № 4–5. P. 333–351.
57. *Beltrami E., Jesty J.* Mathematical analysis of activation thresholds in enzyme-catalyzed positive feedbacks: application to the feedbacks of blood coagulation // *Proceedings of the National academy of sciences of the United States of America*. 1995. Vol. 92. № 19. P. 8744–8748.
58. *Berg D.T., Wiley M.R., Grinnell B.W.* Enhanced protein C activation and inhibition of fibrinogen cleavage by a thrombin modulator // *Science*. 1996. Vol. 273. № 5280. P. 1389–1391.
59. *Bernaschi M., Melchionna S., Succi S. et al.* MUPHY: A parallel MUlti PHYsics/scale code for high performance bio-fluidic simulations // *Computer physics communications*. 2009. Vol. 180. № 9. P. 1495–1502.
60. *Bernaschi M., Fatica M., Melchionna S. et al.* A flexible high-performance Lattice Boltzmann GPU code for the simulations of fluid flows in complex geometries // *Concurrency and computation: practice and experience*. 2010. Vol. 22. P. 1–14.
61. *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. Vol. 55. № 7. P. 1408–1414.
62. *Bessonov N., Babushkina E., Golovashchenko S. et al.* Numerical simulation of blood flows with non-uniform distribution of erythrocytes and platelets // *Russian journal of numerical analysis and mathematical modelling*. 2013. Vol. 28. № 5. P. 443–458.
63. *Blood: physiology and circulation / editor K. Rogers.* Britannica educational publishing, 2011. 239 p.
64. *Bodnár T., Sequeira A.* Numerical simulation of the coagulation dynamics of blood // *Computational and mathematical methods in medicine*. 2008. Vol. 9. № 2. P. 83–104.
65. *Boryczko K., Dzwiniel 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.

66. *Boyd J., Buick J., Green S.* A second-order accurate lattice Boltzmann non-Newtonian flow model // *Journal of physics A: Mathematical and general*. 2006. Vol. 39. № 46. P. 14241–14247.
67. *Breedveld V.* Shear-induced self-diffusion in concentrated suspensions. Thesis, University of Twente, Enschede. 2000. 148 p.
68. *Breedveld V., van den Ende D., Tripathi A. et al.* The measurement of the shear-induced particle and fluid tracer diffusivities in concentrated suspensions by a novel method // *Journal of fluid mechanics*. 1998. Vol. 375. P. 297–318.
69. *Breedveld V., Van Den Ende D., Bosscher M. et al.* Measuring shear-induced self-diffusion in a counterrotating geometry // *Physical review E - Statistical, nonlinear and soft matter physics*. 2001. Vol. 63. № 2 Pt 1. P. 021403.
70. *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, № 23. P. 10529–10535.
71. *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.
72. *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 Engineering in Medicine and Biology Society. Boston, 2011. P. 145–148.
73. *Chevalier C., Pellegrini F.* PT-Scotch: A tool for efficient parallel graph ordering // *Parallel computing*. 2009. Vol. 34. № 6–8. P. 1–17.
74. *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. Vol. 181. № 6. P. 1013–1020.
75. Comsol [Электронный ресурс].  
URL: <http://www.comsol.com/products/multiphysics>.
76. *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 JTH*. 2007. Vol. 5 Suppl 1. P. 95–101.

77. *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.
78. CUDA [Электронный ресурс].  
URL: [http://www.nvidia.com/object/cuda\\_home\\_new.html](http://www.nvidia.com/object/cuda_home_new.html).
79. *Dashkevich N.M., Ovanesov M.V., Balandina A.N. et al.* Thrombin activity propagates in space during blood coagulation as an excitation wave // *Biophysical journal*. 2012. Vol. 103. № 10. P. 2233–2240.
80. *Davie E., Fujikawa K., Kisiel W.* The coagulation cascade: initiation, maintenance and regulation // *Biochemistry*. 1991. Vol. 30. P. 10363–10370.
81. *Davie E.W.* Biochemical and molecular aspects of the coagulation cascade // *Thrombosis and haemostasis*. 1995. Vol. 84. P. 1–6.
82. *Descovich X., Pontrelli G., Succi S. et al.* Modeling elastic walls in Lattice Boltzmann simulations of arterial blood flow // 2012.
83. *Dzwiniel 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.
84. *Dzwiniel W., Yuen D.A.* A two-level, discrete particle approach for large-scale simulation of colloidal // *International journal of modern physics C*. 2000. Vol. 11. № 5. P. 1037–1062.
85. *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. Vol. 247. № 2. P. 463–80.
86. *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. Vol. 8. P. 33–43.
87. *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.
88. *Eckstein E.C., Belgacem F.* Model of platelet transport in flowing blood with drift and diffusion terms // *Biophysical Journal*. 1991. Vol. 60. № 1. P. 53–69.

89. *Español P.* A fluid particle model // *Physical review*. 1998. Vol. 57. № 3. P. 2930–2948.
90. *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. № 4. P. 293–334.
91. *Fogelson A.L., Guy R.D.* Immersed-boundary-type models of intravascular platelet aggregation // *Computer methods in applied mechanics and engineering*. 2008. Vol. 197. № 25–28. P. 2087–2104.
92. *Forrest J.H., Young D.F.* Flow through a converging-diverging tube and its implications in occlusive vascular disease // *Journal of biomechanics*. 1970. Vol. 3. P. 307–316.
93. *Foss D.R., Brady J.F.* Self-diffusion in sheared suspensions by dynamic simulation // *Journal of fluid mechanics*. 1999. Vol. 401. P. 243–274.
94. *Fulton S.R.* Semi-implicit time differencing. Technical report No. 2002-01 Department of mathematics and computer science clarkson university, Potsdam, NY, 2004. 34 p.
95. *Gabbanelli S., Drazer G., Koplek J.* Lattice Boltzmann method for non-Newtonian (power-law) fluids // *Physical review E*. 2005. Vol. 72. № 4. P. 046312.
96. *Gay J.G., Berne B.J.* Modification of the overlap potential to mimic a linear site–site potential // *The journal of chemical physics*. 1981. Vol. 74. № 6. P. 3316–3319.
97. *Global Atlas on cardiovascular disease prevention and control.* World Heart Federation, 2011. 164 p.
98. *Goldsmith H.L.* Red cell motions and wall interactions in tube flow // *Federarion proceedings*. 1971. Vol. 30. № 5. P. 1578–1590.
99. *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. № 3. P. 415–435.
100. *Graf L., Tsakiris D.A.* Anticoagulant treatment: the end of the old agents? // *Swiss medical weekly*. 2012. Vol. 142. P. w13684.

101. *Grandchamp X., Coupier G., Srivastav A. et al.* Lift and down-gradient shear-induced diffusion in Red Blood Cell suspensions // *Physical review letters*. 2013. P. 108101.
102. *Greengard L., Rokhlin V.* A fast algorithm for particle simulations // *Journal of computational physics*. 1987. Vol. 73. № 2. P. 325–348.
103. *Guria G.T., Herrero García M.Á., Zlobina K.E.* A mathematical model of blood coagulation induced by activation sources // *Discrete and continuous dynamical systems. Series A*. 2009. Vol. 25. № 1. C. 175–194.
104. *Hoffman J., Jansson J., Vilela de Abreu R. et al.* Unicorn: Parallel adaptive finite element simulation of turbulent flow and fluid-structure interaction for deforming domains and complex geometry // *Computers&fluids*. 2012.
105. *Hoogerbrugge P.J., Koelman J.M.V.A.* Simulating microscopic hydrodynamic phenomena with dissipative particle dynamics // *Europhysics letters*. 1992. Vol. 19. № 3. P. 155–160.
106. *Horsfield K., Woldenberg M.J.* Diameters and cross-sectional areas of branches in the human pulmonary arterial tree // *The anatomical record*. 1989. Vol. 223. № 3. P. 245–251.
107. *Kaibara M., Kawamoto Y., Yanagida S. et al.* In vitro evaluation of antithrombogenicity of hybrid-type vascular vessel models based on analysis of the mechanism of blood coagulation // *Biomaterials*. 1995. Vol. 16. № 16. P. 1229–1234.
108. *Karypis G.* Metis/Parmetis web page [Электронный ресурс]. URL: <http://glaros.dtc.umn.edu/gkhome/views/metis>.
109. *Khanin M.A., Semenov V.V.* A mathematical model of the kinetics of blood coagulation // *Journal of theoretical biology*. 1989. Vol. 136. № 2. P. 127–134.
110. *Kim S., Pitsch H., Boyd I.* Accuracy of higher-order lattice Boltzmann methods for microscale flows with finite Knudsen numbers // *Journal of computational physics*. 2008. Vol. 227. № 19. P. 8655–8671.
111. *Koleski J.F., Eckstein E.C.* Near wall concentration profiles of 1.0 and 2.5 microns beads during flow of blood suspensions // *American society for artificial internal organs*. 1991. Vol. 37. № 1. P. 9–12.

112. *Kromkamp J., Van Den Ende D.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.
113. *Kuharsky A.L., Fogelson A.L.* Surface-mediated control of blood coagulation: the role of binding site densities and platelet deposition // *Biophysical journal*. 2001. Vol. 80. № 3. P. 1050–74.
114. *Leighton D., Acrivos A.* The shear-induced migration of particles in concentrated suspensions // *Journal of Fluid Mechanics*. 1987. Vol. 181. P. 415–439.
115. *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. № 1. P. 329–342.
116. *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. Vol. 9. № 9. P. 1705–1712.
117. *Marchioro M., Acrivos A.* Shear-induced particle diffusivities from numerical simulations // *Journal of fluid mechanics*. 2001. Vol. 443. № 1. P. 101–128.
118. *Martone M., Filippone S., Tucci S. et al.* Utilizing recursive storage in sparse matrix-vector multiplication — Preliminary Considerations // *CATA*. 2010. P. 300–305.
119. *Mazzeo M., Coveney P.* HemeLB: A high performance parallel lattice-Boltzmann code for large scale fluid flow in complex geometries // *Computer physics communications*. 2008. Vol. 178. № 12. P. 894–914.
120. *Morton G.M.* A computer oriented geodetic data base; and a new technique in file sequencing. Ottawa, Canada, 1966.
121. *Neu B., Sowemimo-Coker S.O., Meiselman H.J.* Cell-cell affinity of senescent human erythrocytes // *Biophysical journal*. 2003. Vol. 85. № 1. P. 75–84.
122. *Ninivaggi M., Apitz-Castro R., Dargaud Y. et al.* Whole-blood thrombin generation monitored with a calibrated automated thrombogram-based assay // *Clinical chemistry*. 2012. Vol. 58. № 8. P. 1252–1259.



123. *Ovanesov M.V., Krasotkina J.V., Ul'yanova L.I. et al.* Hemophilia A and B are associated with abnormal spatial dynamics of clot growth // *Biochimica et biophysica acta*. 2002. Vol. 1572. № 1. P. 45–57.
124. *Ovanesov M.V., Ananyeva N.M., Panteleev M.A. et al.* Initiation and propagation of coagulation from tissue factor-bearing cell monolayers to plasma: initiator cells do not regulate spatial growth rate // *Journal of thrombosis and haemostasis*. 2005. Vol. 3. № 2. P. 321–331.
125. *Owen S.J., Shepherd J.F.* Cubit project web page [Электронный ресурс]. URL: <http://cubit.sandia.gov/>.
126. *Panteleev M.A., Ananyeva N.M., Ataullakhanov F.I. et al.* Mathematical models of blood coagulation and platelet adhesion: clinical applications // *Current pharmaceutical design*. 2007. Vol. 13. № 14. P. 1457–1467.
127. *Panteleev M.A., Balandina A.N., Lipets E.N. et al.* Task-oriented modular decomposition of biological networks: trigger mechanism in blood coagulation // *Biophysical journal*. 2010. Vol. 98. № 9. P. 1751–1761.
128. *Peano G.* Sur une courbe, qui remplit toute une aire plane // *Mathematische Annalen*. 1890. Vol. 36. № 1. P. 157–160.
129. *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.
130. *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. № 1. P. 30–40.
131. *Pivkin I.V., Karniadakis G.E.* Accurate coarse-grained modeling of red blood cells. // *Physical review letters*. 2008. Vol. 101. № 11. P. 118105.
132. *Pivkin I.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.
133. *Prandoni P., Lensing A.W.A., Piccioli A. et al.* Recurrent venous thromboembolism and bleeding complications during anticoagulant treatment in patients with cancer and venous thrombosis // *Blood*. 2002. Vol. 58. № 10. P. 3484–3488.

134. *Qian Y.H., D’Humieres D., Lallemand P.* Lattice BGK models for Navier-Stokes equations // *Europhysics letters*. 1992. Vol. 17. № 6. P. 479–483.
135. *Quared 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.
136. *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.
137. Repast. Repast organization for architecture and design, “Repast” [Электронный ресурс]. URL: <http://repast.sourceforge.net/>.
138. *Rukhlenko A.S., Zlobina K.E., Guria G.T.* Threshold activation of blood coagulation cascade in intensive flow and formation of fibre-like fibrin polymer networks // *Proceedings of the international conference “Instabilities and control of excitable networks: from macro- to nano-systems”*. Moscow: MAKS Press. 2012. P. 113–125.
139. *Rusconi R., Stone H.* Shear-induced diffusion of platelike particles in microchannels // *Physical review letters*. 2008. Vol. 101. № 25. P. 254502.
140. *Sangani A.S., Mo G.* Inclusion of lubrication forces in dynamic simulations // *Physics of fluids*. 1994. Vol. 6. № 5. P. 1653–1662.
141. *Sierou A., Brady J.F.* Shear-induced self-diffusion in non-colloidal suspensions // *Journal of fluid mechanics*. 2004. Vol. 506. P. 285–314.
142. *Succi S.* The Lattice Boltzmann equation for fluid dynamics and beyond. Oxford University Press, 2001.
143. *Sun C., 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.
144. *Surhone L.M., Tennoe M.T., Henssonow S.F.* Fast multipole method. Betascript Publishing, 2011. 128 p.
145. *Tezduyar T., Sameh A.* Parallel finite element computations in fluid mechanics // *Computer methods in applied mechanics and engineering*. 2006. Vol. 195. № 13–16. P. 1872–1884.

146. 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. № 8. P. 1835–1843.
147. Tokarev A., Panasenko G., Ataulakhanov F. Segregation of flowing blood: mathematical description // Mathematical modelling of natural phenomena. 2011. Vol. 6. № 5. P. 281–319.
148. Top 500 list, june 2011 [Электронный ресурс].  
URL: <http://www.top500.org/list/2011/06>.
149. Top 500 list, november 2011 [Электронный ресурс].  
URL: <http://www.top500.org/list/2011/11>.
150. Turitto V.T., Benis A.M., Leonard E.F. Platelet diffusion in flowing blood // Industrial & engineering chemistry fundamentals. 1972. Vol. 11. № 2. P. 216–223.
151. Veerapaneni S.K., Rahimian A., Biros G. et al. A fast algorithm for simulating vesicle flows in three dimensions // Journal of computational physics. 2010. Vol. 230. № 14. P. 5610–5634.
152. 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 // Archivos del instituto de cardiologia de México. 1946. Vol. 16. № 205.
153. Wiener process [Электронный ресурс].  
URL: [http://en.wikipedia.org/wiki/Wiener\\_process](http://en.wikipedia.org/wiki/Wiener_process).
154. Wilensky U. NetLogo [Электронный ресурс].  
URL: <http://ccl.northwestern.edu/netlogo/>.
155. Willems G.M., Lindhout T., Hermens W.T. et al. Simulation model for thrombin generation in plasma // Haemostasis. 1991. Vol. 21. № 4. P. 197–207.
156. Yeh C., Calvez A.C., Eckstein E.C. An estimated shape function for drift in a platelet-transport model // Biophysical journal. 1994. Vol. 67. № 3. P. 1252–1259.
157. Ying L., Biros G., Zorin D. et al. A new parallel kernel-independent fast multiple algorithm // In Proceedings of SC03, The SCxy Conference series. Phoenix, Arizona: ACM/IEEE, 2003.

158. *Zarnitsina V.I., Ataulakhanov F.I., Lobanov A.I. et al.* Dynamics of spatially nonuniform patterning in the model of blood coagulation // *Chaos*. 2001. Vol. 11. № 1. P. 57–70.
159. *Zarnitsina V.I., Pokhilko A.V., Ataulakhanov F.I.* A mathematical model for the spatio-temporal dynamics of intrinsic pathway of blood coagulation. I. The model description // *Thrombosis Research*. 1996. Vol. 84. № 4. P. 225–236.
160. *Zhao H., Isfahani A.H.G., Olson L.N. et al.* A spectral boundary integral method for flowing blood cells // *Journal of Computational Physics*. 2010. Vol. 229. № 10. P. 3726–3744.
161. *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. Vol. 361. № 1806. P. 813–845.
162. *Zydney A.L., Colton C.K.* Augmented solute transport in the shear flow of a concentrated suspension // *Physicochemical hydrodynamics*. 1988. Vol. 10. № 1. P. 77–96.

## Приложение А

Производная по  $W_{\xi i,j}$  дискретного аналога функционала  $F$ , которому доставляет минимум уравнение  $\mathbf{W} = -\mathbf{D} \text{grad} u + \mathbf{V} u$ ,

$$F_h(\mathbf{W})'_{W_{\xi i,j}} = \frac{\partial}{\partial W_{\xi i,j}} \left( \sum_{ij} \Omega_{ij} \left( \frac{(\mathbf{W}, \mathbf{W})}{2} - u(\mathbf{V}, \mathbf{W}) \right)_{i,j} \right) - \frac{\partial}{\partial W_{\xi i,j}} \sum_{ij} \hat{u}_{ij}(\mathbf{W}, \mathbf{DS})_{i,j},$$

где

$$\begin{aligned} & \frac{\partial}{\partial W_{\xi i,j}} \left( \sum_{ij} \Omega_{ij} \left( \frac{(\mathbf{W}, \mathbf{W})}{2} - u(\mathbf{V}, \mathbf{W}) \right)_{i,j} \right) = \\ & = \frac{1}{4} \left( \Omega_{ij} \frac{W_{\xi i,j} - W_{\eta i,j} \cos \varphi_{1i,j}}{\sin^2 \varphi_{1i,j}} + \Omega_{ij} \frac{W_{\xi i,j} + W_{\eta i+1,j} \cos \varphi_{4i,j}}{\sin^2 \varphi_{4i,j}} + \right. \\ & \quad \left. + \Omega_{i,j-1} \frac{W_{\xi i,j} + W_{\eta i,j-1} \cos \varphi_{2i,j-1}}{\sin^2 \varphi_{2i,j-1}} + \Omega_{i,j-1} \frac{W_{\xi i,j} - W_{\eta i+1,j-1} \cos \varphi_{3i,j-1}}{\sin^2 \varphi_{3i,j-1}} \right) + \\ & - \frac{1}{4} \left( \Omega_{i,j} u_{i,j} \frac{V_{\xi i,j} - V_{\eta i,j} \cos \varphi_{1i,j}}{\sin^2 \varphi_{1i,j}} + \Omega_{i,j} u_{i,j} \frac{V_{\xi i,j} + V_{\eta i+1,j} \cos \varphi_{4i,j}}{\sin^2 \varphi_{4i,j}} + \right. \\ & \quad \left. + \Omega_{i,j-1} u_{i,j-1} \frac{V_{\xi i,j} + V_{\eta i,j-1} \cos \varphi_{2i,j-1}}{\sin^2 \varphi_{2i,j-1}} + \Omega_{i,j-1} u_{i,j-1} \frac{V_{\xi i,j} - V_{\eta i+1,j-1} \cos \varphi_{3i,j-1}}{\sin^2 \varphi_{3i,j-1}} \right), \\ & \frac{\partial}{\partial W_{\xi i,j}} \sum_{ij} \hat{u}_{ij}(\mathbf{W}, \mathbf{DS})_{i,j} = \\ & = \frac{\tau}{\Omega_{i,j}} S_{\xi i,j} \frac{1}{4} \left[ -S_{\eta i,j} \left( \frac{1}{2} \left( \frac{W_{\xi i,j}}{\sin \varphi_{1ij}} + \frac{W_{\xi i,j+1}}{\sin \varphi_{2ij}} + W_{\eta i,j} (\text{ctg} \varphi_{1ij} - \text{ctg} \varphi_{2ij}) \right) D_{ab_{i,j+1/2}} + W_{\eta i,j} D_{bb_{i,j+1/2}} \right) - \right. \\ & - S_{\xi i,j} \left( W_{\xi i,j} D_{aa_{i+1/2,j}} + \frac{1}{2} \left( \frac{W_{\eta i,j}}{\sin \varphi_{1ij}} + \frac{W_{\eta i+1,j}}{\sin \varphi_{4ij}} + W_{\xi i,j} (\text{ctg} \varphi_{1ij} - \text{ctg} \varphi_{4ij}) \right) D_{ba_{i+1/2,j}} \right) + \\ & + S_{\xi i,j+1} \left( W_{\xi i,j+1} D_{aa_{i+1/2,j+1}} + \frac{1}{2} \left( \frac{W_{\eta i,j}}{\sin \varphi_{2ij}} + \frac{W_{\eta i+1,j}}{\sin \varphi_{3ij}} + W_{\xi i,j+1} (\text{ctg} \varphi_{3ij} - \text{ctg} \varphi_{2ij}) \right) D_{ba_{i+1/2,j+1}} \right) + \\ & + S_{\eta i+1,j} \left( \frac{1}{2} \left( \frac{W_{\xi i,j}}{\sin \varphi_{4ij}} + \frac{W_{\xi i,j+1}}{\sin \varphi_{3ij}} + W_{\eta i+1,j} (\text{ctg} \varphi_{3ij} - \text{ctg} \varphi_{4ij}) \right) D_{ab_{i+1,j+1/2}} + W_{\eta i+1,j} D_{bb_{i+1,j+1/2}} \right) \left. \right] + \\ & + \left( u_{ij} + \frac{\tau}{\Omega_{ij}} (S_{\xi i,j} W_{\xi i,j} - S_{\xi i,j+1} W_{\xi i,j+1} + S_{\eta i,j} W_{\eta i,j} - S_{\eta i+1,j} W_{\eta i+1,j}) \right) \times \end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
& \times \frac{1}{4} \left[ -S_{\eta^i, j} \frac{1}{2 \sin \varphi_{1ij}} D_{ab_{i, j+1/2}} - S_{\xi^i, j} \left( D_{aa_{i+1/2, j}} + \frac{1}{2} (\operatorname{ctg} \varphi_{1ij} - \operatorname{ctg} \varphi_{4ij}) D_{ba_{i+1/2, j}} \right) + \right. \\
& \left. + S_{\eta^{i+1, j}} \frac{1}{2 \sin \varphi_{4ij}} D_{ab_{i+1, j+1/2}} \right] + \\
& + \frac{\tau}{\Omega_{i, j-1}} (-S_{\xi^i, j}) \times \\
& \times \frac{1}{4} \left[ -S_{\eta^i, j-1} \left( \frac{1}{2} \left( \frac{W_{\xi^i, j-1}}{\sin \varphi_{1ij-1}} + \frac{W_{\xi^i, j}}{\sin \varphi_{2ij-1}} + W_{\eta^i, j-1} (\operatorname{ctg} \varphi_{1ij-1} - \operatorname{ctg} \varphi_{2ij-1}) \right) D_{ab_{i, j-1/2}} + W_{\eta^i, j-1} D_{bb_{i, j-1/2}} \right) - \right. \\
& - S_{\xi^i, j-1} \left( W_{\xi^i, j-1} D_{aa_{i+1/2, j-1}} + \frac{1}{2} \left( \frac{W_{\eta^i, j-1}}{\sin \varphi_{1ij-1}} + \frac{W_{\eta^{i+1, j-1}}}{\sin \varphi_{4ij-1}} + W_{\xi^i, j-1} (\operatorname{ctg} \varphi_{1ij-1} - \operatorname{ctg} \varphi_{4ij-1}) \right) D_{ba_{i+1/2, j-1}} \right) + \\
& + S_{\xi^i, j} \left( W_{\xi^i, j} D_{aa_{i+1/2, j}} + \frac{1}{2} \left( \frac{W_{\eta^i, j-1}}{\sin \varphi_{2ij-1}} + \frac{W_{\eta^{i+1, j-1}}}{\sin \varphi_{3ij-1}} + W_{\xi^i, j} (\operatorname{ctg} \varphi_{3ij-1} - \operatorname{ctg} \varphi_{2ij-1}) \right) D_{ba_{i+1/2, j}} \right) + \\
& \left. + S_{\eta^{i+1, j-1}} \left( \frac{1}{2} \left( \frac{W_{\xi^i, j-1}}{\sin \varphi_{4ij-1}} + \frac{W_{\xi^i, j}}{\sin \varphi_{3ij-1}} + W_{\eta^{i+1, j-1}} (\operatorname{ctg} \varphi_{3ij-1} - \operatorname{ctg} \varphi_{4ij-1}) \right) D_{ab_{i+1, j-1/2}} + W_{\eta^{i+1, j-1}} D_{bb_{i+1, j-1/2}} \right) \right] + \\
& + \left( u_{i, j-1} + \frac{\tau}{\Omega_{i, j-1}} (S_{\xi^i, j-1} W_{\xi^i, j-1} - S_{\xi^i, j} W_{\xi^i, j} + S_{\eta^i, j-1} W_{\eta^i, j-1} - S_{\eta^{i+1, j-1}} W_{\eta^{i+1, j-1}}) \right) \times \\
& \times \frac{1}{4} \left[ -S_{\eta^i, j-1} \frac{1}{2 \sin \varphi_{2ij-1}} D_{ab_{i, j-1/2}} + S_{\xi^i, j} \left( D_{aa_{i+1/2, j}} + \frac{1}{2} (\operatorname{ctg} \varphi_{3ij-1} - \operatorname{ctg} \varphi_{2ij-1}) D_{ba_{i+1/2, j}} \right) + \right. \\
& \left. + S_{\eta^{i+1, j-1}} \frac{1}{2 \sin \varphi_{3ij-1}} D_{ab_{i+1, j-1/2}} \right].
\end{aligned}$$

Производная по  $W_{\eta^i, j}$  дискретного аналога функционала  $F$ , которому доставляет минимум уравнение  $\mathbf{W} = -\mathbf{D} \operatorname{grad} u + \mathbf{V} u$ ,

$$F_h(\mathbf{W})'_{W_{\eta^i, j}} = \frac{\partial}{\partial W_{\eta^i, j}} \left( \sum_{ij} \Omega_{ij} \left( \frac{(\mathbf{W}, \mathbf{W})}{2} - u(\mathbf{V}, \mathbf{W}) \right)_{i, j} \right) - \frac{\partial}{\partial W_{\eta^i, j}} \sum_{ij} \hat{u}_{ij}(\mathbf{W}, \mathbf{DS})_{i, j},$$

где

$$\begin{aligned}
& \frac{\partial}{\partial W_{\eta^i, j}} \left( \sum_{ij} \Omega_{ij} \left( \frac{(\mathbf{W}, \mathbf{W})}{2} - u(\mathbf{V}, \mathbf{W}) \right)_{i, j} \right) = \\
& = \frac{1}{4} \left( \Omega_{ij} \frac{W_{\eta^i, j} - W_{\xi^i, j} \cos \varphi_{1i, j}}{\sin^2 \varphi_{1i, j}} + \Omega_{ij} \frac{W_{\eta^i, j} + W_{\xi^i, j+1} \cos \varphi_{2i, j}}{\sin^2 \varphi_{2i, j}} + \right. \\
& \left. + \Omega_{i, j-1} \frac{W_{\eta^i, j} + W_{\xi^{i-1, j+1}} \cos \varphi_{3i-1, j}}{\sin^2 \varphi_{3i-1, j}} + \Omega_{i, j-1} \frac{W_{\eta^i, j} - W_{\xi^{i-1, j}} \cos \varphi_{4i-1, j}}{\sin^2 \varphi_{4i-1, j}} \right) +
\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
& -\frac{1}{4} \left( \Omega_{i,j} u_{i,j} \frac{V_{\eta^{i,j}} - V_{\xi^{i,j}} \cos \varphi_{1i,j}}{\sin^2 \varphi_{1i,j}} + \Omega_{i,j} u_{i,j} \frac{V_{\eta^{i,j}} + V_{\xi^{i,j+1}} \cos \varphi_{2i,j}}{\sin^2 \varphi_{2i,j}} + \right. \\
& \left. + \Omega_{i,j-1} u_{i,j-1} \frac{V_{\eta^{i,j}} + V_{\xi^{i-1,j+1}} \cos \varphi_{3i-1,j}}{\sin^2 \varphi_{3i-1,j}} + \Omega_{i,j-1} u_{i,j-1} \frac{V_{\eta^{i,j}} - V_{\xi^{i-1,j}} \cos \varphi_{4i-1,j}}{\sin^2 \varphi_{4i-1,j}} \right), \\
& \frac{\partial}{\partial W_{\eta^{i,j}}} \sum_{ij} \hat{u}_{ij}(\mathbf{W}, \mathbf{DS})_{i,j} = \\
& = \frac{\tau}{\Omega_{i,j}} S_{\eta^{i,j}} \frac{1}{4} \left[ -S_{\eta^{i,j}} \left( \frac{1}{2} \left( \frac{W_{\xi^{i,j}}}{\sin \varphi_{1ij}} + \frac{W_{\xi^{i,j+1}}}{\sin \varphi_{2ij}} + W_{\eta^{i,j}} (\text{ctg} \varphi_{1ij} - \text{ctg} \varphi_{2ij}) \right) D_{ab_{i,j+1/2}} + W_{\eta^{i,j}} D_{bb_{i,j+1/2}} \right) - \right. \\
& - S_{\xi^{i,j}} \left( W_{\xi^{i,j}} D_{aa_{i+1/2,j}} + \frac{1}{2} \left( \frac{W_{\eta^{i,j}}}{\sin \varphi_{1ij}} + \frac{W_{\eta^{i+1,j}}}{\sin \varphi_{4ij}} + W_{\xi^{i,j}} (\text{ctg} \varphi_{1ij} - \text{ctg} \varphi_{4ij}) \right) D_{ba_{i+1/2,j}} \right) + \\
& + S_{\xi^{i,j+1}} \left( W_{\xi^{i,j+1}} D_{aa_{i+1/2,j+1}} + \frac{1}{2} \left( \frac{W_{\eta^{i,j}}}{\sin \varphi_{2ij}} + \frac{W_{\eta^{i+1,j}}}{\sin \varphi_{3ij}} + W_{\xi^{i,j+1}} (\text{ctg} \varphi_{3ij} - \text{ctg} \varphi_{2ij}) \right) D_{ba_{i+1/2,j+1}} \right) + \\
& \left. + S_{\eta^{i+1,j}} \left( \frac{1}{2} \left( \frac{W_{\xi^{i,j}}}{\sin \varphi_{4ij}} + \frac{W_{\xi^{i,j+1}}}{\sin \varphi_{3ij}} + W_{\eta^{i+1,j}} (\text{ctg} \varphi_{3ij} - \text{ctg} \varphi_{4ij}) \right) D_{ab_{i+1,j+1/2}} + W_{\eta^{i+1,j}} D_{bb_{i+1,j+1/2}} \right) \right] + \\
& + \left( u_{ij} + \frac{\tau}{\Omega_{ij}} (S_{\xi^{i,j}} W_{\xi^{i,j}} - S_{\xi^{i,j+1}} W_{\xi^{i,j+1}} + S_{\eta^{i,j}} W_{\eta^{i,j}} - S_{\eta^{i+1,j}} W_{\eta^{i+1,j}}) \right) \times \\
& \times \frac{1}{4} \left[ -S_{\eta^{i,j}} \left( \frac{1}{2} (\text{ctg} \varphi_{1ij} - \text{ctg} \varphi_{2ij}) D_{ab_{i,j+1/2}} + D_{bb_{i,j+1/2}} \right) - \right. \\
& \left. - S_{\xi^{i,j}} \left( \frac{1}{2 \sin \varphi_{1ij}} D_{ba_{i+1/2,j}} \right) + S_{\xi^{i,j+1}} \frac{1}{2 \sin \varphi_{2ij}} D_{ba_{i+1/2,j+1}} \right] + \\
& + \frac{\tau}{\Omega_{i-1,j}} (-S_{\eta^{i,j}}) \times \\
& \times \frac{1}{4} \left[ -S_{\eta^{i-1,j}} \left( \frac{1}{2} \left( \frac{W_{\xi^{i-1,j}}}{\sin \varphi_{1i-1j}} + \frac{W_{\xi^{i-1,j+1}}}{\sin \varphi_{2i-1j}} + W_{\eta^{i-1,j}} (\text{ctg} \varphi_{1i-1j} - \text{ctg} \varphi_{2i-1j}) \right) D_{ab_{i-1,j+1/2}} + W_{\eta^{i-1,j}} D_{bb_{i-1,j+1/2}} \right) - \right. \\
& - S_{\xi^{i-1,j}} \left( W_{\xi^{i-1,j}} D_{aa_{i-1/2,j}} + \frac{1}{2} \left( \frac{W_{\eta^{i-1,j}}}{\sin \varphi_{1i-1j}} + \frac{W_{\eta^{i,j}}}{\sin \varphi_{4i-1j}} + W_{\xi^{i-1,j}} (\text{ctg} \varphi_{1i-1j} - \text{ctg} \varphi_{4i-1j}) \right) D_{ba_{i-1/2,j}} \right) + \\
& + S_{\xi^{i-1,j+1}} \left( W_{\xi^{i-1,j+1}} D_{aa_{i-1/2,j+1}} + \frac{1}{2} \left( \frac{W_{\eta^{i-1,j}}}{\sin \varphi_{2i-1j}} + \frac{W_{\eta^{i,j}}}{\sin \varphi_{3i-1j}} + W_{\xi^{i-1,j+1}} (\text{ctg} \varphi_{3i-1j} - \text{ctg} \varphi_{2i-1j}) \right) D_{ba_{i-1/2,j+1}} \right) + \\
& \left. + S_{\eta^{i,j}} \left( \frac{1}{2} \left( \frac{W_{\xi^{i-1,j}}}{\sin \varphi_{4i-1j}} + \frac{W_{\xi^{i-1,j+1}}}{\sin \varphi_{3i-1j}} + W_{\eta^{i,j}} (\text{ctg} \varphi_{3i-1j} - \text{ctg} \varphi_{4i-1j}) \right) D_{ab_{i,j+1/2}} + W_{\eta^{i,j}} D_{bb_{i,j+1/2}} \right) \right] + \\
& + \left( u_{i-1,j} + \frac{\tau}{\Omega_{i-1,j}} (S_{\xi^{i-1,j}} W_{\xi^{i-1,j}} - S_{\xi^{i-1,j+1}} W_{\xi^{i-1,j+1}} + S_{\eta^{i-1,j}} W_{\eta^{i-1,j}} - S_{\eta^{i,j}} W_{\eta^{i,j}}) \right) \times
\end{aligned}$$

$$\begin{aligned} & \times \frac{1}{4} \left[ -S_{\xi^{i-1}, j} \frac{1}{2 \sin \varphi_{4i-1j}} D_{\text{ba}_{i-1/2, j}} + S_{\xi^{i-1}, j+1} \frac{1}{2 \sin \varphi_{3i-1j}} D_{\text{ba}_{i-1/2, j+1}} + \right. \\ & \left. + S_{\eta^{i, j}} \left( \frac{1}{2} (\text{ctg} \varphi_{3i-1j} - \text{ctg} \varphi_{4i-1j}) D_{\text{ab}_{i, j+1/2}} + D_{\text{bb}_{i, j+1/2}} \right) \right]. \end{aligned}$$