

УДК 577.38

*А. С. Рухленко¹, О. А. Дудченко¹, К. Е. Злобина², Г. Т. Гурия^{1,2}*¹Московский физико-технический институт (государственный университет)²Гематологический научный центр МЗСР

Пороговая активация внутрисосудистого свертывания крови вследствие повышения пристеночного касательного напряжения

Исследуются гидродинамические механизмы запуска плазменного звена системы свертывания крови в стенозированных сосудах в широком диапазоне значений числа Рейнольдса ($Re \in (50, 350)$). Активация свертывания происходит в ответ на инфильтрацию прокоагулогических факторов, нарабатываемых в прилегающей к сосуду ткани. Проницаемость сосудистой стенки полагается зависящей от величины касательного напряжения. Показано, что в интенсивных течениях активация плазменного звена системы свертывания может иметь место как при уменьшении скорости кровотока, так и при ее увеличении. Обсуждается возможное клиническое значение полученных результатов.

Ключевые слова: математическое моделирование, свертывание крови, касательное напряжение, атеросклероз.

1. Введение

В настоящей работе построена математическая модель активации свертывания крови в стенозированных сосудах. До настоящего времени теоретические исследования тромбообразования в потоке [1–7] проводились в предположении, что скорость поступления первичных прокоагулогических факторов в кровотоки не зависит от параметров, характеризующих внутрисосудистое течение. Экспериментальные данные, однако, свидетельствуют о том, что проницаемость сосудистой стенки для первичных прокоагулянтов, а значит, и скорость их поступления в кровотоки может увеличиваться с увеличением интенсивности гидродинамического потока крови [8, 9]. Кроме того, обнажение субэндотелиальных структур в результате повреждения эндотелия под действием касательных напряжений открывает дорогу для протекания реакций контактной активации каскада свертывания крови.

Особенно важную роль такого рода процессы, по-видимому, играют в сосудах, содержащих атеросклеротические бляшки. В литературе неоднократно описаны сценарии активации тромбообразования, связанные с разрывом атеросклеротических бляшек. Одним из ключевых факторов, приводящих к разрыву, является увеличение пристеночного касательного напряжения в зоне стеноза в результате интенсификации кровотока. В результате разрыва тромбогенное содержимое бляшки оказывается в крови и способно вызывать запуск ее свертывания [8, 9].

Целью данной работы было теоретическое изучение описанного выше гидродинамического механизма запуска внутрисосудистого свертывания крови.

2. Постановка задачи

2.1. Уравнения и граничные условия

Рассматривался поток крови в двумерном сосуде с локальным сужением. Форма сужения аппроксимировалась функцией Гаусса (см. рис. 1):

$$f(x) = L_y(1 - s)e^{-\frac{x^2}{2a^2}}, \quad (1)$$

где x — координатная ось, направленная вдоль сосуда, y — поперек сосуда, L_y — поперечный размер сосуда, $s = (H/L_y) \in (0; 1)$ — степень открытости стенозированного сосуда, H — минимальный размер просвета сосуда, а d — характерная ширина стенозированного участка (см. рис. 1).

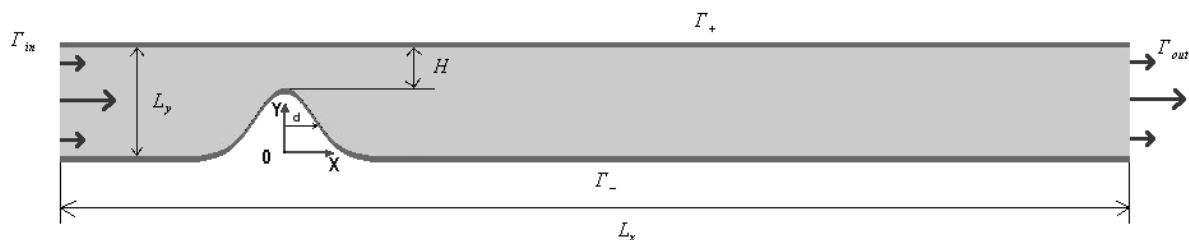


Рис. 1. Геометрия рассматриваемого участка сосуда. L_x — его продольный размер, L_y — поперечный размер, H — характерный размер просвета. Символами Γ_+ и Γ_- обозначены верхняя и нижняя границы сосуда. Γ_{in} и Γ_{out} — обозначения левой и правой границ

Полагалось, что нижняя стенка сосуда проницаема для первичного активатора свертывания крови. Для описания процесса инфильтрации первичного прокоагулянта в поток через нижнюю границу Γ_- в модели использовалось следующее граничное условие:

$$-D \frac{\partial u}{\partial \vec{n}} \Big|_{\Gamma_-} = \mu(|\gamma|) (u_0 - u|_{\Gamma_-}) \approx \mu(|\gamma|) u_0, \quad (2)$$

где $\frac{\partial}{\partial \vec{n}} \Big|_{\Gamma_-}$ — производная по нормали к Γ_- , u_0 — параметр, отображающий уровень первичного прокоагулянта в прилегающей к сосуду ткани, а $u|_{\Gamma_-}$ — концентрация первичного активатора в потоке непосредственно у границы Γ_- . Поскольку в работе рассматриваются интенсивные течения, полагалось, что $u_0 \gg u|_{\Gamma_-}$.

При этом проницаемость μ нижней стенки зависела от пристеночного касательного напряжения $|\gamma|$ следующим образом:

$$\mu = \begin{cases} \mu_1, & |\gamma| \leq \gamma_1, \\ \frac{|\gamma| - \gamma_1}{\gamma_2 - \gamma_1} (\mu_2 - \mu_1) + \mu_1, & \gamma_1 < |\gamma| < \gamma_2, \\ \mu_2, & |\gamma| \geq \gamma_2. \end{cases} \quad (3)$$

Течение крови полагалось установившимся. Система уравнений, описывающая распределение скоростей \vec{V} и давлений p внутри сосуда, имела вид [10]:

$$(\vec{\nabla}, \vec{\nabla}) \vec{V} = -\frac{1}{\rho} \vec{\nabla} p + \nu \nabla^2 \vec{V}, \quad (4)$$

$$(\vec{\nabla}, \vec{V}) = 0, \quad (5)$$

где ν — кинематическая вязкость крови, а ρ — ее плотность.

В основу описания процессов свертывания крови легла модель, развитая в работах [5, 11–14]. Уравнения кинетики каскада свертывания с учетом диффузии и конвективного переноса имели следующий вид:

$$\frac{\partial u}{\partial t} = -k_d u + D_u \nabla^2 u - (\vec{V}, \vec{\nabla}) u, \quad (6)$$

$$\frac{\partial \theta}{\partial t} = k_u u + \frac{\alpha \theta^2}{\theta + \theta_0} - \chi_1 \theta - \gamma \theta \varphi + D_\theta \nabla^2 \theta - (\vec{V}, \vec{\nabla}) \theta, \quad (7)$$

$$\frac{\partial \varphi}{\partial t} = \beta \theta \left(1 - \frac{\varphi}{c}\right) \left(1 + \left(\frac{\varphi}{\varphi_0}\right)^2\right) - \chi_2 \varphi + D_\varphi \nabla^2 \varphi - (\vec{V}, \vec{\nabla}) \varphi, \quad (8)$$

$$\frac{\partial M_1}{\partial t} = k_g F_g \theta - k_r M_1 + D_f \nabla^2 M_1 - b_p (\vec{V}, \vec{\nabla}) M_1, \quad (9)$$

$$\frac{\partial M_2}{\partial t} = k_g F_g \theta + 4k_p (M_2 + M_1)^2 - \frac{k_b}{3} \left(\frac{M_2^2}{M_1} - M_1\right) - k_r M_2 + D_f \nabla^2 M_2 - b_p (\vec{V}, \vec{\nabla}) M_2, \quad (10)$$

где u — концентрация первичного активатора свертывания, поступающего из прилегающей к сосуду ткани, θ — концентрация ключевого фактора свертывания тромбина, а φ — его ингибитора [11–13]. M_1 и M_2 — первый и второй моменты распределения фибрин-полимеров [5, 14]:

$$M_n = \sum_{k=1}^{\infty} k^n F_k, \quad n = 1, 2. \quad (11)$$

Первый момент отражает общее количество мономеров фибрина, а $N_w = M_2/M_1$ — среднее количество мономеров в полимерных клубках. Средневзвешенный вес M_w полимерных клубков фибрина дается выражением $M_w = m_0 N_w$, где m_0 — масса мономера фибрина [15].

Известно, что в ряде случаев уравнения, описывающие полимеризацию, допускают решения, при которых второй момент M_2 неограниченно возрастает за конечное время. Расходимость M_2 (а вместе с ним и N_w) принято связывать с гелеобразованием — формированием полимерной молекулы, включающей в себя значительную часть всех мономеров в системе и обладающей молекулярным весом, несоизмеримо большим по сравнению с молекулярным весом ее мономеров [16].

Малые значения N_w соответствуют состояниям, в которых в системе присутствуют только микроскопические полимерные молекулы. В случае полимеризации фибрина последним могут быть поставлены в соответствие микросгустки фибрина (микротромбы).

Обозначим критическое значение N_w , при котором характерный размер сгустков фибрина становится сравним с характерным расстоянием между отдельными сгустками, символом $N_w pol$. Очевидно, что достижение величиной N_w значения $N_w pol$ может служить критерием запуска процессов макроскопического тромбообразования.

Коэффициенты диффузии моментов распределения фибрина в уравнениях (9) – (10) полагались зависящими от N_w :

$$D_f = D \cdot \frac{1}{N_w} \cdot \frac{1}{1 + N_w/N_w pol}. \quad (12)$$

Выражение (12) в двух предельных случаях согласуется с известными результатами: при $N_w \ll N_w pol$ (случай коротких полимерных цепей) $D_f \propto N_w^{-1}$ [15,17], а при $N_w \gg N_w pol$ (случай длинных цепей) $D_f \propto N_w^{-2}$ [18,19].

Считалось, что характер взаимодействия полимерных молекул с гидродинамическим потоком зависит от числа мономерных звеньев в молекуле. Молекулы, имеющие разный молекулярный вес, вообще говоря, по-разному увлекаются потоком. Для отражения этой зависимости в уравнения (9) – (10) был введен «коэффициент увлечения потоком» b_p :

$$b_p = \frac{1}{1 + N_w/N_w pol}. \quad (13)$$

Полагалось, что жидкость поступает в рассматриваемый участок сосуда слева, а покидает его справа (см. рис. 1). В качестве условия на скорость потока на левой границе задавался пуазейлевский профиль:

$$V_x|_{\Gamma_{in}} = \frac{4V_0}{L_y^2}y(L_y - y), \quad (14)$$

$$V_y|_{\Gamma_{in}} = 0. \quad (15)$$

На верхней Γ_+ и нижней Γ_- стенках скорость потока принималась равной нулю. На правой границе давление принималось равным нулю.

Значения переменных u , θ , φ , M_1 и M_2 на левой границе сосуда во все моменты времени полагались равными нулю. На правой границе на них накладывались условия равенства нулю градиента, традиционно используемые при моделировании реагирующих течений для границ, на которых течение покидает область задачи [20, 21].

В начальный момент времени значения переменных u , θ , φ , M_1 и M_2 в сосуде полагались равными нулю.

Проницаемость стенок сосуда для тромбина (θ), ингибитора (φ) и моментов фибрина полагалась ничтожно малой. Проницаемость верхней стенки для первичного активатора свертывания полагалась ничтожно малой («здоровая ткань»).

Численные значения параметров представлены в табл. 1 (см. приложение А).

2.2. Процедура обезразмеривания

С помощью следующей замены переменных:

$$\begin{aligned} X &= x/L_y, & Y &= y/L_y, & v_x &= V_x/V_0, & v_y &= V_y/V_0, \\ T &= t(\alpha - \chi_1), & \tilde{P} &= P/(\rho V_0^2), & m_1 &= M_1 k_p/k_r, & m_2 &= M_2 k_p/k_r \\ U_0 &= k_u u / [(\alpha - \chi_1)\theta_0], & U_1 &= \theta/\theta_0, & U_2 &= \varphi/\varphi_0, \end{aligned} \quad (16)$$

уравнения (4) – (10) были приведены к безразмерному виду (см. приложение В).

Граничное условие (2) и формула (3), описывающие процесс инфильтрации первичного прокоагулянта в поток через нижнюю границу Γ_- , в безразмерном виде выглядят следующим образом:

$$-\frac{\tilde{\nu}}{Pr} \frac{\partial U_0}{\partial \vec{N}} \Big|_{\Gamma_-} = \tilde{\mu}(|\tilde{\gamma}|), \quad (17)$$

$$\tilde{\mu} = \begin{cases} \tilde{\mu}_1, & |\tilde{\gamma}| \leq \tilde{\gamma}_1, \\ \frac{|\tilde{\gamma}| - \tilde{\gamma}_1}{\tilde{\gamma}_2 - \tilde{\gamma}_1} (\tilde{\mu}_2 - \tilde{\mu}_1) + \tilde{\mu}_1, & \tilde{\gamma}_1 < |\tilde{\gamma}| < \tilde{\gamma}_2, \\ \tilde{\mu}_2, & |\tilde{\gamma}| \geq \tilde{\gamma}_2, \end{cases} \quad (18)$$

где $\vec{N} = \vec{n}/L_y$, а $\tilde{\mu}_i = \mu_i u_0 \cdot \frac{k_u}{L_y(\alpha - \chi_1)^2 \theta_0}$, $i = 1, 2$.

3. Методы

При численном решении системы уравнений (6) – (10) использовался метод разделения по физическим процессам [20]. На первом полушаге рассчитывались процессы массопереноса в системе (конвекция и диффузия), а на втором учитывались реакционные процессы наработки факторов свертывания крови.

Расчет производился на неструктурированных сетках, содержащих четырехугольники и треугольники [20, 22]. Сетки генерировались в открытой программе SALOME [23].

Использовались сетки с дополнительным измельчением размера ячеек у стенки в окрестности бляшки.

Дискретизация уравнений в частных производных производилась с использованием метода конечных объемов [22]. Для представления членов, описывающих процессы конвективного массопереноса в системе, использовался метод разностей против потока [22]. Для коррекции ошибок в потоковых членах, вызванных неортогональностью сетки, применялась специальная процедура коррекции [24]. Поле скоростей и давлений находилось из уравнений (4) – (5), решение которых производилось с помощью алгоритма SIMPLE [22]. Критерием сходимости численного расчета являлось условие, что невязка¹ r_n не превышает 10^{-7} : $r_n \leq 10^{-7}$.

Для решения обыкновенных дифференциальных уравнений использовался метод дифференцирования назад 5-го порядка точности с адаптивным шагом [20].

Программная реализация численных процедур осуществлялась с использованием библиотек открытых кодов OpenFOAM [25] и sundials [26]. Графическое представление результатов расчетов производилось с помощью программы gnuplot [27].

4. Результаты

В данной работе исследовалось влияние скорости кровотока на запуск процессов тромбообразования при различных уровнях инфильтрации прокоагулянта в поток. Интенсивность кровотока определялась числом Рейнольдса Re , а инфильтрация первичного прокоагулянта — безразмерным параметром $\tilde{\mu}_2$:

$$Re = \frac{V_0 L_y}{\nu}, \quad \tilde{\mu}_2 = \mu_2 u_0 \cdot \frac{k_u}{L_y (\alpha - \chi_1)^2 \theta_0}. \quad (19)$$

Численный анализ построенной модели позволил обнаружить, что в рассматриваемой системе могут реализоваться режимы двух типов. В режимах первого типа в сосуде устанавливается стационарное распределение переменных задачи. При этом N_w во всей расчетной области меньше критического и жидкое состояние крови является устойчивым. В режимах второго типа за конечное время значение N_w в некоторой области сосуда достигает критического значения $N_{w\,pol}$. В такого рода случаях в сосуде происходит запуск макроскопического тромбообразования.

Параметрическая диаграмма, отражающая область существования режимов различных типов, приведена на рис. 2. Из рисунка видно, что параметрическая плоскость (Re ; $\tilde{\mu}_2$) разбита на две непересекающиеся области: область «I», соответствующая режимам первого типа, и область «II», соответствующая режимам второго типа. Между областями лежит «серая зона», в которой затруднен поиск тонкой структуры границы раздела областей.

Проведенные расчеты показали, что запуск процессов тромбообразования происходит пороговым образом.

Действительно, из рис. 2 видно, что для того, чтобы в системе была возможна гидродинамическая активация свертывания (активация за счет изменения гидродинамического параметра Re), необходимо, чтобы параметр $\tilde{\mu}_2$ был больше определенного порогового значения $\tilde{\mu}_2\,min$. Иными словами, при достаточно низкой интенсивности впрыска прокоагулянта активация системы свертывания невозможна в исследованном диапазоне чисел Рейнольдса.

При $\tilde{\mu}_2 > \tilde{\mu}_2\,min$ диапазон чисел Рейнольдса, в котором возможен запуск процессов желирования, ограничен как сверху, так и снизу. То есть система обладает двумя порогами гидродинамической активации свертывания.

Пусть $\tilde{\mu}_2 > \tilde{\mu}_2\,min$ зафиксировано, а число Рейнольдса Re постепенно повышается, начиная с малых значений, т.е. изображающая точка системы движется слева направо вдоль горизонтальной траектории на рис. 2 (прямая AB). После пересечения вертикальной линии

¹Способ вычисления невязки описан в [24].

Re_{γ_1} на стенке сосуда появляется область, на которой касательное напряжение превосходит значение γ_1 . Дальнейшее увеличение числа Рейнольдса Re приводит к увеличению размеров данного участка и к увеличению скорости поступления первичного активатора в кровоток. При $Re > Re_1$ скорость впрыска увеличивается настолько, что значение $N_w = M_2/M_1$ достигает критического значения $N_{w\,pol}$ и наблюдается запуск процессов макроскопического тромбообразования.

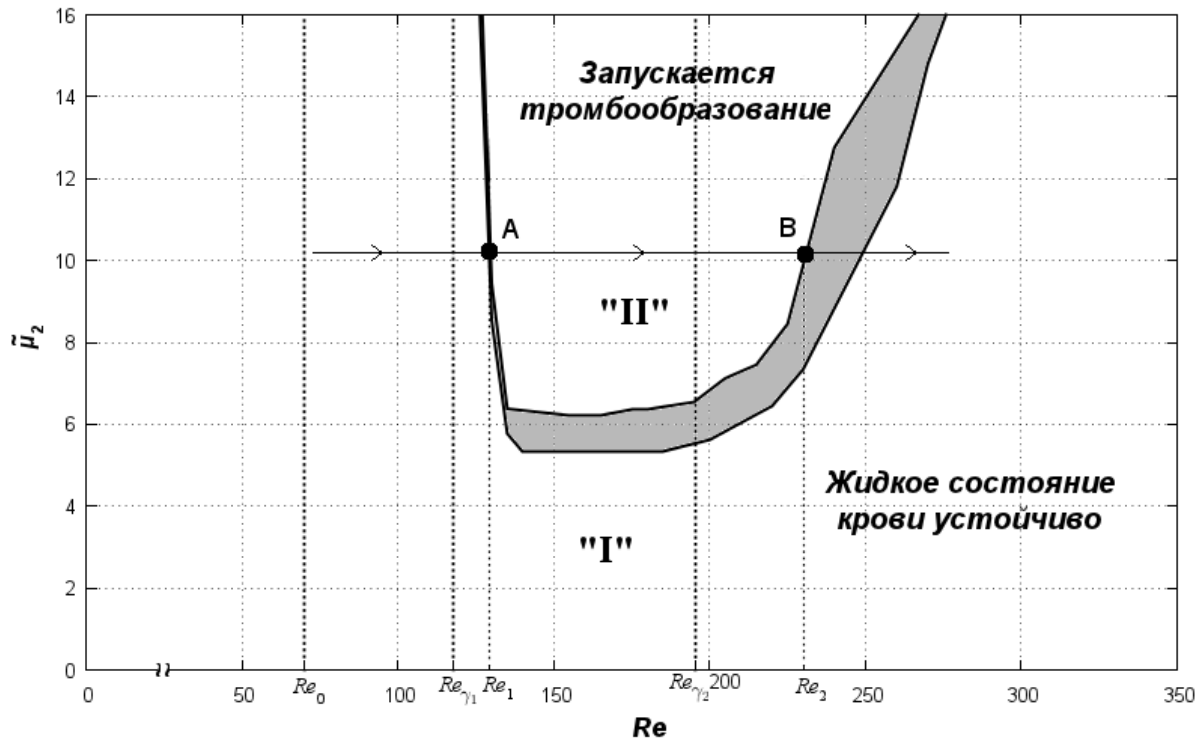


Рис. 2. Параметрическая диаграмма режимов поведения системы свертывания крови («язык свертывания»). Диаграмма отражает влияние интенсивности впрыска активирующих веществ ($\tilde{\mu}_2$) и скорости потока (Re) на активацию системы свертывания. Когда изображающая точка на диаграмме находится справа от линии « Re_{γ_1} » (« Re_{γ_2} »), на поверхности бляшки существует участок, на котором касательное напряжение превосходит значение, равное γ_1 (γ_2). Для режимов, изображающая точка которых находится справа от линии Re_0 , в системе имеет место образование застойной зоны за бляшкой

При значениях числа Рейнольдса, превышающих Re_2 , изображающая точка находится вне зоны «II» — макроскопического тромбообразования нет. В системе доминирует конвективный снос реагентов, значение $N_{w\,pol}$ не достигается, и жидкое состояние крови устойчиво.

5. Обсуждение

В данной работе исследовалось влияние гидродинамических параметров на запуск тромбообразования в локально стенозированном сосуде. Предполагалось, что активация свертывания происходит в ответ на инфильтрацию в кровоток прокоагулологических факторов, нарабатываемых в поврежденной атеросклерозом ткани сосуда [9, 28–30].

Полагалось, что локальное повышение пристеночного касательного напряжения сопровождается повышением проницаемости сосудистой стенки для первичных прокоагулянтов. Указанное увеличение проницаемости можно ассоциировать с наблюдаемыми в клинической практике явлениями растрескивания и разрыва атеросклеротических бляшек [8]. Известны также ситуации, в которых проницаемость сосудистой стенки повышается не

вследствие разрыва слоев интимы сосуда, а в результате ее обратимого механического растяжения [31].

В работе показано, что для того, чтобы в системе могла иметь место гидродинамическая активация свертывания, необходимо, чтобы выполнялось условие $\tilde{\mu}_2 > \tilde{\mu}_2 \min$. Этот вывод согласуется с представлением о пороговом характере функционирования системы свертывания крови, а именно с теоретическими результатами, полученными для случая свертывания крови в системах с полным перемешиванием [14, 32, 33], реакционно-диффузионных системах [11, 12], а также системах с медленным ($Re \ll 1$) конвективным массопереносом [2, 3].

При исследовании влияния скорости кровотока на порог активации системы свертывания в области $Re \ll 1$ было показано, что ускорение кровотока всегда затрудняет активацию системы свертывания [2, 3].

В данной работе продемонстрировано, что в интенсивных течениях к активации свертывания крови может приводить как уменьшение, так и увеличение скорости кровотока (см. рис. 2). Область, в которой имеет место запуск процессов тромбообразования, имеет вид «языка». При этом по параметру $\tilde{\mu}_2$ у области «II» имеется ограничение только снизу.

При низкой интенсивности кровотока касательное напряжение на стенке бляшки меньше величины γ_1 (см. формулу 3), вследствие чего первичный активатор практически не попадает в поток. Интересно, что левая граница «языка свертывания» является практически вертикальной. Указанная граница при увеличении $\tilde{\mu}_2$ асимптотически приближается справа к вертикальной линии Re_{γ_1} . Порог запуска тромбообразования на левой границе определяется величиной пристеночного касательного напряжения и слабо зависит от $\tilde{\mu}_2$.

Из рис. 2 видно, что при достаточно высоких скоростях потока активации тромбообразования не происходит. В этом случае конвективный снос веществ доминирует над процессами нуклеации, ведущих к образованию фибриновых сгустков. Значение числа Рейнольдса, при котором жидкое состояние крови становится устойчивым, сильно зависит от интенсивности впрыска первичных прокоагулянтов, определяемой параметром $\tilde{\mu}_2$ (правая граница «языка свертывания» является наклонной). Таким образом, показано, что в системе возможны режимы, в которых «разрыв» бляшки происходит, а тромбообразование, тем не менее, не запускается. Режимы такого рода, по-видимому, соответствуют клинически бессимптомным разрывам атеросклеротических бляшек [34–36].

Полученные результаты позволяют расширить представления о механизмах активации системы свертывания в интенсивных потоках. В частности, в работе показано, что увеличение скорости поступления прокоагулогических факторов в поток, обусловленное увеличением проницаемости стенки сосуда при интенсификации кровотока, способно вызвать макроскопическое тромбообразование в широком диапазоне параметров задачи. Предложенная в работе модель позволяет, с единых позиций, интерпретировать как тромбоз, ассоциированный с разрывом (растрескиванием) атеросклеротических бляшек, так и феномен их бессимптомного разрыва.

Благодарности. Авторы работы благодарят Д.К. Колмогорова за помощь в построении расчетных сеток. Работа выполнена при частичной поддержке МНТЦ (грант #3744).

Литература

1. *Basmadjian D., Sefton M.V., Baldwin S.A.* Coagulation on biomaterials in flowing blood: some theoretical considerations // *Biomaterials*. — 1997. — V. 18. — P. 1511–1522.
2. *Чуличков А.Л., Николаев А.В., Лобанов А.И., Гурия Г.Т.* Пороговая активация свертывания крови и рост тромба в кровотоке // *Математическое моделирование*. — 2000. — Т. 12, № 3. — С. 76–95.
3. *Гузеватых А.П., Лобанов А.И., Гурия Г.Т.* Активация внутрисосудистого тромбообразования вследствие развития стеноза // *Математическое моделирование*. — 2000. — Т. 12, № 4. — С. 39–60.

4. *Гузеватых А.П.* Пороговая гидродинамическая активация внутрисосудистого тромбобразования: Дис... канд. физ.-мат. наук. — М.: МГУ, 2000. — 108 с.
5. *Guria G.T., Herrero M.A., Zlobina K.E.* Ultrasound detection of externally induced microthrombi cloud formation: a theoretical study // *Journal of Engineering Mathematics.* — 2010. — V. 66, N 1–3. — P. 293–310.
6. *Guy R.D., Fogelson A.L., Keener J.P.* Fibrin gel formation in a shear flow // *Math. Med. Biol.* — 2007. — V. 24. — P. 111–130.
7. *Leiderman K., Fogelson A.L.* Grow with the flow: a spatial–temporal model of platelet deposition and blood coagulation under flow // *Mathematical Medicine and Biology.* — 2011. — V. 28. — P. 47–84.
8. *Gertz S.D., Roberts W.C.* Hemodynamic shear force in rupture of coronary arterial atherosclerotic plaques // *The American Journal Of Cardiology.* — 1990. — V. 66. — P. 1368–1372.
9. *Rentrop K.P.* Thrombi in acute coronary syndromes: revisited and revised // *Circulation.* — 2000. — V. 101. — P. 1619–1626.
10. *Бэтчелор Дж.* Введение в динамику жидкости. — М.: Мир, 1973. — 758 с.
11. *Атауллаханов Ф.И., Гурия Г.Т.* Пространственные аспекты динамики свертывания крови. I. Гипотеза // *Биофизика.* — 1994. — Т. 39, № 1. — С. 89–96.
12. *Атауллаханов Ф.И., Гурия Г.Т., Сафрошкина А.Ю.* Пространственные аспекты динамики свертывания крови. II. Феноменологическая модель. // *Биофизика.* — 1994. — Т. 39, № 1. — С. 97–104.
13. *Атауллаханов Ф.И., Волкова Р.И., Гурия Г.Т., Сарбаш В.М.* Пространственные аспекты динамики свёртывания крови. III. Рост тромба in vitro // *Биофизика.* — 1995. — Т. 40, № 6. — С. 1320–1328.
14. *Guria G.Th., Herrero M.A., Zlobina K.E.* A mathematical model of blood coagulation induced by activation sources // *Discr. Cont. Dyn. Syst. A.* — 2009. — V. 25, N 1. — P. 175–194.
15. *Цветков В.Н., Эскин В.Е., Френкель С.Я.* Структура макромолекул в растворах. — М.: Наука, 1964. — 720 с.
16. *Stockmayer W.H.* Theory of molecular size distribution and gel formation in branched-chain polymers // *J. Chem. Phys.* — 1943. — V. 11. — P. 45–55.
17. *Бирштейн Т.М., Птицин О.Б.* Конформации макромолекул. — М.: Наука, 1964. — 392 с.
18. *Гроссберг А.Ю., Хохлов А.Р.* Физика в мире полимеров. — М.: Наука, 1989. — 208 с.
19. *де Жен П.* Идеи скейлинга в физике полимеров. — М.: Мир, 1982. — 368 с.
20. *Оран Б., Борис Дж.* Численное моделирование реагирующих потоков. — М.: Мир, 1990. — 660 с.
21. *Hirsch C.* Numerical computation of internal and external flows: fundamentals of computational fluid dynamics. — 2nd edition. — Elsevier/Butterworth-Heinemann. — 2007. — V. 1.
22. *Patankar S.V.* Numerical Heat Transfer and Fluid Flow. — Taylor & Francis, 1980.
23. <http://www.salome-platform.org/>.
24. *Jasak H.* Error analysis and estimation for the Finite Volume method with applications to fluid flows: Ph.D. thesis / Imperial College. — University of London, 1996.
25. OpenFOAM. The Open Source CFD Toolbox. User Guide. — OpenCFD Limited. — 2009. — July.

26. *Hindmarsh A.C., Brown P.N., Grant K.E. [et al.] SUNDIALS: suite of nonlinear and differential/algebraic equation solvers // ACM Transactions on Mathematical Software. — 2005. — V. 3, N 31. — P. 363–396.*
27. <http://www.gnuplot.info/>.
28. *Шмидт Р., Тевс Г. Физиология человека. — М.: Мир, 1996. — Т. 1–3. — 834 с.*
29. *Shepherd J.T., Vanhoutte P.M. The human cardiovascular system. — Facts and Concepts. — New York: Raven, 1979. — 352 p.*
30. *Давыдовский И.В. Общая патология человека. — М.: Медицина, 1969. — 611 с.*
31. *Tarbell J.M. Shear stress and the endothelial transport barrier // Cardiovascular Research. — 2010. — July 15. — V. 87, N 2. — P. 320–330.*
32. *Khanin M.A., Semenov V.V. A mathematical model of the kinetics of blood coagulation // J. Theor. Biol. — 1989. — V. 136. — P. 127–134.*
33. *Jesty J., Rodriguez J., Beltrami E. Demonstration of a threshold response in a proteolytic feedback system: control of the autoactivation of factor XII // Pathophysiol. Haemost. Thromb. — 2005. — V. 34. — P. 71–79.*
34. *Burke A.P., Kolodgie F.D., Farb A. [et al.] Healed plaque ruptures and sudden coronary death: evidence that subclinical rupture has a role in plaque progression // Circulation. — 2001. — V. 103. — P. 934–940.*
35. *Saam T., Cai J., Ma L. [et al.] Comparison of symptomatic and asymptomatic atherosclerotic carotid plaque features with in vivo MR imaging // Radiology. 2006. — V. 240, N 2. — P. 464–472.*
36. *Sato Y., Hatakeyama K., Marutsuka K., Asada Y. Incidence of asymptomatic coronary thrombosis and plaque disruption: comparison of non-cardiac and cardiac deaths among autopsy cases // Thromb. Res. 2009. — V. 124, N 1. — P. 19–23.*

Приложение

А. Значения параметров

Т а б л и ц а 1

Значения параметров

Параметр	Значение	Параметр	Значение
α	2 мин ⁻¹	k_b	0.1 мин ⁻¹
θ_0	5 нМ	$N_{w\ pol}$	1 · 10 ⁵
χ_1	0.05 мин ⁻¹	F_g^0	9 · 10 ³ нМ
γ	5 (нМ · мин) ⁻¹	D_u	2 · 10 ⁻⁵ см ² /мин
β	1.5 · 10 ⁻³ мин ⁻¹	D_φ	2 · 10 ⁻⁵ см ² /мин
c	5 нМ	D_θ	2 · 10 ⁻⁵ см ² /мин
ε_g	10 ⁻⁴ мин ⁻¹	D_g	2 · 10 ⁻⁵ см ² /мин
φ_0	0.05 нМ	D	2 · 10 ⁻⁵ см ² /мин
χ_2	0.35 нМ	k_d	10 ⁻⁴ мин ⁻¹
k_g	3 · 10 ⁻⁴ (нМ · мин) ⁻¹	k_u	10 ³ мин ⁻¹
k_p	1.5 · 10 ⁻² (нМ · мин) ⁻¹	k_r	1 мин ⁻¹
γ_1	10 дин/см ²	μ_1	2 · 10 ⁻¹² см/с
γ_2	20 дин/см ²	u_0	100 нМ
ν	5 · 10 ⁻² см ² /с	ρ	1 г/см ³
L_x	7.5 см	L_y	1 см
H	0.5 см	d	0.5 см

В. Безразмерный вид уравнений

$$\left(\vec{v}, \vec{\nabla}\right) \vec{v} = -\vec{\nabla}\tilde{P} + \frac{1}{\text{Re}} \vec{\nabla}^2 \vec{v}, \quad (20)$$

$$\left(\vec{\nabla}, \vec{v}\right) = 0, \quad (21)$$

$$\frac{\partial U_0}{\partial T} = -k_0 U_0 + \frac{\tilde{\nu}}{Pr} \vec{\nabla}^2 U_0 - \text{Re}\tilde{\nu} \cdot \left(\vec{\nabla}, \vec{v}\right) U_0, \quad (22)$$

$$\frac{\partial U_1}{\partial T} = U_0 + \frac{U_1(U_1 - k_1)}{U_1 + 1} - gU_1 U_2 + \frac{\tilde{\nu}}{Pr} \vec{\nabla}^2 U_1 - \text{Re}\tilde{\nu} \cdot \left(\vec{\nabla}, \vec{v}\right) U_1, \quad (23)$$

$$\frac{\partial U_2}{\partial T} = bU_1 (1 + U_2^2) (1 - eU_2) - k_2 U_2 + \frac{\tilde{\nu}}{Pr} \vec{\nabla}^2 U_2 - \text{Re}\tilde{\nu} \cdot \left(\vec{\nabla}, \vec{v}\right) U_2, \quad (24)$$

$$\frac{\partial m_1}{\partial T} = m (\sigma U_1 - m_1) + \frac{\tilde{\nu}}{Pr} \vec{\nabla}^2 m_1 - \text{Re}\tilde{\nu} \cdot \left(\vec{\nabla}, \vec{v}\right) m_1, \quad (25)$$

$$\begin{aligned} \frac{\partial m_2}{\partial T} = & m \left(\sigma U_1 + 4(m_1 + m_2)^2 - \frac{1}{3} \omega \left(\frac{m_2^2}{m_1} - m_1 \right) - m_2 \right) + \frac{\tilde{\nu}}{Pr} \vec{\nabla}^2 m_2 - \\ & - \text{Re}\tilde{\nu} \cdot \left(\vec{\nabla}, \vec{v}\right) m_2. \end{aligned} \quad (26)$$

Здесь введены следующие обозначения:

$$\begin{aligned} \text{Re} &= V_0 L_y / \nu, & k_0 &= k_d / (\alpha - \chi_1), & b &= \theta_0 \beta / [(\alpha - \chi_1) \varphi_0], & e &= \varphi_0 / c, \\ \tilde{\nu} &= \nu / [L_y^2 (\alpha - \chi_1)], & k_1 &= \chi_1 / (\alpha - \chi_1), & g &= \gamma \varphi_0 / (\alpha - \chi_1), & Pr &= \nu / D, \\ \sigma &= k_g F_g \theta_0 k_p / k_r^2, & k_2 &= \chi_2 / (\alpha - \chi_1), & m &= k_r / (\alpha - \chi_1), & \omega &= k_b / k_r, \\ \vec{\nabla} &= (\partial / (\partial X), \partial / (\partial Y)). \end{aligned} \quad (27)$$

Помимо вышеприведенных безразмерных параметров поведение системы определяется значениями еще семи:

$$s, \tilde{d} = d / L_y, \tilde{\gamma}_1 = \gamma_1 / (\rho V_0^2), \tilde{\gamma}_2 = \gamma_2 / (\rho V_0^2), \tilde{\mu}_1, \tilde{\mu}_2, N_w \text{ pol}. \quad (28)$$

Поступила в редакцию 17.12.2011.