

ПЕРЕДОВАЯ

АКУСТИЧЕСКИ ДЕТЕКТИРУЕМЫЕ ВНУТРИСОСУДИСТЫЕ МИКРОАГРЕГАЦИОННЫЕ ЯВЛЕНИЯ, ОБУСЛОВЛЕННЫЕ ПАТОЛОГИЧЕСКИМИ ПРОЦЕССАМИ В ТКАНИ. МАТЕМАТИЧЕСКАЯ МОДЕЛЬ. СООТНОШЕНИЯ ПОДОБИЯ.

К. Е. Злобина, Г. Т. Гурия

Гематологический Научный Центр РАМН, Москва

ULTRASONICALLY DETECTED INTRAVASCULAR MICRO-AGGREGATION CAUSED BY PATHOLOGICAL PROCESSES IN TISSUES. MATHEMATICAL MODEL. SIMILARITY LAW.

K.E. Zlobina, G.T. Guria

Hematological Research Center RAMS, Moscow

Theoretical analysis of intravascular micro-aggregation ultrasonically detected as a “smoke” allowed to establish that this phenomena may occur as a consequence of the development of pathological processes in adjacent tissues. As a result of the mathematical model investigation a quantitative relation between characteristic dimension of tissue injury (R) and microthrombi cloud downstream drift from the place of tissue injury (L) was found. Similarity laws for early and late stages of tissue pathological process development were found. The mathematical scale-invariant expressions received give a possibility to get information about the dynamic of tissue pathological processes on the basis of experimental data concerning spatio-temporal about intravascular blood coagulation.

Keywords: *microthrombi — acoustic detection — spontaneous echo-contrast — similitude relationship.*

ВВЕДЕНИЕ

Тромбообразование в интенсивных потоках *in vivo* часто носит существенно делокализованный по пространству характер, не имея отчетливо выраженного очага [1, 2]. При этом самые ранние стадии активации внутрисосудистого свертывания в ряде случаев детектируются ультразвуковыми методами по появлению в кровотоке своеобразной «дымки» (спонтанного эхо-контраста) [3, 4, 5, 6, 7]. По существующим представлениям возникновение эхо-контраста обуславливается появлением в потоке микротромбов. Множественное микротромбообразование в интенсивных потоках детектируется визуально и оптическими методами, проявляясь в виде своеобразной «метели» [8,9]. Вслед за появлением микроагрегатов развитие процессов тромбообразования идет за счет их соединения в более крупные сгустки — эмболы. В конечном итоге в системе образуется сплошная фибриновая сеть. Экспериментальное и теоретическое изучение ранних микроэмболических процессов представляет большой научный интерес [3, 4, 10, 11, 12, 13, 14, 15].

Известно, что развитие ряда патологических воспалительных и/или опухолевых процессов в тканях, пронизываемых кровеносными сосудами, вызывает активацию внутрисосудистого свертывания крови [15, 17, 18, 19, 20, 21]. Характер влияния тканевых процессов на внутрисосудистые определяется следующими факторами:

1. *природой проникающих* из патологического очага в сосуд *агентов*, в качестве которых могут выступать медиаторы воспаления, продукты жизнедеятельности и деградации патологических микроорганизмов, а также другие молекулярные вещества, возникающие в результате развития патологических, в том числе некротических, процессов в ткани;
2. *пространственным характером оказываемого воздействия*. В одних случаях речь идет о местном, то есть пространственно локализованном воздействии, например, когда в определенной, прилегающей к патологическому очагу области изменяются свойства сосудистой стенки; в других случаях воздействующий

агент вызывает объемные изменения состава крови;

3. *механизмом доставки проникающего агента* в сосуд. В одних случаях имеет место пассивная диффузия, в других — хемотаксис, а в-третьих — сопряженный активный транспорт;
4. *свойственными воздействиям временными характеристиками*, то есть тем, носят ли воздействия непродолжительный — импульсный характер или же могут с большой долей уверенности рассматриваться как постоянные — неизменные во времени.

Как известно, в силу порогового характера активации системы свертывания крови, оказываемое на внутрисосудистые процессы извне влияние способно провоцировать смену агрегатного состояния крови лишь при запороговых воздействиях [8]. Величина указанного порога активации системы свертывания крови зависит как от кинетических характеристик системы регуляции свертывания крови, так и от гидродинамических параметров течения.

Известно, что развитие патологических процессов в тканях может при известных условиях оказывать непосредственное воздействие на пороговый запуск процессов внутрисосудистого свертывания [16, 18, 19, 20, 21]. При этом наблюдаемые в сосуде агрегационные явления могут развиваться по нескольким различным сценариям [17, 22, 23, 24]. Более подробное изучение взаимосвязи между патологическими тканевыми процессами и внутрисосудистым свертыванием могло бы оказать действие при интерпретации многих медицинских (клинических) явлений.

В данной работе предпринята попытка теоретического изучения процессов множественного внутрисосудистого микротромбообразования, активирующихся вследствие развития патологических явлений в окружающей рассматриваемый сосуд ткани. В силу причинно-следственной обусловленности, место появления микросгустков в кровотоке и их пространственно-временное распределение существенным образом определяется перечисленными выше факторами, с учетом которых в рамках единого физико-математического описания удалось разработать достаточно общую замкнутую математическую модель рассматриваемых процессов.

Анализ модели позволил выявить универсальное *соотношение подобия* между пространствен-

ными характеристиками внутрисосудистых процессов первичного тромбообразования с одной стороны, и размером тканевого патологического очага с другой. Полученное соотношение подобия, в частности, позволяет в ряде случаев судить о недоступных непосредственному наблюдению изменениях в динамике тканевого повреждения, опираясь на экспериментальные данные о развитии процессов внутрисосудистого тромбообразования, в частности, полученные с помощью УЗИ.

Можно предположить, что найденные нами закономерности позволят пролить дополнительный свет на интенсивно изучаемую последнее время взаимосвязь между воспалительными процессами и гемостазиологическими нарушениями.

МАТЕМАТИЧЕСКАЯ МОДЕЛЬ

Активация внутрисосудистых процессов свертывания крови описывалась посредством уравнений массопереноса сопряженных с уравнениями, описывающими кинетику активации ключевых факторов системы свертывания крови [25, 26]. При этом первичная инициация процессов внутрисосудистого свертывания полагалась происходящей в результате контактной активации в местах повреждения сосудистой стенки [8, 27].

Принималось во внимание, что развитие практически любого патологического процесса в ткани сопровождается инфильтрацией в кровоток вторичных (в том числе атипичных) продуктов тканевого метаболизма. Интенсивность этого процесса, с одной стороны, определяется скоростью образования такого рода продуктов в каждом из элементов ткани, ее размером и, не в последнюю очередь, проницаемостью сосудистой стенки.

В данной работе мы исходили из того, что проницаемость сосудистой стенки в той или иной части сосуда может существенно изменяться в результате процессов, протекающих в прилегающей к сосуду ткани (в частности, локальных воспалительных, или же опухолевых патологических процессов). Математически указанное обстоятельство отображалось постановкой соответствующих граничных условий на участках сосудистой стенки, находящихся в непосредственной близости от очаговой области, в которой развивается патологический процесс [26, 28, 29]. В частности, в тех участках стенки, которые непосредственно прилегают к патологическому тканевому очагу (воспалению), их проницаемость полагалась превышающей нор-

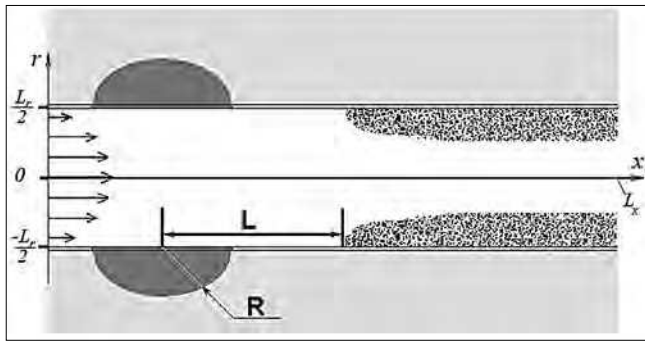


Рис. 1. Продольный разрез ткани, содержащей сосуд. Стрелками схематически показан параболический профиль скоростей движущейся крови. Очаг патологического тканевого повреждения вокруг сосуда обозначен темно-серым. Выделенная темным прилегающая к очагу сосудистая стенка полагается проницаемой для веществ, вызывающих пристеночную активацию процессов свертывания крови. Крапчатые области в правой части рисунка отображают схематически местоположения облака микротромбов.

мальную. Изучаемая нами система схематически представлена на **рисунке 1**.

Система уравнений в соответствии с [30] имеет вид:

$$\frac{\partial \theta}{\partial t} = \frac{\alpha \theta^2}{\theta + \theta_0} - \kappa_1 \theta - \gamma \theta \varphi + \vec{\nabla} \cdot (D \cdot \vec{\nabla} \theta - \vec{V} \theta) \quad (1)$$

$$\frac{\partial F_g}{\partial t} = -k_g \theta \cdot F_g + \vec{\nabla} \cdot (D \cdot \vec{\nabla} F_g - \vec{V} F_g) \quad (2)$$

$$\frac{\partial F_i}{\partial t} = k_g \theta \cdot F_g - A_i + \vec{\nabla} \cdot (D \cdot \vec{\nabla} F_i - \vec{V} F_i) \quad (3)$$

$$\frac{\partial F_{2s}}{\partial t} = B_s - A_{2s} + \vec{\nabla} \cdot (D \cdot \vec{\nabla} F_{2s} - \vec{V} F_{2s}) \quad (4)$$

$$\frac{\partial F_{2s+1}}{\partial t} = C_s - A_{2s+1} + \vec{\nabla} \cdot (D \cdot \vec{\nabla} F_{2s+1} - \vec{V} F_{2s+1}) \quad (5)$$

$$\frac{\partial \varphi}{\partial t} = \beta \theta \left(1 - \frac{\varphi}{c} \right) \left(1 + \left(\frac{\varphi}{\varphi_0} \right)^2 \right) - \kappa_2 \varphi + \vec{\nabla} \cdot (D \cdot \vec{\nabla} \varphi - \vec{V} \varphi) \quad (6)$$

где $s = 1, 2, 3, \dots$, θ — концентрация активатора (тромбина); φ — концентрация ингибитора; F_g — концентрация фибриногена; F_i — концентрация фибрина-полимера состоящего из i фибрин-мономеров;

$$A_s = k_p F_s \sum_{i=1}^{\infty} F_i; \quad B_s = k_p \sum_{i=1}^s F_i F_{2s-i}; \quad C_s = k_p \sum_{i=1}^s F_i F_{2s+1-i};$$

D — коэф-т диффузии; t — время; $\vec{V} = (V_r, V_x)$ — поле скоростей крови в сосуде, причем V_x — продольная компонента скорости, а V_r — радиальная компонента скорости, $\vec{\nabla}$ — оператор Гамильтона. Значения кинетических констант скоростей реакции и других параметров задачи, использованных при расчетах, приведены в **таблице 1**.

Таблица 1.

Значения кинетических констант скоростей реакций и других параметров задачи, использованных при расчетах

Величина	Значение	Величина	Значение
α	2 мин ⁻¹	μ	$2,4 \times 10^{-2}$ см мин ⁻¹
θ_0	1 нМ	γ	5 мин ⁻¹ нМ ⁻¹
κ_1	0,05 мин ⁻¹	φ_0	0,05 нМ
D	6×10^{-4} см ² мин ⁻¹	κ_2	0,35 мин ⁻¹
k_g	3×10^{-4} мин ⁻¹ нМ ⁻¹	β	$1,5 \times 10^{-3}$ мин ⁻¹
F_0	9×10^6 нМ	c	5 нМ
k_p	$1,5 \times 10^{-2}$ мин ⁻¹ нМ ⁻¹	θ_{ext}	100 нМ
L_r	3 см	L_x	15 см

Легко видеть, что представленные выше уравнения описывают реакции каталитической трансформации фибриногена в фибрин-мономер под действием тромбина. При этом учитывалось, что полимеризация фибрина носит поэтапный характер: из фибрин-мономера образуется димер, из мономера и димера — тример, тример и мономер дают тетрамер и т.д. Поле скоростей в рассматриваемом сосуде полагалось пуазейлевским, направленным слева направо (**рис. 1**):

$$V_x = V_0 \left(1 - \left(\frac{2r}{L_r} \right)^2 \right) \quad (7)$$

где r — расстояние от оси сосуда; L_r — диаметр сосуда.

На левой границе рассматриваемой области граничные условия имели вид:

$$\theta|_{x=0} = \varphi|_{x=0} = F_i|_{x=0} = 0 \quad (8)$$

$$F_g|_{x=0} = F_0 \quad (9)$$

На правой границе рассматриваемой области (**рис. 1**) для всех реагентов системы ставились свободные граничные условия:

$$\frac{\partial^2 \theta}{\partial x^2} \Big|_{x=L_x} = \frac{\partial^2 F_g}{\partial x^2} \Big|_{x=L_x} = \frac{\partial^2 F_i}{\partial x^2} \Big|_{x=L_x} = \frac{\partial^2 \varphi}{\partial x^2} \Big|_{x=L_x} = 0, \quad i = 1, \dots, 15 \quad (10)$$

где L_x — длина сосуда.

Граничные условия на стенках сосуда имели вид:

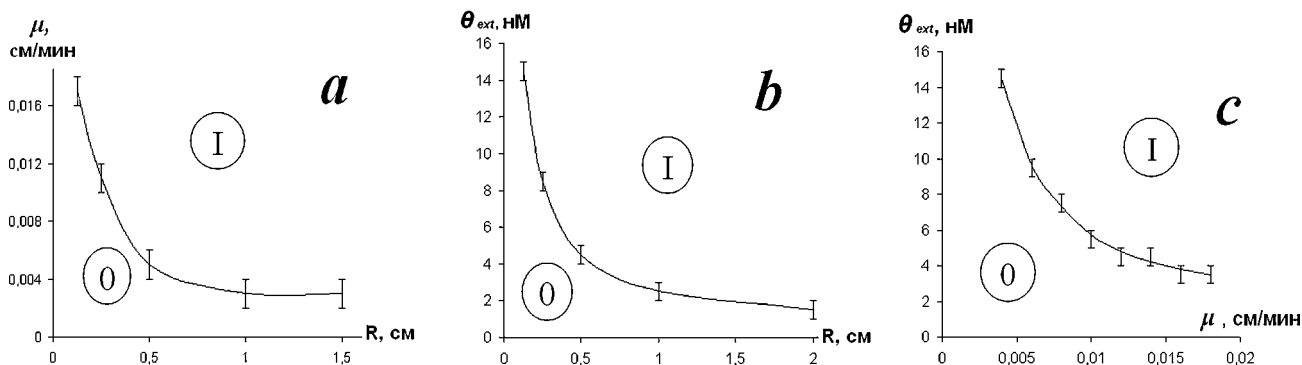


Рис. 2. Параметрические диаграммы состояний системы свертывания крови в сосуде.

Областям, отмеченным символом «0» соответствуют состояния, при которых в сосуде система свертывания крови не активируется. Областям «I» — состояния, в которых имеет место пороговая активация внутрисосудистого тромбообразования. Диаграмма на **рис. 2а** построена для значения $\theta_{ext} = 10$ нМ, диаграмма на **рис. 2б** — для $\mu = 0,012$ см/мин, диаграмма на **рис. 2с** — для $R = 0,5$ см.

$$\left. \frac{\partial F_i}{\partial r} \right|_{r=\pm L_r/2} = \left. \frac{\partial \varphi}{\partial r} \right|_{r=\pm L_r/2} = 0, \quad i = g, 1, 2 \dots 15, \quad (11)$$

$$\left. \frac{\partial \theta}{\partial r} \right|_{r=\pm L_r/2} = 0 \quad x \in [0; X_0 - R) \cup (X_0 + R; L_x] \quad (12)$$

$$D \left. \frac{\partial \theta}{\partial r} \right|_{r=\pm L_r/2} = \mu (\theta|_{r=\pm L_r/2} - \theta_{ext}) \quad x \in [X_0 - R; X_0 + R] \quad (13)$$

Последнее выражение отображает условие контактной активации тромбина в окрестности места тканевого повреждения. В качестве X_0 фигурирует координата центра поврежденного участка сосудистой стенки, а в качестве R — характерная полуширина этой области, в простейшем случае полагающаяся равной радиусу тканевого патологического очага. Величины μ и θ_{ext} эффективно отображают интенсивность контактной активации на стенке, прилегающей к патологическому очагу. Их значения определяются природой проникающих из ткани в сосуд агентов и проницаемостью сосудистой стенки.

В дополнение к представленным выше уравнениям модели при расчетах принимались во внимание сообразные рассматриваемой нами ситуации начальные условия:

$$\theta|_{t=0} = \varphi|_{t=0} = F_i|_{t=0} = 0 \quad (14)$$

$$F_g|_{t=0} = F_0 \quad (15)$$

Система уравнений (1)–(15) после обезразмеривания решалась численно (см. приложение).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Результаты выполненных на основании построенной модели расчетов представлены в графическом виде на **рисунках 2а, 2б и 2с**.

Представленные данные (**рис. 2а и 2б**) наглядно показывают, что в широкой области значений параметров μ и θ_{ext} при превышении областью повреждения определенного критического размера R_{cr} в рассматриваемой системе должны инициироваться процессы внутрисосудистого тромбообразования. Из **рисунка 2** видно, что процессы внутрисосудистого тромбообразования могут быть активированы и при фиксированном R за счет изменения других параметров, таких как θ_{ext} и μ .

Из **рисунка 2с** также видно, что переход из области без свертывания «0» в область с образованием микротромбов «I» может происходить и за счет увеличения параметров, характеризующих активацию свертывания в области сосуда, прилегающей к очагу тканевого поражения: θ_{ext} или μ . При $\mu = 0,012$ см/мин и $R = 1$ см, при увеличении параметра θ_{ext} сверх своего критического значения $\theta_{ext}^{cr} = 2,5$ нМ, в системе должен иметь место переход к внутрисосудистому тромбообразованию.

В рамках рассматриваемой модели изучался вопрос, в какой мере длина сдвига облака микротромбов — L относительно центра тканевого повреждения (**рис. 1**) зависит от характерного размера тканевого повреждения — R ?

Проведенный анализ математической модели (1)–(15) показал, что при закритических значениях параметров во внутрисосудистом русле должно иметь место стационарное, но пространственно неоднородное распределение по пространству как факторов системы свертывания (и соответствующих противосвертывающих факторов), так и молекул фибрин-мономеров и образующихся в результате его полимеризации фибрин-димеров, -тримеров, -олигомеров и т.д.

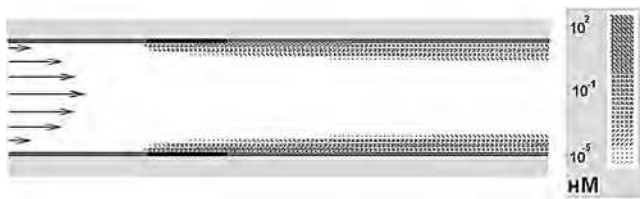


Рис. 3. Распределение тромбина в сосуде. Поток крови направлен слева направо. Интенсивность окраски пропорциональна концентрации. Темный участок стенки — место соприкосновения с местом тканевого повреждения ($R=1$ см, $V_0=10$ см/мин).



Рис. 4. Распределение фибриногена в сосуде.

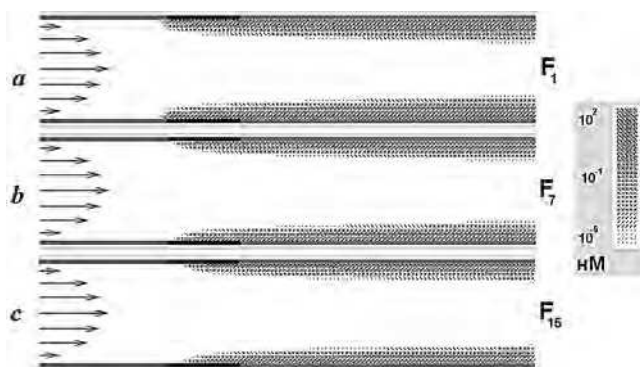


Рис. 5. Характерные распределения концентраций фибрина в сосуде. **(а)** — фибрин-мономер (F_1); **(б)** — олигомеры, состоящие из 7 мономерных звеньев (F_7); **(с)** — 15-звеньевые олигомеры (F_{15}).

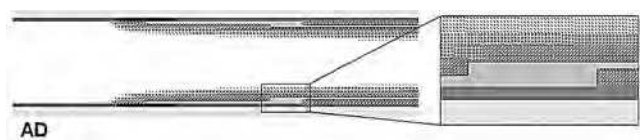


Рис. 6. Распределение акустической плотности микроагрегатов. Крапчатые обозначены акустически частично проницаемые области. Серая область — зона с наиболее высокой акустической плотностью.

Представленные на **рисунках 3–5** характерные результаты дают представление о распределении ингредиентов системы свертывания и первичных продуктов полимеризации фибрина в кровотоке.

Удалось установить, что чем больше была скорость движения крови — V_0 , тем более пологими становились распределения метаболитов в пристеночной области, а чем больше была интенсивность контактной пристеночной активации — более крутыми.

Имея в виду проблемы экспериментальной, в частности, ультразвуковой детекции микроагрегатных распределений, нами были рассчитаны поля акустической плотности (AD) в соответствии с формулой:

$$AD(x, r, t) = \sum_{i=1}^N i \cdot F_i$$

где N — максимальная рассчитываемая в модели длина фибрин-полимера; F_i — концентрация фибрин-олигомера, состоящего из i молекул фибрина. Характерное распределение акустической плотности показано на **рисунке 6**, где серая зона соответствует областям с наиболее высокой акустической плотностью. Отчетливо видно, что развивающиеся в сосуде процессы свертывания крови при достаточной степени их выраженности должны сопровождаться появлением в рассматриваемой системе спонтанного акустического контраста. Последний внешне должен проявляться в виде своеобразной дымки, распространяющейся вниз по потоку от места контактной активации свертывания. Было установлено, что усиление контактной активации (так же, как и увеличение площади активации) имеет своим следствием увеличение размера «дымки» в кровотоке, приближение акустически непрозрачной области к зоне контактной активации, проявляющееся в уменьшении характерного размера L (**рис. 7**).

Увеличение скорости внутрисосудистого кровотока приводило к сносу «дымки» вниз по потоку. Характерная зависимость представлена на **рисунке 8**. На **рисунке 9** показана зависимость длины сноса L от радиуса повреждения R . Каждая кривая соответствует серии опытов с одной и той же скоростью потока крови в сосуде. Видно, что медленные скорости течения и большие размеры тканевого повреждения соответствуют меньшим значениям L , то есть расположению облака выше по течению. На **рисунке 10** показаны кривые $L(R)$, рассчитанные при разных значениях θ_{ext} . Как видно, повышение параметра θ_{ext} , соответствующее усилению пристеночной активации системы свертывания, также способствует смещению облака вверх по потоку (уменьшению длины сноса L).

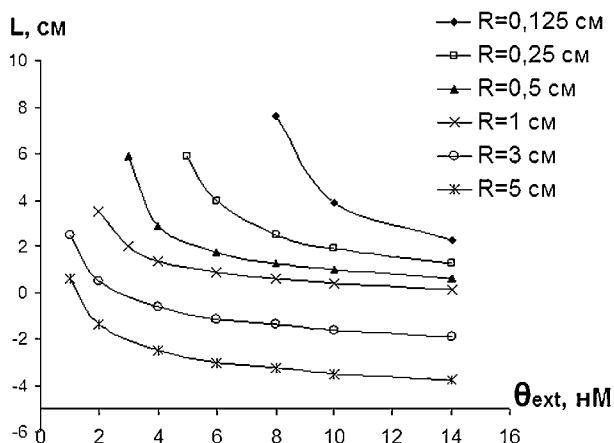


Рис. 7. Изменение характерной длины сноса облака микроагрегатов — L при вариации интенсивности контактной активации (θ_{ext}). Кривые построены для различных по размеру тканевых повреждений.

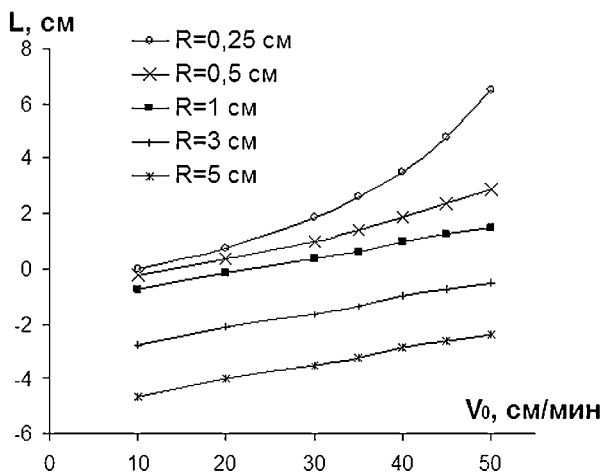


Рис. 8. Зависимость длины сноса облака микроагрегатов от скорости потока крови на оси сосуда (V_0) при разных радиусах тканевого повреждения.

Представленные данные показывают, что формирование в кровотоке множественных микроагрегатов (проявляющихся, в частности, на УЗИ в виде «дымки») может происходить только при достаточной (запороговой) степени выраженности тканевых воспалительных (опухолевых) процессов. Это позволяет думать, что обнаружение в кровотоке «дымок» может рассматриваться как серьезный индикатор наличия в области выше по потоку уже в достаточной степени развитого патологического процесса. В тех случаях, когда есть основания считать, что речь идет об очаге тканевого патологического процесса, он должен быть достаточно развитым по интен-

сивности и/или по размеру. В этом смысле сам факт появления в кровотоке «дымок» должен рассматриваться как ранний предвестник серьезных гемодинамических осложнений и катастроф [31].

СООТНОШЕНИЯ ПОДОБИЯ

Представленные на рисунках 9–10 данные показывают, что всякое развитие тканевого патологического процесса, проявляющегося, в частности, увеличением характерного размера области повреждения сосудистой стенки (R), влечет за собой уменьшение характерной длины сноса «дымки» (L).

Отвлекаясь от непосредственных молекулярных и/или клеточных причин, вызывающих развитие тканевого воспалительного (опухолевое) процесса, представляется заслуживающим особого внимания выяснить, с чисто геометрической точки зрения, какова взаимосвязь между размерами R и L . Поскольку само по себе наличие причинно-следственной взаимосвязи между тканевым воспалительным процессом и процессом активации свертывания в кровотоке не вызывает сомнений, представлялось целесообразным выявить свойственные этой взаимосвязи универсальные черты.

Следуя устоявшейся традиции, для выявления скрытых закономерностей, присущих различным функциональным зависимостям (в нашем случае отображенных на рис. 9–10), принято использовать процедуры перехода от графического к формульному представлению данных. Используя математический пакет (gnuplot v.4.0.0) удалось установить, что данные расчетов, представленные на рисунках 10 и 11 наилучшим образом аппроксимируются уравнениями вида:

$$L = -aR + \frac{b}{R^2} + c \tag{17}$$

где аппроксимационные параметры a, b, c , как показал анализ, в свою очередь определяются существенными параметрами задачи ($\theta_{ext}, V_0, \mu, D$ и т.д.).

Выражение (17), будучи приведено к безразмерному виду, обретает особенно элегантный вид:

$$\frac{\ell_1 - \ell^*}{\ell_2 - \ell^*} = \frac{r_1 - 1/r_1^2}{r_2 - 1/r_2^2} \tag{18}$$

где в качестве характерного пространственного масштаба используется величина $R_0 = \sqrt[3]{b/a}$, и введены обозначения: $\ell = L/R_0, r = R/R_0, \ell^* = c/R_0$. Величины ℓ_1 и r_1 соответствуют моменту времени t_1 , а ℓ_2 и r_2 — моменту t_2 .

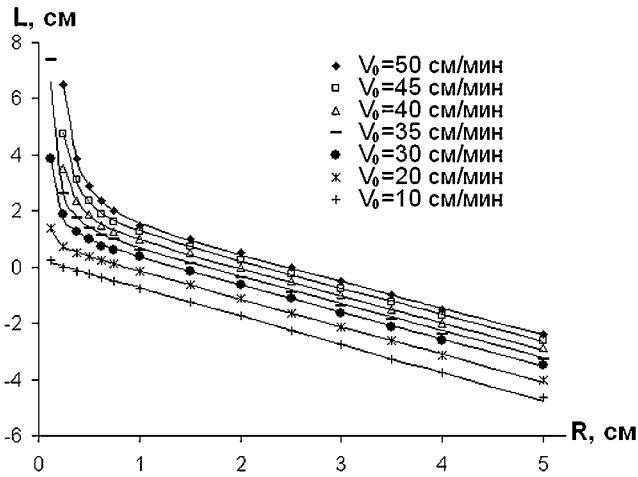


Рис. 9. График зависимости длины сноса облака микротромбов от радиуса тканевого повреждения при различных скоростях потока крови.

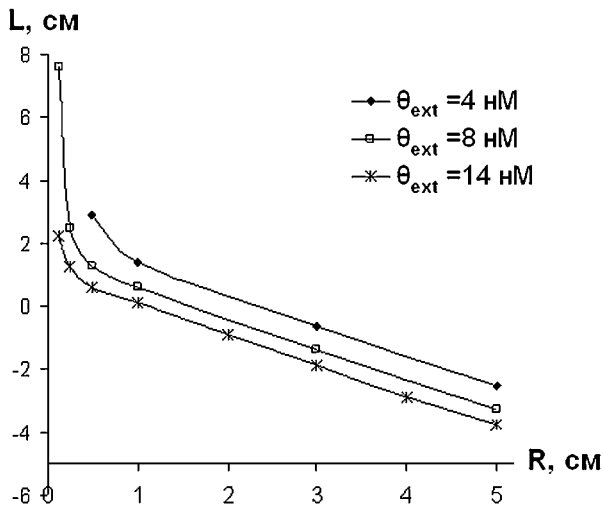


Рис. 10. График зависимости длины сноса облака микротромбов L от радиуса тканевого повреждения R при различной интенсивности пристеночной активации тромбообразования.

Зависимость параметров ℓ^* и R_0 от числа Рейнольдса показана на **рисунках 11а и 11б**. Соотношение подобия (18) приобретает особенно изящный вид в предельных случаях. При $r_1, r_2 \ll 1$ имеем:

$$\frac{\ell_1 - \ell^*}{\ell_2 - \ell^*} = \left(\frac{r_2}{r_1} \right)^2 \quad (19)$$

из чего ясно, что на начальных этапах прогрессии воспалительного тканевого процесса (при малых r) характерная величина сноса облака микроагрегатных сгустков — ℓ — будет убывать гиперболически.

В противоположном предельном случае $r_1, r_2 \gg 1$ из (18) несложно получить:

$$\frac{\ell_1 - \ell^*}{\ell_2 - \ell^*} = \frac{r_1}{r_2} \quad (20)$$

Это соотношение показывает, что при достаточно развитом воспалительном процессе $(R/R_0) \gg 1$ взаимосвязь между величинами ℓ и r приобретает линейный вид.

Нам представляется, что найденное свойство масштабной инвариантности может иметь значение, выходящее за рамки тех посылок, из которых мы исходили в своих расчетах. То есть выражение (18) и его производные (19) и (20) могут рассматриваться сами по себе как феноменологические и быть использованными при обработке экспериментальных данных. При этом значения ℓ^* и R_0 могут рассматриваться как параметры, подлежащие определению в каждом конкретном случае.

В частности, выражение (18) позволяет на основании данных о пространственных характеристиках тромбообразования в сосуде судить не только о размере вызывающего свертывание тканевого повреждения, но и, в ряде случаев, о стадии развития воспалительного процесса. Действительно, в тех случаях, когда экспериментально детектируемая связь между L и R носит гиперболический характер, мы в силу соотношения (19) определенно имеем дело с самыми ранними стадиями воспалительного процесса. Напротив, в тех случаях, когда указанная выше взаимосвязь носит линейный характер (20), уместно считать, что мы имеем дело с поздними стадиями развития воспаления.

ОБСУЖДЕНИЕ

О наличии взаимной связи между воспалительными процессами и свертыванием, так же, как и о взаимосвязи опухолевых процессов со свертыванием, имеются сведения как в отечественной, так и в зарубежной литературе [16, 17, 18, 19, 20, 21, 31]. Основной вопрос состоит в том, как такого рода связь проявляется не на молекулярном и клеточном, а на макроскопическом уровне? Данная работа посвящена исследованию количественных аспектов взаимодействия тканевых и внутрисосудистых процессов с помощью методов математического моделирования.

С методической точки зрения данная работа можно рассматривать как развитие и продолжение выполненных ранее в нашей лаборатории работ А.П.

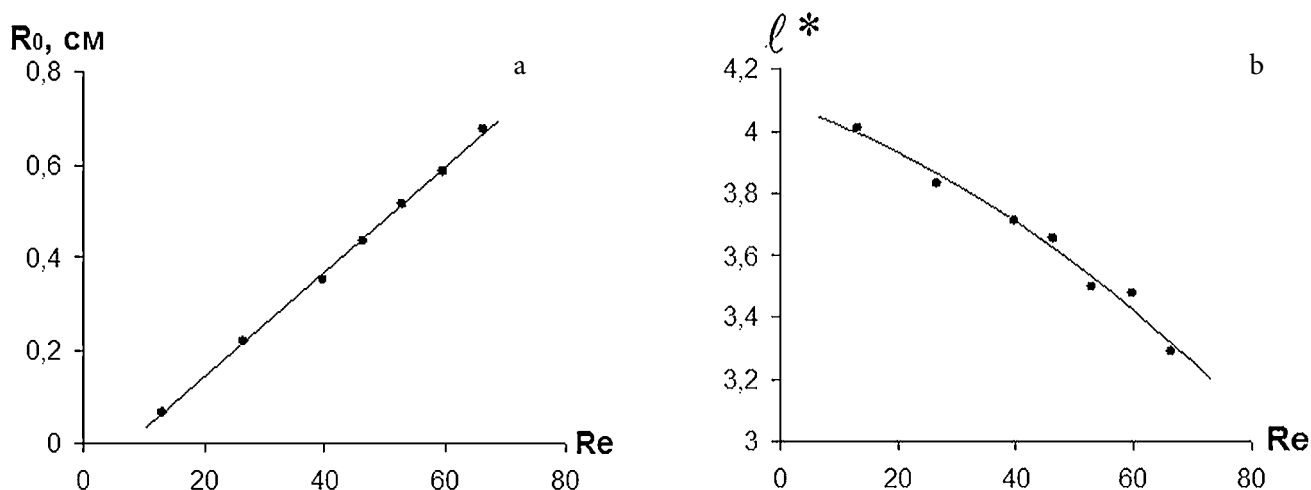


Рис. 11а-б. Графики зависимости параметров соотношения (18) от числа Рейнольдса ($Re = L_r V_0 / \nu$, где ν — кинематическая вязкость крови).

Гузеватых, Г.Т. Гурия с соавт. [25, 26], в которых изучались проблемы внутрисосудистого свертывания крови при малых числах Рейнольдса ($Re \ll 1$). Было показано, что при малых числах Рейнольдса и при сильно запороговых возмущениях в сосудах может иметь место зарождение и развитие сплошных (сплошных) тромбов. При этом развитие процессов тромбообразования производилось с позиций теории возбудимых активных сред [8].

Особенностью данной работы является анализ процессов тромбообразования при достаточно высоких числах Рейнольдса ($Re \sim 10$), при этом в кровотоке складываются условия, характерные для слабо-возбудимых активных сред. Последним свойственны скорее очаговые режимы распространения автоволн, управляющих агрегационными переходами, чем режимы фронтального автоволнового распространения [32]. Поэтому в рассматриваемой нами системе при активации свертывания крови имело место формирование множественных микроагрегатов, а не сплошных (с четкой границей раздела фаз) тромбов.

Следует отметить, что образование микроагрегатов в потоке, вообще говоря, возмущает основное течение, но степень этого возмущения полагалась нами малой, подобной той, какую обычно плавучие слабо концентрированные примеси оказывают на достаточно интенсивные потоки [33]. В простейшем случае мы считали ее пренебрежимо малой.

Это допущение позволяло формально расщепить рассматриваемую математическую задачу на две части. В рамках одной рассматривали движение сплошной среды при заданных граничных ус-

ловиях, в рамках другой — кинетическую задачу о формировании микроагрегатов в заданном поле скоростей в потоке.

Проведенный анализ показал, что внутрисосудистая активация тромбообразования не начинается, если интенсивность и/или размер воспаления (опухоли) малы. Процессы внутрисосудистого тромбообразования стартуют только при превышении размером патологического очага некоторого критического (порогового) значения или при достаточно сильной контактной активации (рис. 2).

Было обнаружено, что при запороговой стимуляции процессов свертывания извне (вследствие тканевого воспалительного процесса) в кровотоке должно иметь место формирование микроагрегатной акустически детектируемой «дымки» (рис. 6). Представленные в работе расчеты показывают, что, располагая сведениями о местоположении «дымки» в кровотоке (и изменениях этого местоположения во времени), можно судить об интенсивности тканевого воспалительного процесса и размере охваченной им области (рис. 9, 10).

Анализ построенной в данной работе модели позволил выявить универсальное соотношение подобия (18) между ключевой пространственной характеристикой внутрисосудистых процессов первичного тромбообразования — длиной сноса по потоку микроагрегатного облака (L) и размером тканевого патологического очага (R). Полученное соотношение подобия позволяет в ряде случаев судить о недоступных непосредственному наблюдению изменениях в динамике тканевого повреждения, опираясь на экспериментальные данные о

развитии процессов внутрисосудистого тромбообразования. В частности, открылась возможность, используя предельные следствия *соотношения подобия* вида (19) и (20) при анализе лабораторно-диагностических данных (например, полученных с помощью УЗИ), судить о стадийности в развитии воспалительного процесса.

Можно предположить, что найденные нами закономерности позволят пролить дополнительный свет на интенсивно изучаемую последнее время проблему о взаимосвязи между воспалительными процессами и гемостазиологическими нарушениями [31].

В этой связи представляется важным подчеркнуть, что появление в кровотоке той или иной микроагрегатной «дымки» должно рассматриваться, как проявление перехода системы активации свертывания крови в околопороговый «тлеющий» режим. Наличие «дымки» отражает близость системы свертывания к границе порога устойчивости жидкого состояния. Широкий круг воздействий (изменения артериального давления, вязкости крови и др.) может легко вывести ее из этого состояния. При этом кровь в одних случаях может вернуться к нормальному, жидкому состоянию, но возможен и сдвиг в сторону еще более сильного тромбообразования. Именно поэтому изучаемые в данной работе режимы, при которых имеют место «дымки» из микроагрегатов, могут сами по себе рассматриваться как предвестники серьезных осложнений и катастроф, связанных с тромбированием сосудов, развитием ДВС и т.п.

Важную роль гемодинамические факторы играют в неврологии, в частности при инсультах. В разных возрастных группах в качестве причин кардиоэмболического инсульта доминируют разные заболевания, причем ревматические пороки и инфекционный эндокардит занимают хотя и не ведущую, но существенную долю во всех возрастных группах [7]. Можно предположить, что появление в кровотоке микроагрегатов, образованных в результате воспалительного процесса, обуславливает закупорку мелких церебральных сосудов. Таким образом, в неврологическом контексте наличие облака микроагрегатов в кровотоке само по себе может рассматриваться как опасное предзнаменование.

Сделанное в данной работе предположение о неизменности вязкости крови с появлением микроагрегатов остается верным лишь до тех пор, пока количество микроагрегатов в потоке не слишком

велико. С усилением процесса микроагрегации изменения в вязкости неизбежно должны иметь место. Кровь имеет, условно говоря, собственную «базовую» вязкость, определяемую гематокритом и свойствами плазмы, дополняющуюся при описываемых явлениях микроагрегации некоторой «наведенной» вязкостью. Увеличение общей эффективной вязкости должно, по нашему мнению, вести к уменьшению среднего сердечного выброса, и, как следствие, с течением времени, к развитию тахикардии. Поэтому появление в кровотоке микроагрегатов должно рассматриваться как ранний предвестник возможных кардиологических осложнений, проявляющихся, в частности, на ЭКГ.

Тяжелые тромботические венозные заболевания часто встречаются в клинической практике, их устранение требует оперативных вмешательств. С высокой долей вероятности оперативных вмешательств можно было бы избежать, если бы использовались эффективные методы ранней диагностики тромботических осложнений. Представляется, что одним из таких методов могло бы стать более внимательное исследование вен с помощью УЗИ на предмет выявления в них не только стационарных и флотирующих тромбов, но и микроагрегатных «дымков». Последним, в тех случаях, когда они действительно наблюдаются, по нашему мнению, не уделяется должного внимания. С одной стороны — из-за слабой контрастности их изображения на мониторе УЗИ-аппарата, а с другой — в силу сложившейся традиции искать крупные, а не микроскопические тромбы.

Надо отметить, что ультразвуковые методы широко используются при исследовании артериальных сосудов. В частности, известно, что рыхлые тромбы могут быть весьма эффективно выявлены с помощью УЗИ [15]. УЗИ позволяет выявить «дымку» непосредственно в момент появления спонтанного эхо-контраста.

С нашей точки зрения формирование микроагрегатных «дымков» в кровотоке надлежит рассматривать как одну из ранних стадий активации внутрисосудистого свертывания, как этап в развитии процесса внутрисосудистого тромбообразования. Проведенные ранее в нашей лаборатории эксперименты показывают, что вслед за появлением в потоке микроагрегатной «дымки» (или «метели»), как правило, наступает стадия условно называемая «бураном», характеризующаяся появлением в потоке «комьев» — своеобразных кластеров из микро-

агрегатов [8]. Агрегация «комьев», в свою очередь, происходит на еще более поздних стадиях и приводит к формированию макроскопических тромбов в сосуде.

В свете вышеизложенного, появление внутрисудистой «дымки» несомненно должно рассматриваться, с одной стороны, как ранний предвестник последующего тромбоза, а с другой, — как признак наличия в организме воспалительного (опухолевого) процесса.

Полученное в данной работе соотношение подобия (18) открывает принципиальную возможность судить о стадийности развития, темпе и интенсивности протекающих в тканях патологических процессов, недоступных или труднодоступных для непосредственного наблюдения, на основании данных о характере внутрисудистого микротромбообразования.

ПРИЛОЖЕНИЕ

ОБЕЗРАЗМЕРИВАНИЕ. ЧИСЛЕННАЯ СХЕМА

В силу осевой симметрии рассматривался только «разрез» сосуда с малым углом раствора, как показано на рисунке 12.

Система уравнений (1)–(15), была обезразмерена следующим образом:

$$\tau = t(\alpha - \kappa_1), \quad \tilde{x} = \frac{x}{L_r}, \quad \tilde{y} = \frac{r + L_r/2}{L_r}, \quad \text{тогда } \tilde{V} = \frac{\tilde{V}}{L_r(\alpha - \kappa_1)}$$

$$u_0 = \frac{F_g}{F_0}, \quad u_i = \frac{F_i}{F_0}, \quad i = 1 \dots 15, \quad u_{16} = \frac{\theta}{\theta_0}, \quad u_{17} = \frac{\varphi}{\varphi_0} \quad (1.1)$$

Уравнения (1)–(6) с учетом обезразмеривания имели вид:

$$\frac{\partial u_0}{\partial \tau} = -k_0 u_0 \cdot u_{16} + \tilde{\nabla} \left(d \cdot \tilde{\nabla} u_0 - \tilde{V} u_0 \right) \quad (1.2)$$

$$\frac{\partial u_i}{\partial \tau} = k_0 u_0 \cdot u_{16} - a_i + \tilde{\nabla} \left(d \cdot \tilde{\nabla} u_i - \tilde{V} u_i \right) \quad (1.3)$$

$$\frac{\partial u_{2s}}{\partial \tau} = b_s - a_{2s} + \tilde{\nabla} \left(d \cdot \tilde{\nabla} u_{2s} - \tilde{V} u_{2s} \right) \quad (1.4)$$

$$\frac{\partial u_{2s+1}}{\partial \tau} = c_s - a_{2s+1} + \tilde{\nabla} \left(d \cdot \tilde{\nabla} u_{2s+1} - \tilde{V} u_{2s+1} \right) \quad (1.5)$$

$$\frac{\partial u_{16}}{\partial \tau} = u_{16} \frac{u_{16} - k_{16}}{u_{16} + 1} - k_{17} u_{16} u_{17} + \tilde{\nabla} \left(d \cdot \tilde{\nabla} u_{16} - \tilde{V} u_{16} \right) \quad (1.6)$$

$$\frac{\partial u_{17}}{\partial \tau} = \tilde{\beta} u_{16} (1 - e u_{17}) (1 + u_{17}^2) - k_{17} u_{17} + \tilde{\nabla} \left(d \cdot \tilde{\nabla} u_{17} - \tilde{V} u_{17} \right) \quad (1.7)$$

$$s = 1 \dots 7, \quad a_s = g u_s \sum_{i=1}^{15} u_i, \quad b_s = g \sum_{i=1}^s u_i u_{2s-i}, \quad c_s = g \sum_{i=1}^s u_i u_{2s+1-i}$$

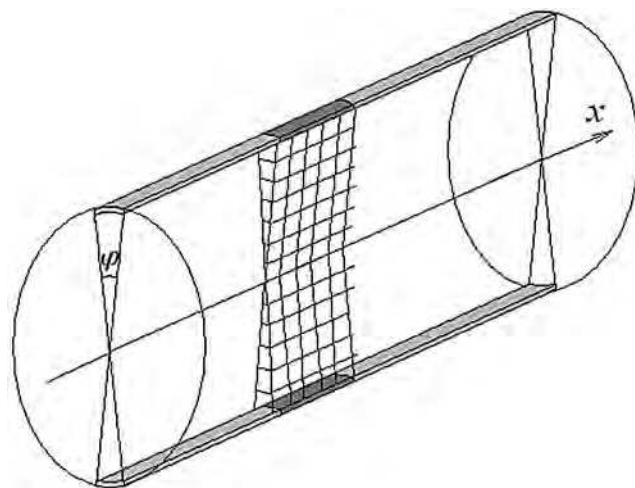


Рис. 12. В силу осевой симметрии в рассмотрение принимался не весь сосуд, а его часть, полученная сечением двумя плоскостями, находящимися под малым углом друг к другу, проходящими через ось сосуда. Темное пятно на стенке – место пристеночной активации свертывания. Сеткой схематично показано разбиение расчетной области на ячейки для численного решения задачи.

Оператор $\tilde{\nabla}$ обозначает дифференцирование по новым переменным \tilde{x}, \tilde{y} .

Граничные условия в безразмерном виде:

$$u_0|_{\tilde{x}=0} = 1 \quad (1.8)$$

$$u_i|_{\tilde{x}=0} = 0, \quad i = 1, 2, \dots, 17 \quad (1.9)$$

$$\frac{\partial^2 u_i}{\partial \tilde{x}^2} \Big|_{\tilde{x}=L_r/L_r} = 0, \quad i = 0, \dots, 17 \quad (1.10)$$

$$\frac{\partial u_i}{\partial \tilde{y}} \Big|_{\tilde{y}=0} = \frac{\partial u_i}{\partial \tilde{y}} \Big|_{\tilde{y}=1} = 0, \quad i = 0, 1, \dots, 15, 17 \quad (1.11)$$

$$\frac{\partial u_{16}}{\partial \tilde{y}} \Big|_{\tilde{y}=0} = \frac{\partial u_{16}}{\partial \tilde{y}} \Big|_{\tilde{y}=1} = 0 \quad \tilde{x} \in \left(0; \frac{X_0 - R}{L_r} \right) \cup \left(\frac{X_0 + R}{L_r}; \frac{L_x}{L_r} \right) \quad (1.12)$$

$$\frac{\partial u_{16}}{\partial \tilde{y}} \Big|_{\tilde{y}=0} = \frac{\partial u_{16}}{\partial \tilde{y}} \Big|_{\tilde{y}=1} = \omega(u_{16} - u_{\text{cst}}) \quad \tilde{x} \in \left[\frac{X_0 - R}{L_r}; \frac{X_0 + R}{L_r} \right] \quad (1.13)$$

Начальные условия внутри области:

$$u_0|_{\tau=0} = 1 \quad (1.14)$$

$$u_i|_{\tau=0} = 0, \quad i = 1, 2, \dots, 17 \quad (1.15)$$

Безразмерная скорость:

$$\tilde{V}_{\tilde{x}} = \tilde{V}_0 \cdot 4\tilde{y}(\tilde{y} + 1) \quad \tilde{V}_r = 0 \quad (1.16)$$

Безразмерные параметры системы (1.2)–(1.16) приведены в **таблице III**.

Система уравнений (1.2)–(1.7) с граничными условиями (1.8)–(1.13) и начальными условиями (1.14)–(1.15) решалась численно методом простых итераций [33] в прямоугольной области $[0, L_x] \times [-L_r/2, L_r/2]$ (L_r — диаметр, а L_x — длина сосуда) с шагом по времени $dt = 0.00195$. Для этого расчетная область была разбита на квадратные ячейки со стороной $h_x = h_y = \frac{0,125\text{см}}{L_r} = \frac{1}{24}$.

Отдельно рассчитывалась реакционная, диффузионная и конвективная часть. Внутри каждого итерационного шага реакционная часть приращения концентрации находилась методом Рунге-Кутты 4 порядка точности [33].

Каждое из уравнений (1.2)–(1.7) можно представить в виде:

$$\dot{u}_i = R + D + K \quad (1.17)$$

где через R , D и K реакционная, диффузионная и конвективная части уравнения соответственно.

$$D = \tilde{\nabla} \left(d \cdot \tilde{\nabla} u_i \right) \quad K = \tilde{\nabla} \left(-\tilde{\nabla} u_i \right) \quad (1.18)$$

При этом для вычисления членов D и K использовалась явная схема. Реакционная часть R для каждого реагента в каждой ячейке находилось методом Рунге-Кутты 4 порядка точности.

Для нахождения D вначале рассчитывались диффузионные потоки по x и по y :

$$w_{k,j}^x = d \frac{u_{k-1,j} - u_{k,j}}{h_x} \quad w_{k,j}^y = d \frac{u_{k,j-1} - u_{k,j}}{h_y} \quad (1.19)$$

где использовано обозначение: $u_{k,j} = u_i|_{\tilde{x}=h_x \cdot k, \tilde{y}=d \cdot j}$. Индекс i , отражающий номер реагента здесь не приведен, но каждый этап описываемого расчетного процесса включал расчет соответствующих переменных для всех уравнений (1.2)–(1.7).

После расчета диффузионных потоков для всех реагентов, рассчитывалась диффузионная часть:

$$D_{k,j} = \frac{w_{k,j}^x - w_{k+1,j}^x}{h_x} + \frac{w_{k,j}^y - w_{k,j+1}^y}{h_y} + D_{axial} \quad (1.20)$$

где D_{axial} — аксиальная поправка, которая введена для того, чтобы учесть, что эффективный объем каждой расчетной ячейки зависит от ее удаленности от оси сосуда. Эта поправка рассчитывалась по формуле:

$$D_{axial} = \frac{w_{y,kj} + w_{y,kj-1}}{h_y(2j-1)} \quad (1.21)$$

Конвективная часть, с учетом того, что поток одномерный (направлен вдоль оси сосуда) и однонаправленный ($V_x > 0$) рассчитывалась по формуле:

$$K_{k,j} = v_j \frac{u_{k-1,j} - u_{k,j}}{h_x} \quad (1.22)$$

Расчет R , D и K для каждой расчетной ячейки и для всех реагентов составлял один итерационный шаг метода простых итераций. После каждого шага вычислялось текущее значение концентрации каждого реагента в каждой ячейке:

$$u_{\sigma}^{n+1} = u^n + \tau(R + D + K) \quad (1.23)$$

где σ — номер итерационного шага.

Затем текущее значение сравнивалось со значением на предыдущем итерационном шаге, для чего в каждой ячейке (k, j) вычислялась величина:

$$\varepsilon_{kj} = \sum_{i=0}^{17} \left(u_{\sigma}^{n+1} - u_{\sigma-1}^{n+1} \right)^2 \quad (1.24)$$

где i отражает суммирование по всем реагентам в данной ячейке. Затем находилось максимальное значение ε_{max} по всем ячейкам:

$$\varepsilon_{max} = \max_{(k,j)} \varepsilon_{kj} \quad (1.25)$$

Если эта величина оказывалась меньше некоторой заранее заданной точности ε , то итерационная процедура завершалась, и осуществлялся переход к следующему шагу по времени.

Таблица III.

Параметры обезразмеренной системы (1.2)–(1.16)

$k_0 = \frac{k_g \theta_0}{\alpha - \kappa_1}$	$u_{est} = \frac{\theta_{est}}{\theta_0}$	$d = \frac{D}{4R^2(\alpha - \kappa_1)}$	$k_1 = \frac{\gamma \varphi_0}{\alpha - \kappa_1}$
$k_{16} = \frac{\kappa_1}{\alpha - \kappa_1}$	$e = \frac{\varphi_0}{c}$	$\omega = \frac{\mu}{2R(\alpha - \kappa_1)}$	$g = \frac{F_0 k_p}{\alpha - \kappa_1}$
$\tilde{\beta} = \frac{\beta \theta_0}{(\alpha - \kappa_1) \varphi_0}$	$u_r = \frac{F_r}{F_0}$	$\tilde{\gamma}_0 = \frac{V_0}{L_r(\alpha - \kappa_1)}$	$k_{17} = \frac{\kappa_2}{\alpha - \kappa_1}$

ЛИТЕРАТУРА

1. Ферстрате М., Фермилен Ж. Тромбозы. — М.: Медицина, 1986. — 336 с.
2. Соловьев Г.М., Радзивил Г.Г. Кровопотеря и кровообращение в хирургии. — М.: Медицина, 1973. — 336 с.
3. Mikell F.L., Asinger R.W., Elsparger K.J. et al. Stasis of Blood

- in the Dysfunctional Left Ventricle: Echocardiographic Detection and Differentiation from Early Thrombosis // *Circulation*. — 1982. — Vol. 66, № 4. — P. 755-763.
4. Daniel W.G., Nellessen U., Schroder E. et al. Left atrial spontaneous echo contrast in mitral valve disease: an indicator for an increased thromboembolic risk // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 1988. — Vol. 11, № 6. — P. 1204-1211.
 5. Castello R., Pearson A.C., Labovitz A.J. Prevalence and clinical implications of atrial spontaneous contrast in patients undergoing transesophageal echocardiography // *Am. J. Cardiol.* — 1990. — Vol. 65, № 16. — P. 1149-1153.
 6. Pitsavos C., Aggeli C., Lambrou S. et al. Prognosis of spontaneous echocardiographic contrast in the thoracic aorta // *Am. J. Cardiol.* — 2003. — Vol. 91, № 7. — P. 822-826.
 7. Фонякин А.Ф., Суслина З.А., Гераскина Л.А. Кардиологическая диагностика при ишемическом инсульте. — Инкарт: Санкт-Петербург, 2005. — 224 с.
 8. Гурия Г.Т. Макроскопическое структурообразование в динамике крови: Дисс...докт. наук. — М.: МГУ, 2002. — 367 с.
 9. Шевкопляс С.С. Экспериментальное изучение пространственного тромбообразования в интенсивных потоках *in vitro*. — Работа на соискание степени магистра: МФТИ, ГИЦ РАМН, 2000.
 10. Ercan E., Baris N., Tengiz I. et al. Femoral signal intensity. A new method for prediction of embolic risk // *Japanese Heart J.* — 2003. — Vol. 44, № 5. — P. 705-712.
 11. Fatkin D., Loupas T., Low J., Feneley M. Inhibition of Red Cell Aggregation Prevents Spontaneous Echocardiographic Contrast Formation in Human Blood // *Circulation*. — 1997. — Vol. 96. — P. 889-896.
 12. Merino A., Hauptman P., Badimon L. et al. Echocardiographic "Smoke" is produced by an interaction of erythrocytes and plasma proteins modulated by shear forces // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 1992. — Vol. 20, № 7. — P. 1661-1668.
 13. Mahony C., Ferguson J., Fischer P.L. Red cell aggregation and the ehogenicity of whole blood // *Ultrasound Med. Biol.* — 1992. — Vol. 18. — P. 579-586.
 14. Wang X.-F., Liu L., Cheng T.O. et al. The relationship between intracardiovascular smoke-like echo and erythrocyte rouleaux formation // *Am. Heart J.* — 1992. — Vol. 124, № 4. — P. 961-965
 15. Бузиашвили Ю.И., Шумилиа М.В. Патогенез ишемических нарушений головного мозга. — Эндоваскулярная хирургия при патологии брахиоцефальных артерий: НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН, 2001. — С. 25-28.
 16. Балуда В.П., Балуда М.В., Деянов И.И., Тлепушков И.К. Физиология системы гемостаза. — М., 1995.
 17. Балуда В.П., Балуда М.В., Тлепушков И.К., Цыб А.Ф. Рак и тромбоз. — Москва-Обнинск, 2001.
 18. Esmon C.T. Interactions between the innate immune and blood coagulation systems // *Trends in Immunology*. — 2004. — Vol. 25, № 10. — P. 536-542.
 19. Esmon C.T. Crosstalk between inflammation and thrombosis // *Maturitas*, 2004. — Vol. 47. — P. 305-314.
 20. Levi M., van der Poll T., Büller H.R. Bidirectional Relation Between Inflammation and Coagulation // *Circulation*. — 2004. — Vol. 109. — P. 2698-2704.
 21. Laszik Z., Mitro A., Taylor F.B. et al. Human Protein C Receptor Is Present Primarily on Endothelium of Large Blood Vessels. Implications for the Control of the Protein C Pathway // *Circulation*. — 1997. — Vol. 96. — P. 3633-3640.
 22. Баркаган З.С. Патогенез, диагностика и принципы терапии ДВС-синдрома // *Materia Medica*. — 1997. — № 1. — С. 5-14.
 23. Баркаган З.С., Момот А.П. Основы диагностики нарушений гемостаза. — М.: Ньюдиамед, 1999. — 217 с.
 24. Кудряшов Б.А., Биологические проблемы регуляции жидкого состояния крови и ее свертывания. — М.: Медицина, 1975. — 488 с.
 25. Чуличков А.Л., Николаев А.В., Лобанов А.И., Гурия Г.Т. Пороговая активация свертывания крови и рост тромба в условиях кровотока. Теоретический анализ // *Математическое моделирование*. — 2000. — Т. 12, № 3. — С. 75-96.
 26. Гузеватых А.П., Лобанов А.И., Гурия Г.Т. Активация внутрисосудистого тромбообразования вследствие развития стеноза // *Математическое моделирование*. — 2000. — Т. 12, № 4. — С. 39-60.
 27. Colman R.W., Schmaier A.H. The contact activation system: Biochemistry and interactions of the surface mediated defence reactions // *CRC Crit. Rev. in Ocn. Hem.* — 1986. — Vol. 5, № 1. — P. 57-69.
 28. Vogler E.A., Graper J.C., Harper G.R. et al. Contact activation of the plasma coagulation cascade. I. Procoagulant surface energy and chemistry // *J. Biomed. Mater. Res.* — 1995. — Vol. 29. — P. 1005-1016.
 29. Vogler E.A., Nadeau L.G., Graper J.C. Contact activation of the plasma coagulation cascade. III. Biophysical aspects of thrombin-binding anticoagulants // *J. Biomed. Mater. Res.* — 1998. — Vol. 40, № 1. — P. 92-103.
 30. Гузеватых А.П. Пороговая гидродинамическая активация внутрисосудистого тромбообразования. — Дисс... канд. физ.-мат. наук: М., 2000.
 31. Воробьев А.И. Острая массивная кровопотеря // Перфторуглеродные соединения в медицине и биологии, XII междунар. конф., <http://www.perftoran.info>.
 32. Попцова М.С. Трансформация автоволн в локально неоднородных активных средах. — Дисс... канд. физ.-мат. наук: М., 2004.
 33. Федоренко Р.П. Введение в вычислительную физику. — М.: МФТИ, 1994.