

МОСКОВСКИЙ ФИЗИКО-ТЕХНИЧЕСКИЙ ИНСТИТУТ
(НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ)

На правах рукописи

Салихова Татьяна Юрьевна

**Гидродинамическая активация тромбообразования
в интенсивном кровотоке
в сосудах со сложной геометрией**

Специальность 1.5.2. – Биофизика (биологические науки)

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени
кандидата биологических наук

Научный руководитель:
профессор, доктор физико-математических наук
Гурия Георгий Теодорович

Москва – 2024

ОГЛАВЛЕНИЕ

| | |
|---|----|
| ВВЕДЕНИЕ | 5 |
| ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ | 13 |
| 1.1. Кровь и представления о её движении..... | 13 |
| 1.2. Форменные элементы крови..... | 16 |
| 1.3. Роль тромбоцитов в процессах тромбообразования | 17 |
| 1.3.1. Венозные механизмы активации свертывания крови | 20 |
| 1.3.2. Артериальные механизмы активации свертывания крови | 22 |
| 1.4. Гидродинамические механизмы активации тромбообразования в интенсивных течениях | 24 |
| 1.4.1. Изучение стационарных течений крови..... | 25 |
| 1.4.2. Изучение нестационарных течений крови в условиях <i>in vitro</i> и <i>in vivo</i> | 27 |
| 1.5. Макромолекулы фактора фон Виллебранда как гидродинамически чувствительные сенсоры..... | 29 |
| 1.5.1. Строение фактора фон Виллебранда..... | 29 |
| 1.5.2. Конформационные изменения фактора фон Виллебранда | 33 |
| 1.6. Стационарные и импульсные гидродинамические воздействия на конформационную динамику фактора фон Виллебранда | 36 |
| 1.6.1. Стационарные течения крови | 36 |
| 1.6.2. Нестационарные течения крови | 40 |
| 1.7. Использование теоретических результатов для оценки гидродинамической активации тромбообразования в интенсивном кровотоке в сосудах со сложной геометрией | 42 |
| 1.8. Гемодиализ. Использование артериовенозных фистул | 44 |

| | |
|--|-----------|
| 1.8.1. Артериовенозная фистула..... | 47 |
| 1.8.2. Осложнения в артериовенозных фистулах, вызванные изменением кровотока | 50 |
| 1.8.3. Исследование особенностей течения крови в артериовенозных фистулах | 53 |
| 1.8.3.1. Экспериментальные подходы | 53 |
| 1.8.3.2. Вычислительные подходы | 57 |
| Заключение к главе I | 62 |
| ГЛАВА 2. МОДЕЛЬ РАЗВОРАЧИВАНИЯ ФАКТОРА ФОН ВИЛЛЕБРАНДА НА ПОВЕРХНОСТИ ТРОМБОЦИТОВ ПОД ДЕЙСТВИЕМ НЕСТАЦИОНАРНЫХ СДВИГОВЫХ НАПРЯЖЕНИЙ В ИНТЕНСИВНОМ КРОВОТОКЕ | 64 |
| 2.1. Построение модели | 64 |
| 2.2. Анализ динамики разворачивания фактора фон Виллебранда под действием напряжения сдвига в нестационарном кровотоке | 68 |
| 2.3. Условия разворачивания фактора фон Виллебранда на полную длину в зависимости от числа мономеров | 74 |
| Заключение к главе II | 77 |
| ГЛАВА 3. МОДЕЛЬ ДЛЯ ОЦЕНКИ ГИДРОДИНАМИЧЕСКОЙ АКТИВАЦИИ ТРОМБОЦИТОВ В СОСУДАХ СО СЛОЖНОЙ ГЕОМЕТРИЕЙ | 78 |
| 3.1. Построение модели | 78 |
| 3.2. Зависимость уровня активации тромбоцитов от скорости кровотока для сосуда со сложной геометрией | 82 |
| 3.3. Определение области гидродинамической активации тромбоцитов в зависимости от скорости кровотока и количества мономеров в факторе фон Виллебранда для сосуда со сложной геометрией | 85 |
| Заключение к главе III | 87 |

| | |
|--|-----|
| ГЛАВА 4. ЭТАПЫ ОЦЕНКИ ГИДРОДИНАМИЧЕСКОЙ АКТИВАЦИИ ТРОМБОЦИТОВ В СОСУДАХ СО СЛОЖНОЙ ГЕОМЕТРИЕЙ | 88 |
| 4.1. Основные этапы оценки гидродинамической активации тромбоцитов в сосудах со сложной геометрией | 88 |
| 4.2. Объекты исследования. Структурные аспекты | 90 |
| 4.2.1. Персонализированная артериовенозная фистула | 90 |
| 4.2.2. Модельная артериовенозная фистула | 93 |
| 4.3. Оценка гидродинамической активации тромбоцитов в сосудах со сложной геометрией | 96 |
| 4.3.1. Гидродинамическая активация тромбоцитов в персонализированных артериовенозных фистулах | 96 |
| 4.3.2. Исследование гидродинамической активации тромбоцитов в модельных артериовенозных фистулах | 100 |
| 4.3.2. Гидродинамическая активация тромбоцитов в используемых для гемодиализа катетерах | 110 |
| Заключение к главе IV | 114 |
| ЗАКЛЮЧЕНИЕ | 116 |
| ВЫВОДЫ | 119 |
| СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ | 120 |
| СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | 121 |

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы и степень её разработанности

Процессы тромбообразования в сосудах активно изучаются в рамках современной биологической физики (Гурия, 2002; Qiu et al., 2015; Domingues et al., 2022). Как известно, система свертывания крови (ССК) относится к числу важнейших биологических систем, срабатывание которой призвано обеспечивать остановку кровотоков при нарушении целостности сосудов. ССК обеспечивает регуляцию вязкости крови и контролирует функциональное состояние форменных элементов крови при её движении в крупных сосудах (Левтов и др., 1982). В этой связи важную роль играют элементы крови – тромбоциты (Мазуров, 2011; van der Meijden, Heemskerk, 2019). Публикация известных работ (Ruggeri, 1997; Goto et al., 1998) вызвала активное развитие исследований, направленных на изучение способности тромбоцитов к взаимной агрегации в интенсивных течениях крови.

Ключевым фактором гидродинамической активации тромбоцитов в интенсивных течениях крови является фактор фон Виллебранда (VWF) (Zlobina, Guria, 2016; Slepian et al., 2017; Löf et al., 2018; Rahman et al., 2018; Rana et al., 2019). VWF является мультимерным гликопротеином, состоящим из отдельных субъединиц (Avdonin et al., 2021) и имеющим форму глобулы и способным в интенсивном кровотоке разворачиваться на поверхности тромбоцита (Qiu et al., 2015; Gogia, Neelamegham, 2015). В крови существуют мультимеры VWF различной длины, содержащие до 100 субъединиц (Springer, 2014). Разворачивание их на полную длину и приводит к активации тромбоцита.

Физиологическую функцию VWF в активации тромбоцитов определяет его способность к переходам из глобулярного в развернутое состояние в интенсивных потоках крови под действием напряжения сдвига между ее слоями (сила, прикладываемая к верхнему слою текущей жидкости, вызывающая смещение нижележащих слоев относительно друг друга в направлении прикладываемой

силы). При низких напряжениях сдвига в кровотоке мультимеры VWF имеют компактную глобулярную форму, при этом часть из них связана с мембранными рецепторами GPIb на поверхности тромбоцитов одним мономером. В таких ситуациях активация тромбоцитов не должна иметь место. При увеличении напряжения сдвига выше некоторой критической величины молекулы VWF способны разворачиваться, за счёт этого увеличивается количество сайтов связывания с рецепторами GPIb на поверхности тромбоцита (Di Stasio, De Cristofaro, 2010; Vergauwe et al., 2014; Lancellotti et al., 2019). В итоге это приводит к активации тромбоцитов и последующему тромбообразованию.

Активация тромбообразования может происходить как на поверхности сосудов (контактная), так и вдали от стенок (объемная). Механизмы контактной активации ССК подробно изучались последние десятилетия (Атауллаханов, Гурия, 1994; Davie, 1995; Гурия, 2002; Hemker et al., 2006; Vogler, Siedlecki, 2009; Гурия, 2011; Zhu, Diamond, 2014; Guria K.G., Guria G.Th., 2015). Основное внимание в этих работах уделялось взаимодействию системы свертывания крови с поврежденными стенками сосудов, приводящего к формированию пристеночных «красных» тромбов. Не менее актуальным является изучение объемной активации тромбоцитов в интенсивных течениях крови в сосудах, имеющих сложную геометрию: зоны, где значительно меняется просвет, кривизна сосуда (Casa et al., 2014; Rana et al., 2019). Такого рода ситуации часто наблюдаются в сосудах с высокой степенью стенозирования, в сосудах, сопряженных с аппаратами вспомогательного кровообращения, а также в хирургически модифицированных сосудах (Casa, Ku, 2017; Long et al., 2019; Gameiro, Ibeas, 2020). В этих ситуациях образуются области с высокими напряжениями сдвига, что увеличивает риск тромбообразования. В связи с этим актуальной становится задача нахождения гидродинамических условий активации тромбоцитов в сосудах со сложной геометрией.

Уровень гидродинамической активации тромбоцитов у человека может регулироваться двумя способами: биохимическим, за счет медикаментозного изменения длины мультимеров (длина молекул VWF влияет на уровень активации

и агрегации тромбоцитов: мелкие мультимеры менее активно стимулируют тромбообразование, чем крупные) фактора фон Виллебранда (VWF) (Reininger, 2015; Sadler, 2017) и биомеханическим, направленным на изменение характера течения крови за счет изменения геометрии сосудов (для хирургически модифицированных сосудов).

В сосудах со сложной геометрией течение крови становится нестационарным, то есть тромбоцит находится под действием сдвигового напряжения некоторое конечное время. По существующим представлениям в качестве характеристики сдвиговых напряжений в условиях нестационарного потока принято считать кумулятивное напряжение сдвига (**CSS**), которое учитывает не только величину, но и длительность его действия (Bluestein et al., 1997; Hansen et al., 2015). Важно отметить, что вопрос о влиянии нестационарных сдвиговых воздействий на гидродинамическую активацию тромбоцитов ранее не рассматривался.

В данной работе проводится исследование процессов гидродинамической активации тромбоцитов в условиях нестационарного кровотока в сосудах с различной конфигурацией.

Цель и задачи исследования

Основная **цель** работы – исследовать влияние динамики разворачивания макромолекул VWF на объемную активацию тромбоцитов в нестационарном интенсивном кровотоке с учетом сложной геометрии сосудов.

Для достижения цели были поставлены следующие **задачи**:

1. Построить модель разворачивания макромолекул фактора фон Виллебранда (VWF) на поверхности тромбоцитов под действием нестационарных сдвиговых напряжений в интенсивном кровотоке.
2. Проанализировать динамику разворачивания VWF в нестационарном кровотоке. Найти условия разворачивания VWF на полную длину.
3. Разработать модель для оценки гидродинамической активации тромбоцитов в сосудах со сложной геометрией.

4. Проанализировать влияние геометрии сосудов, интенсивности кровотока, мультимерности VWF на гидродинамическую активацию тромбоцитов.
5. Выработать практические рекомендации по уменьшению уровня гидродинамической активации тромбоцитов в сосудах со сложной геометрией.

Научная новизна работы

Выявлен механизм разворачивания макромолекул фактора фон Виллебранда (VWF) на поверхности тромбоцитов под действием нестационарных сдвиговых напряжений.

Найдена зависимость критического значения напряжения сдвига и кумулятивного напряжения сдвига (*CSS*) от количества мономеров в мультимере VWF, превышение которых приводит к разворачиванию макромолекул на полную длину.

Установлена зависимость уровня гидродинамической активации от скорости кровотока через сосуд.

Определена зависимость критической скорости кровотока от количества мономеров в VWF.

Теоретическая и практическая значимость работы

Найденные условия разворачивания VWF по поверхности тромбоцита на полную длину могут быть использованы для оценки уровня гидродинамической активации тромбоцитов в сосудах со сложной геометрией.

К практически значимым приложениям результатов работы можно отнести полученную на основании моделирования информацию о месте запуска (локализации) гидродинамической активации тромбоцитов и её величине в сосудах со сложной геометрией, а также рекомендации по хирургической установке артериовенозных фистул (АВФ). Среди типов сшивки сосудов в АВФ наиболее безопасным является соединение «конец вены в конец артерии». Расчеты показали, что тупые углы сшивки сосудов в АВФ должны представлять меньшую опасность с точки зрения запуска гидродинамической активации тромбоцитов, чем острые.

Методология и методы исследования

В работе были использованы традиционные и современные методы биофизики сложных систем. Сочетание биофизических подходов для описания гидродинамической активации тромбоцитов с методами вычислительной гидродинамики, приспособленными к описанию течений крови в реальных сосудистых системах, и с принятыми методами медицинской визуализации позволило изучать активацию тромбоцитов с участием фактора фон Виллебранда в модельных и персонализированных артериовенозных фистулах, в катетерах для гемодиализа.

Геометрические конструкции модельных АВФ и катетеров строились в открытом программном пакете Salome (<https://www.salome-platform.org/>), а персонализированные геометрии АВФ реконструировались по данным магнитно-резонансной ангиографии в открытой программе SimVascular (Updegrove et al., 2017). Структурированные шестигранные сетки создавались в программе CF-MESH (№128-14790459). Расчеты по вычислительной гидродинамике проводились в открытом программном продукте OpenFOAM (Jasak, 2009). Визуализация результатов расчетов проводилась в среде ParaView.

Работа проводилась с соблюдением правил научных исследований и была одобрена локальным этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России.

Положения, выносимые на защиту

1. Уровень гидродинамической активации тромбоцитов определяется комплексным влиянием критической скорости кровотока (Q_{cr}), количества мономеров в факторе фон Виллебранда (N) и геометрией сосуда.

2. Разворачивание фактора фон Виллебранда (VWF) на полную длину в интенсивном, нестационарном кровотоке происходит, если величина кумулятивного напряжения сдвига больше критической величины (CSS_{cr}). Критические значения напряжения сдвига (τ_{cr}) и кумулятивного напряжения сдвига (CSS_{cr}), при

которых происходит разворачивание мультимера VWF, зависят от количества мономеров (N) в нем.

3. Величина критической скорости кровотока (Q_{cr}), при которой происходит гидродинамическая активация тромбоцитов в сосудах со сложной геометрией, зависит от количества мономеров (N) в макромолекулах фактора фон Виллебранда.

4. Учет этих факторов в комплексе позволяет вырабатывать практические рекомендации по уменьшению уровня гидродинамической активации тромбоцитов.

Степень достоверности и апробация результатов

Работа докладывалась автором и обсуждалась на семинарах лаборатории математического моделирования биологических процессов ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России. Результаты работы докладывались на следующих российских и международных конференциях: VI Съезд биофизиков России (2019), международная конференция «Математика. Компьютер. Образование» (2018, 2019, 2020, 2021, 2023), International Society on Thrombosis and Haemostasis Congress (2020), 61 Научная конференция МФТИ (2018), International online workshop «Mathematical Modelling in Biomedicine» (2021), Российская конференция с международным участием «Экспериментальная и компьютерная биомедицина памяти члена-корреспондента РАН В.С. Мархасина» (2021). Опубликовано 18 тезисов докладов. Получено свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ (№ 2022611543) «Программа для расчета уровня гидродинамической активации тромбоцитов в интенсивных течениях крови».

Публикации

По теме диссертации опубликовано 4 статьи в рецензируемых научных изданиях, индексируемых в базах данных Web of Science, Scopus, Russian Science Citation Index (RSCI).

Личный вклад соискателя

Основные результаты работы получены автором лично или при его непосредственном участии. Личный вклад автора заключается в разработке моделей, планировании и проведении вычислительных экспериментов, обработке и анализе полученных результатов, подготовке текстов и иллюстраций для публикаций.

Объем и структура диссертации

Диссертация состоит из введения, трех глав основного текста, заключения, выводов, списка сокращений и списка литературы. Диссертация изложена на 150 страницах машинописного текста и содержит 40 рисунков и 3 таблицы. Список литературы включает в себя 284 источника, из них 251 на иностранном языке.

Благодарности

Выражаю искреннюю благодарность Г.Т. Гурия за помощь и поддержку на всех этапах выполнения диссертации, за ценные замечания и советы. Георгий Теодорович оказал большое влияние на формирование моих научных и жизненных убеждений.

Выражаю искреннюю признательность Д.М. Пушину и К.Е. Злобиной за плодотворное сотрудничество при работе над общим проектом, а также за консультации и дискуссии по теме работы.

Выражаю благодарность соавторам Л.С. Бирюковой и И.В. Нестеренко за плодотворное сотрудничество.

Выражаю признательность сотрудникам кафедры физики живых систем МФТИ за лекции, которые расширили мои знания в области биофизики, физиологии и молекулярной биологии.

Благодарю сотрудников лаборатории «Математического моделирования биологических процессов» ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России и Ковальчук З.В. за поддержку и помощь в процессе подготовки диссертации.

Благодарю центр коллективного пользования «Комплекс моделирования и обработки данных исследовательских установок мега-класса» НИЦ «Курчатовский институт» за предоставленные вычислительные мощности для проведения расчетов по теме диссертации.

Выражаю благодарность заведующей отделением магнитно-резонансной томографии и ультразвуковой диагностики ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России Г.А. Яцык за предоставление данных магнитно-резонансной ангиографии, использованных в работе.

Выражаю глубокую признательность родителям и мужу за безграничную поддержку и вдохновение.

Глава 1. Обзор литературы

1.1. Кровь и представления о её движении

Первое описание системы кровообращения у человека было дано в XVII веке Уильямом Гарвеем (Гарвей, 1948). В 1616 году он описал, что кровообращение должно управляться сердцем с током крови от артерий к венам «по кругу» (кровь циркулирует). Эта концепция циркуляции крови сильно отличалась от принципа Галена, который был принят более 1400 лет назад (Гален, 1971). Считалось, что кровь вырабатывается в печени и попадает в различные органы и ткани через вены, где и используется каким-то образом.

Следует заметить, что физические законы и, в частности, законы движения крови были сформулированы математически Исааком Ньютоном. В 1687 году он опубликовал свой монументальный труд «Математические начала натуральной философии» (Ньютон, 1989). Широко известно, что в этой работе Ньютоном постулированы 3 закона движения в механике. Меньше известно, что в книге II им введено понятие вязкости жидкости. Ньютон осознал, что сила, необходимая для перемещения жидкости, должна учитывать взаимное трение слоев жидкости друг о друга. Эта сила называется напряжением сдвига, а константа пропорциональности – вязкостью жидкости. Жидкости, которые подчиняются этому закону, сегодня принято называть ньютоновскими (Сивухин, 1979).

В 1738 году Даниил Бернулли в книге «Гемодинамика» сформулировал и продемонстрировал принципы сохранения энергии в жидкостях (уравнение Бернулли) (Бернулли, 1959). Хотя закон Бернулли часто применялся к проблемам течения крови, в нем отсутствовали члены, отображающие диссипацию энергии. Напряжение сдвига, перепады давления и энергия, рассеиваемая из-за сил вязкого трения, не входят в уравнение Бернулли. Позже добавлен член вязких потерь энергии как неизвестный фактор, подлежащий экспериментальному измерению. Эта

формулировка в настоящее время называется модифицированным (расширенным) уравнением Бернулли (White, 2011).

Трехмерные дифференциальные уравнения, которые описывают движение жидкости, учитывая её вязкость, были разработаны в течение нескольких десятилетий постепенного построения теорий Анри Навье и Джорджем Стоксом (Smits, 1999). Уравнения Навье-Стокса представляют собой ньютоновские законы движения применительно к течению жидкости, обладающей вязкостью. Поскольку это сложные дифференциальные уравнения в частных производных, они могут быть решены аналитически только для очень упрощенных сосудов и течений в них. Однако в настоящее время задача решения уравнений Навье-Стокса в реалистичных сосудах обычно решается с помощью вычислительных экспериментов на больших высокопроизводительных компьютерных кластерах.

В 1840 году Жан-Леонар-Мари Пуазейль экспериментально показал, что при стационарном течении жидкости в прямом цилиндрическом сосуде перепад давления прямо пропорционален объемному потоку (расходу), вязкости и длине сосуда, но обратно пропорционален четвертой степени радиуса сосуда (закон Пуазейля) (Poiseuille, 1840). Наблюдение нелинейной обратной зависимости между перепадом давления и радиусом сосуда подтвердило, что основное сопротивление кровотоку в нормальных сосудах имеет место на уровне микроциркуляции. Двадцать лет спустя, в 1860 году, Готхильф Хагенбах¹ решил уравнения Навье-Стокса для установившегося течения в круглом прямооточном сосуде, подтверждающие как закон Пуазейля, так и закон вязкости Ньютона (Sutera, Skalak, 1993). Полученное им уравнение описывает параболический профиль скорости.

В 1883 году Осборн Рейнольдс, изучая течение в трубах, описал переход от ламинарного течения (плавное, как предсказывает решение Хагена-Пуазейля) к турбулентному. Он ввел безразмерное число (число Рейнольдса), характеризующее переход от ламинарного к турбулентному течению, величина которого равна диа-

¹ Используется иное написание фамилии Хаген (Сивухин, 1979).

метру сосуда, умноженному на среднее значение скорости и деленному на вязкость (Reynolds, 1883). В организме человека в пределах физиологической нормы число Рейнольдса меньше 800, то есть меньше порога 2200, характерного для перехода к турбулентным режимам.

Примерно через 100 лет после решения Хагеном задачи Пуазейля в 1955 году Джон Уомерсли опубликовал решение уравнений Навье-Стокса для пульсирующего течения жидкости в прямой цилиндрической трубе (Womersley, 1955). Он определил безразмерное число (число Уомерсли, Wo)², которое характеризует пульсирующий поток. К примеру, в аорте человека оно составляет примерно 15-20, а в артериолах – несколько сотых. Вопросы гемодинамики стали особенно актуальны, начиная с 50-х годов, в связи с созданием искусственных сосудистых систем, органов и клапанов.

Важным аспектом в рассмотрении течения крови является учет её свойств как текучей жидкости. Кровь относится к жидкостям, вязкость которых может меняться при различных механических воздействиях, обуславливающих её течение. В известной книге Регирера и соавторов (Левтов и др., 1982) изложены основы описания течения крови как неньютоновской жидкости, а также описаны различные биомедицинские следствия нарушений реологии крови в сосудах. В большей степени вязкость крови определяется её составом, а именно наличием в ней форменных элементов крови.

Фундаментальные открытия прошедших веков внесли свой вклад в текущие исследования гемодинамики. Качественный разбор и анализ течений крови в различных сосудах организма подробно излагаются в наиболее известных руководствах (Guyton, Hall, 2006; Герман, 2011; Caro et al., 2012). Развитие вычислительной гемодинамики сделало возможным решать прикладные задачи, связанные с персонализированными особенностями кровотока у пациентов (Vassilevsky et al., 2020; Казанцев и др., 2021; Vardhan, Randles, 2021).

² Соотношение между угловой частотой пульсаций потока жидкости и вязкостью.

1.2. Форменные элементы крови

Известно, что кровь состоит из плазмы и форменных элементов, таких как эритроциты, лейкоциты и тромбоциты (Шмидт и др., 2005). Плазма является основным компонентом крови и состоит в основном из воды, смешанной с белками, ионами, питательными веществами. Эритроциты – это безъядерные двояковогнутые клетки крови, которые отвечают за перенос кислорода и углекислого газа. Их диаметр составляет 7-10 мкм. Цитоплазма эритроцита богата гемоглобином, железосодержащей молекулой, которая может связывать кислород и отвечает за красный цвет клеток и крови. Красные клетки крови образуются в костном мозге и циркулируют в организме в течение 100-120 дней, после чего их компоненты перерабатываются макрофагами. Красные клетки крови составляют в норме почти половину объема крови (от 40% до 45%), количество которых влияет на вязкость крови. Производство эритроцитов контролируется гормоном эритропоэтином, который выделяется почками в ответ на низкий уровень кислорода. Эта петля отрицательной обратной связи гарантирует постоянство количества эритроцитов в организме. С точки зрения гемодинамики эритроциты играют роль «пассивной примеси»³.

Лейкоциты (белые клетки крови) являются частью иммунной системы и участвуют в иммунном ответе. Они имеют ядра, что отличает их от эритроцитов и тромбоцитов. Существует два типа лейкоцитов: гранулоциты (нейтрофилы, эозинофилы и базофилы), которые имеют гранулы в цитоплазме при окрашивании и просмотре под микроскопом, и агранулоциты (моноциты и лимфоциты (Т-клетки и В-клетки)), не имеющие гранул. Каждый тип лейкоцитов играет определенную роль в защите организма. Количество лейкоцитов в крови часто является индикатором заболевания. В норме концентрация лейкоцитов составляет от $4.0 \cdot 10^9$ /л до $1.1 \cdot 10^{10}$ /л. Они составляют примерно 1% от общего объема крови у

³ За исключением случая трансфузии иногруппной крови (Akselrod et al., 2019).

здорового человека, что делает их значительно менее многочисленными, чем эритроциты. В силу незначительной массовой доли лейкоциты полагаются не влияющими на характер гемодинамики.

Тромбоциты представляют собой безъядерные форменные элементы крови (диаметром 2-4 мкм), образующиеся из мегакариоцитов в костном мозге. Их время жизни составляет 7-10 дней, а удаление из крови осуществляется печенью и селезенкой. В норме концентрация тромбоцитов составляет от $150 \cdot 10^3/\text{мкл}$ до $400 \cdot 10^3/\text{мкл}$. Циркулирующие в крови неактивированные тромбоциты представляют собой двояковыпуклые дисковидные структуры, которые при активации изменяют свою форму. Одной из основных функций тромбоцитов является участие в процессах свертывания крови (Мазуров, 2011). С точки зрения современной гемодинамики тромбоциты способны активно влиять на свертывание крови, увеличивать её эффективную вязкость. В интенсивных сдвиговых течениях тромбоциты способны к активации и взаимной агрегации (Michelson et al., 2019).

1.3. Роль тромбоцитов в процессах тромбообразования

В норме тромбоциты циркулируют по сосудам в неактивированном состоянии, в котором они не прилипают ни к другим тромбоцитам, ни к целостной сосудистой стенке. Однако при повреждении сосудистой стенки запускаются процессы адгезии, активации и агрегации тромбоцитов (Michelson et al., 2019). При таких обстоятельствах повреждение эндотелиального слоя сосудистой стенки ведет к прикреплению (адгезии) тромбоцитов к коллагену и фактору фон Виллебранда (VWF) субэндотелиального слоя посредством рецепторов тромбоцитов GPVI, интегринов $\alpha 2\beta 1$ и рецепторов комплекса GPIb-V-IX соответственно. Основная функция тромбоцитов состоит в остановке кровотечения при повреждении целостности сосудистой стенки (Koupenova et al., 2017).

Неповрежденный слой эндотелиальных клеток сосудов ингибирует активацию тромбоцитов, продуцируя оксид азота (NO), простаглицлин (PGI₂) (Cannon III, 1998) (рисунок 1). Запуск активации тромбоцитов происходит после взаимодействия рецепторов адгезии тромбоцитов с их лигандами (такими как коллаген, VWF, фибриноген). Высвобождение растворимых агонистов (АДФ (аденозиндифосфата) и тромбоксана A₂ (TXA₂)) приводит к активации пуриновых рецепторов P2Y₁₂ и P2Y₁ и рецепторов тромбоксана TXA₂ – TP (Yun et al., 2016), которые в свою очередь запускают процессы выделения кальция в цитоплазму тромбоцита и активацию киназ, вовлеченных в процессы изменения формы тромбоцита.

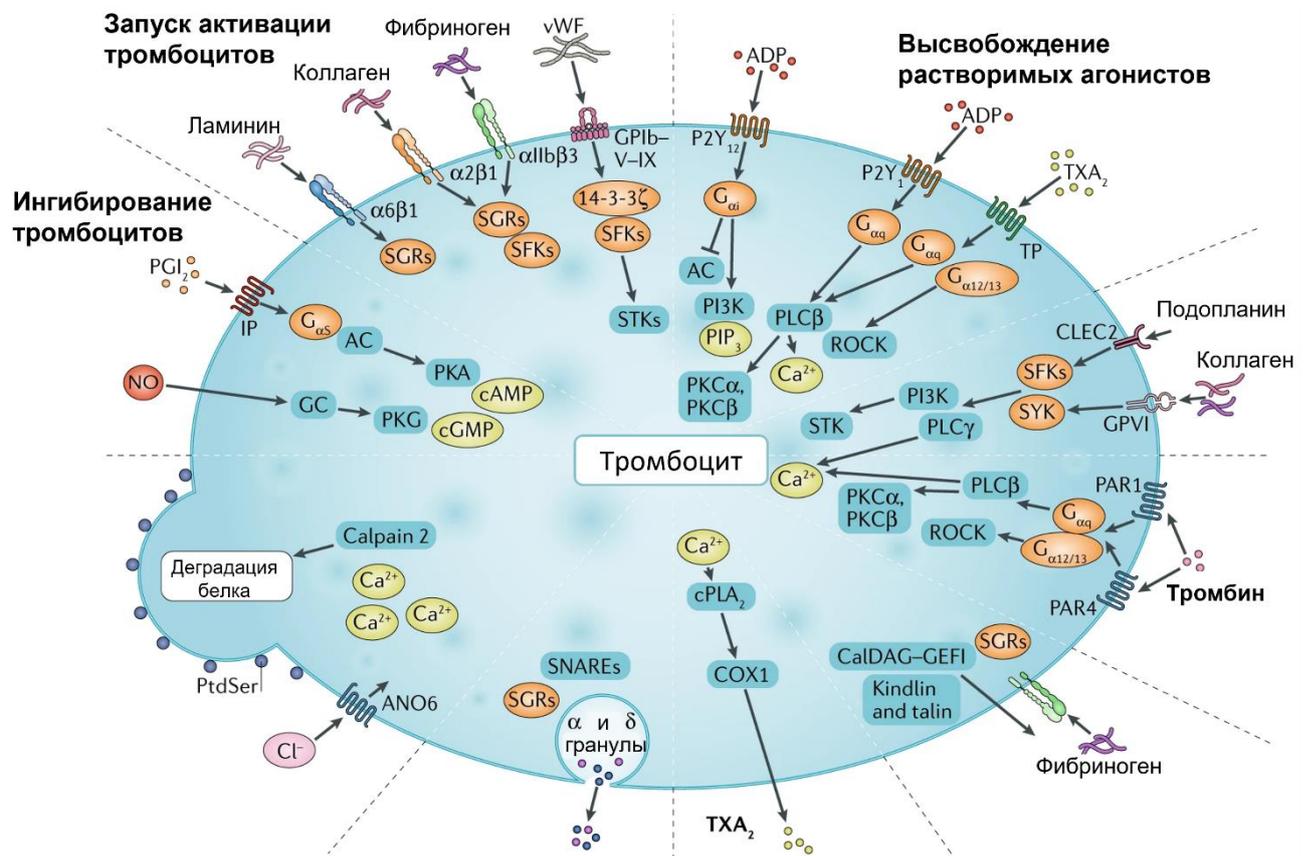


Рисунок 1 — Основные сигнальные пути активации тромбоцитов. ADP – аденозиндифосфат (АДФ). Адаптировано из работы (van der Meijden, Heemskerk, 2019).

Усиление активации тромбоцитов возможно посредством взаимодействия с агонистом тромбином, основным компонентом каскада свертывания крови (рисунок 1). Увеличение внутриклеточной концентрации кальция приводит к выделе-

нию ТХА₂, который действует на тромбоксановые рецепторы на поверхности тромбоцитов, а также к секреции содержимого из α гранул тромбоцитов (Р-селектин, фибриноген, VWF и др.) и δ гранул (АДФ или АТФ, кальций, серотонин и др.) (Tomaiuolo et al., 2017). В дополнение к вышеперечисленному тромбоциты способны быстро перестраивать свой цитоскелет, вызывая изменение формы, усиление адгезии и распластывания по поврежденному участку. Активированные тромбоциты поддерживают взаимодействие с каскадом свертывания крови, способствуя образованию фибрина.

Внутрисосудистая агрегация (слипание) тромбоцитов начинается через несколько минут после их активации и происходит путем взаимодействия рецепторов GPIIb/IIIa с молекулами VWF или же фибриногеном (Sang et al., 2021). На каждый тромбоцит приходится около 83300 таких рецепторов. В результате образуется сеть из тромбоцитов, соединенных мостиками. При низких и средних скоростях сдвига активированные тромбоциты могут связываться с другими активированными тромбоцитами через фибриноген, а при более высоких скоростях сдвига тромбоциты агрегируют в основном за счет фактора фон Виллебранда (Savage et al., 1996). Образование такого рода сетевых агрегатов в сосудах, вообще говоря, сказывается на характере кровотока в них. По сути, появление в сосудах микроагрегатов запускает процесс формирования тромбов.

Тромбоз — это сложное явление, в котором сочетание взаимосвязанных биохимических и гемодинамических факторов может привести к накоплению тромбов как в артериях, так и в венах (Балуда и др., 1995; Нечипуренко и др., 2023). Состав тромба во многом определяется его расположением в сосудистой сети. Общеизвестно, что тромбы, образующиеся в артериальном кровотоке, в основном состоят из тромбоцитов («белые тромбы»), а образующиеся в венозном кровотоке — в основном содержат фибрин, который захватывает тромбоциты и эритроциты, образуя «красные тромбы» (Давыдовский, 2012; Aleman et al., 2014; Gillespie, Doctor, 2021).

1.3.1. Венозные механизмы активации свертывания крови

Венозное тромбообразование возникает, как правило, в застойных зонах кровотока или в областях кровотока с очень низкой скоростью сдвига (величина градиента скорости движения параллельных слоев жидкости) (Cadroy et al., 1989). Процесс тромбообразования в низкосдвиговых течениях был описан Рудольфом Вирховым в 1856 (Virchow, 1856). Согласно триаде Вирхова, формирование тромба происходит вследствие нарушения потока крови, повреждения стенки сосуда и изменения состава крови. Идеи Вирхова получили развитие в трудах А. А. Шмидта, выдвинувшего гипотезу о ферментативной каталитической природе процессов тромбообразования (Шмидт, 1864; Schmidt, 1895).

Сформированные в XIX веке представления выдержали испытание временем, так как каскадная структура регуляции механизмов ССК является общепризнанной. Теория Шмидта приобрела широкую известность благодаря работам П. Моравица (Morawitz, 1905). На сегодняшний день идеи А. А. Шмидта получили развитие в теориях «каскада» (MacFarlane, 1964) и «водопада» (Davie, Ratnoff, 1964), сформулированных исходно в 1964⁴. В основе этих теорий лежит предположение, что свертывание крови является каскадным автокаталитическим процессом, в котором осуществляется последовательная взаимная активация сериновых протеаз. Каскадные механизмы основываются на том, что существующие в плазме в неактивной форме ряд факторов свертывания (группа веществ, обеспечивающих свертывание крови), будучи активированными, активируют другие факторы свертывания каскадным образом (Guria K. G., Guria G. Th., 2015).

Принято выделять два пути активации системы свертывания крови (ССК) – «внутренний» и «внешний». Активация по внутреннему пути происходит вследствие реакций взаимопревращения компонентов, присутствующих внутри сосудистого русла, а по внешнему – из-за поступления в сосудистое русло веществ из вне (тканевой фактор). Запуск ССК по внутреннему пути начинается с активации в

⁴ См. также (Davie, 1995).

месте повреждения сосудистой стенки XII фактора, вслед активируется XI фактор, далее IX фактор, затем X фактор и наконец, Xa фактор активирует фактор II (протромбин), переходящий в активную форму IIa (тромбин). Тромбин выступает катализатором реакции превращения фибриногена в фибрин-мономер, который полимеризуется, образуя трехмерную полимерную сеть – каркас будущего тромба.

Внешний путь ССК активируется тканевым фактором (ТФ), который экспрессируется в субэндотелиальном слое. В нормальных физиологических условиях эндотелий сводит к минимуму контакт между ТФ и плазменными факторами свертывания крови, однако повреждение сосудистой стенки приводит к высвобождению ТФ, который связывается с фактором VIIa, способствуя превращению фактора X в фактор Xa. Дополнительные последующие модификации развитых теорий включали связывание внешнего и внутреннего путей ССК. Согласно традиционной теории «водопад/каскад», внутренний и внешний пути независимо приводят к образованию фактора Xa, который необходим для образования тромбина и, в конечном счете, фибрина. Классическая теория свертывания крови особенно полезна для понимания тестов на свертывание крови *in vitro*, но не учитывает центральную роль клеточных поверхностей в процессе свертывания *in vivo*.

С течением времени произошел пересмотр теории ССК. Была разработана «клеточная модель гемостаза», которая включает участие клеточных элементов в гемостазе (Hoffman, Monroe III, 2001). Для образования коагуляционного комплекса требуется прокоагулянтная поверхность и добавление кальция. Помимо изменения формы, активированные тромбоциты экспонируют на своей поверхности анионные фосфолипиды, преимущественно в форме фосфатидилсерина. Другие клетки (моноциты, гладкомышечные клетки, эндотелиальные клетки) также могут выполнять функцию прокоагулянтной поверхности. Принято выделять три основные стадии процесса свертывания крови: инициация, усиление и распространение.

Инициация происходит путем экспрессии в поврежденном сосуде ТФ, который связывает фактор VIIa для активации фактора IX и фактора X. Затем фактор Xa связывается с фактором II с образованием тромбина (фактор IIa). Генерация тромбина в результате этой реакции неустойчива и может быть эффективно остановлена

ингибитором пути ТФ в случае ложного срабатывания. Поскольку количество образующегося тромбина недостаточно, на стадии усиления запускаются многочисленные петли положительной обратной связи, которые связывают тромбин с тромбоцитами. Тромбин, образующийся в фазе инициации, дополнительно активирует фактор V и фактор VIII, который служит кофактором в протромбиназном комплексе и ускоряет активацию фактора II с помощью фактора Ха, фактора Ха с помощью фактора IXa соответственно. Накопленные ферментные комплексы (теназный комплекс и протромбиназный комплекс) на поверхности тромбоцитов поддерживают интенсивное образование тромбина и активацию тромбоцитов. Это обеспечивает непрерывную выработку тромбина, а далее и фибрина для образования достаточно большого сгустка (стадия распространения). Генерация тромбина приводит к активации фактора XIII (фактор стабилизации фибрина), который ковалентно связывает полимеры фибрина и обеспечивает прочность и стабильность фибрина. Кроме того, тромбин активирует ингибитор фибринолиза, который защищает тромб от растворения. Из вышеизложенного следует, что клеточная модель гемостаза отличается от классической модели тем, что генерация тромбина происходит на поверхности активированных тромбоцитов. Таким образом, в венозной кровотоке тромбоциты тут играют лишь роль активной поверхности, а управление агрегатным состоянием крови осуществляется за счет плазменного звена гемостаза (биохимического каскада автокаталитических реакций).

1.3.2. Артериальные механизмы активации свертывания крови

Многие ранние *in vitro* исследования показали, что тромбоз при высоких сдвиговых напряжениях включает механизмы, отличающиеся от коагуляции и агрегации тромбоцитов при низких сдвигах (Brown et al., 1975; Bloom, 1990; O'Brien, 1990). Некоторые исследователи описали активацию тромбоцитов, вызванную высоким сдвигом, вообще без добавления растворимых агонистов (Ramstack et al., 1979; Hellums et al., 1987).

Известно, что во многих случаях внутрисосудистое свертывание крови, сопровождаемое инфарктами миокарда и инсультами, является результатом быстрого повышения артериального давления и соответствующих гемодинамических характеристик, таких как скорость и скорость сдвига потока крови (Cecchi et al., 2011). Тромбообразование при высоких сдвиговых напряжениях изучено меньше, чем при низких. Значительная часть предшествующих исследований этого явления фокусировалась на самом факте влияния сдвиговых напряжений на активацию тромбообразования в кровотоке (Sakariassen et al., 2015).

Артериальный тромбоз возникает при высоком сдвиговом потоке (при скорости сдвига выше 5000 c^{-1}), преимущественно при участии тромбоцитов (Ruggeri, 1993; Michelson, 2013). В пользу этого свидетельствуют данные ряда исследователей, которые установили, что содержащиеся в крови тромбоциты способны обрести агрегационную активность в интенсивных сдвиговых течениях. Ещё в 1998 году Руджери установил, что в крутильном вискозиметре при скоростях сдвига 5400 c^{-1} тромбоциты активируются (Goto et al., 1998). В норме величина напряжения сдвига отличается в различных частях сердечно-сосудистой системы. Например, в артериях диаметром более 2 мм без стенотического поражения напряжение сдвига находится в пределах от 10 до 30 дин/см² ($250 \text{ 1/c} < \dot{\gamma} < 750 \text{ 1/c}$), а в мелких артериях – достигает 60 дин/см² ($\dot{\gamma} = 1500 \text{ 1/c}$) (Papaioannou, Stefanadis, 2005), что свидетельствует об отсутствии риска артериального тромбоза в норме. Специалистам по гемодинамике казалось, что столь высокие скорости сдвига, необходимые для запуска тромбообразования, не могут реализоваться в физиологическом диапазоне, однако выяснилось, что зачастую они могут реализоваться при сосудистых патологиях, таких как аневризмы, бляшки, мальформации, фистулы (Rukhlenko et al., 2015; Shaligram et al., 2019; Colley et al., 2020). Таким образом, при ряде патологий сдвиговые напряжения способны вносить существенный вклад в сосудистое (Trevisan et al., 2021) и тромбоцитарное (Rana et al., 2019) звенья гемостаза.

1.4. Гидродинамические механизмы активации тромбообразования в интенсивных течениях

Гидродинамическая активация тромбоцитов (SIPAct) является важным механизмом инициации тромбообразования в условиях интенсивного кровотока. Напряжение сдвига считается ключевой механической характеристикой течения, влияющей на гидродинамическую активацию тромбообразования (Kroll et al., 1996; Мазуров, 2011; Rana et al., 2019). Высокие значения напряжения сдвига способны запускать процесс тромбообразования за счет прямого механического воздействия на тромбоциты, сопровождающегося их активацией в кровотоке, а также травмирования эндотелиальных клеток, выстилающих внутреннюю поверхность сосуда (Wurzinger et al., 1985; Zhang et al., 2019). В последнем случае тромбоциты за счёт специальных рецепторов на своей поверхности прикрепляются к месту повреждения, что провоцирует их последующую активацию.

В интенсивных течениях крови фактор фон Виллебранда (VWF) опосредует активацию и связывание тромбоцитов (Springer, 2014). В случае травмы сосудистой стенки, разрыва атеросклеротической бляшки, наличия искусственных материалов в артериальном русле происходит образование тромбогенной поверхности путем повреждения эндотелиального слоя, что влечет экспонирование субэндотелиального коллагена внутрь кровотока. Высокие скорости сдвига в кровотоке усиливают выделение и диффузию плазменного VWF и тромбоцитов к стенке. Если напряжения сдвига достаточно высоки, то они приводят к размотке молекул VWF. Удлиненные нити VWF адсорбируются на поверхности коллагена и открывают сайты связывания с тромбоцитами. Процесс связывания тромбоцитов с VWF через рецепторы GPIb приводит к их активации. В этом случае происходит выделение содержимого гранул тромбоцитов (VWF, тромбина, АДФ, тромбоксана A_2 и других), что увеличивает локально концентрацию VWF в 50 раз. Этот процесс запускает положительную обратную связь, при которой тромбоциты высвобождают больше фак-

тора фон Виллебранда, удлиняющегося при высоких сдвигах для захвата циркулирующих тромбоцитов, что приводит к взрывному росту тромба, активации интегрина GPIIb-IIIa и его связи с VWF и фибриногеном для стабилизации тромба и, в итоге, окклюзии сосуда. Кроме описанного пристеночного механизма, возможен и механизм объемной активации тромбоцитов посредством VWF в потоке крови, не связанный с повреждением сосудистой стенки.

Вопросы тромбообразования в интенсивных потоках крови серьезно интересуют врачей. Практически во всех современных руководствах клинической физиологии есть разделы, в которых обсуждается связь высокого артериального внутрисосудистого давления с риском возникновения инсультов и инфарктов, в том числе связанных со стрессом (Lewington et al., 2002; Guidelines Committee, 2003; Guyton, Hall, 2006). Эти рекомендации дали повод специалистам в области биомедицинской инженерии сконцентрировать внимание на областях кровотока с наиболее высокими скоростями сдвига. Картирование сосудистых областей, в которых наблюдаются повышенные сдвиговые напряжения, представляет собой в настоящее время практически рутинную задачу (Quarteroni et al., 2016; Luraghi et al., 2019). Таким образом, изучение механизмов активации тромбообразования в интенсивных течениях при сосудистых патологиях для разработки рекомендаций по снижению рисков тромбообразования представляет большой практический интерес.

1.4.1. Изучение стационарных течений крови

Представления о существовании пороговой величины напряжения сдвига (скорости сдвига) сформировались в результате проведения экспериментов *in vitro*. В системах *in vitro* для исследования сдвиговой активации и агрегации тромбоцитов используются вискозиметры типа «конус-плита». Устройства данного типа позволяют создавать области течения с однородными по величине сдвиговыми напряжениями (Kroll et al., 1996; Rand, 2003). В экспериментах используют

кровь или же обогащенную тромбоцитами плазму, подвергая ее воздействию повышенных сдвиговых напряжений ($\tau > 50$ дин/см²) в течение нескольких минут (Zhang et al., 2019; Chan et al., 2022). Результатом экспериментов, как правило, является зависимость уровня активации тромбоцитов от величины напряжения сдвига.

Влияние скорости сдвига на образование артериального тромба в отношении различных рецепторов тромбоцитов и факторов свертывания крови также изучали *ex vivo* с помощью аппарата (камеры) для перфузии крови с параллельными пластинами, поверхность которых являлась протромботической (Sakariassen et al., 1990; Orvim et al., 1995). Широкий ряд протромботических поверхностей может использоваться в перфузионных камерах: человеческий коллаген III типа, тканевой фактор человека с фосфолипидами, стимулированные эндотелиальные клетки человека, экспрессирующие тканевой фактор, фактор фон Виллебранда (Van Kruchten et al., 2012; Sakariassen et al., 2015). Образование тромбов оценивают через 3-5 минут перфузии с помощью различных методов микроскопии. Тромботический потенциал классифицируют путем оценки адгезии тромбоцитов (процент поверхности, покрытой тромбоцитами), объема тромба (мкм³ на мкм² поверхности), отложения фибрина и VWF (процент покрытой поверхности). Скорости сдвига у стенки каналов варьируются от 100 до 32 000 1/с в зависимости от размеров каналов перфузионной камеры и отсутствия или наличия стеноза.

Система Platelet-Function Analyzer – PFA-100 (Siemens Healthcare Diagnostics, Eschborn, Germany) перфузирует образец цельной крови через мембранное отверстие (размером 150 мкм), покрытое фибриллярным коллагеном I типа и адреналином или АДФ (Hayward et al., 2006). Формирование тромба происходит в условиях высокого сдвига потока (5000-6000 1/с), создаваемого постоянным всасыванием через капилляр. Тромбоциты активируются, адгезируют и агрегируют, образуя стабильную тромбоцитарную пробку в отверстии. Время, необходимое для окклюзии, указывает на функцию тромбоцитов в условиях высокого сдвига. Хотя в этой системе кровь движется, механика жидкости через мембраны отличается от физиологических условий.

Несмотря на то, что скорость сдвига является ключевым фактором артериального тромбоза, большинство клинически доступных тестов на свертываемость крови не включают патологические гемодинамические скорости сдвига. Большинство существующих тестов измеряют функцию тромбоцитов в статических условиях или в условиях низкого потока (Panzer, Jilma, 2011). В этой связи ведутся разработки клинических тестов на исследование системы гемостаза в нестационарных течениях крови.

1.4.2. Изучение нестационарных течений крови в условиях *in vitro* и *in vivo*

Исследование различных стадий тромбообразования в интенсивных нестационарных течениях крови *in vitro* в настоящее время принято проводить с использованием технологии микрофлюидити (Branchford et al., 2015; Trevisan et al., 2021). Появление полидиметилсилоксана позволило создавать с помощью фотолитографии произвольное количество прямоугольных проточных микроканалов, стенки которых могут быть покрыты различными белками, культурами клеток. Технология микрофлюидити позволяет выполнять воспроизводимый анализ гемостатической функции в широком диапазоне напряжений сдвига, используя при этом небольшой объем крови (десятки микролитров). Контроль гемодинамических условий чаще всего осуществляется с помощью шприцевых насосов для создания широкого диапазона условий сдвига, которые имитируют нормальные физиологические или патологические состояния.

Технология микрофлюидити играет ключевую роль в расширении знаний о механике тромбоцитов. Эта технология позволяет исследовать взаимодействия тромбоцитов с коллагеном, тканевым фактором или VWF путем их пропускания через каналы систем микрофлюидити, содержащие известное количество и расположение этих молекул, изучать особенности активации, адгезии и агрегации тромбоцитов, конформационной динамики VWF или эффективности медикаментозных препаратов (Nesbitt et al., 2009; Tischer et al., 2014; Jigar Panchal et al., 2020). Также

этот метод можно использовать для изучения влияния характеристик поврежденной поверхности на тромбообразование, кинетики вовлечения тромбоцитов, адгезии и контракции сгустка. В свою очередь, включение в систему рассматриваемых микрофлюидити-устройств сосудистых участков, обладающих атеросклеротической геометрией, позволяет изучать влияние соответствующих патологических условий на тромбоз. Исследования с использованием микрофлюидити устройств выявили, что образующиеся в стенотических участках повышенные сдвиговые напряжения могут приводить к преактивации тромбоцитов с последующим тромбообразованием ниже по течению (Westein et al., 2013; Rahman et al., 2018). Кроме того, можно конструировать более сложные структуры сосудов, такие как бифуркации, стенозы, сети сосудов или персонализированные геометрии для воспроизведения активации, адгезии и агрегации тромбоцитов, вызванных изменением потока (Tovar-Lopez et al., 2010; Zilberman-Rudenko et al., 2017; Ting et al., 2019; Van Den Berg et al., 2019; Zhang et al., 2021). Исследуемые механические стимулы включают повышенное напряжение сдвига, градиент скорости сдвига, завихренность и турбулентность в разных местах микроканалов (Sheriff et al., 2013; Casa et al., 2015; Zhao et al., 2021). Выстилание стенок микроканала клетками сосудистой стенки позволяет исследовать протромботические синергетические эффекты гемодинамических сил, клеток крови и стенок сосудов (Costa et al., 2017; Qiu et al., 2018).

Данный метод стал рутинной практикой для исследования состояния тромбоцитов и тромбообразования в условиях потока, о чем свидетельствует разработка рекомендаций общества ISTH (International Society on Thrombosis and Haemostasis) по его стандартизации (Mangin et al., 2020). Это представляет собой важный шаг вперед в продвижении микрофлюидити технологий для будущих доклинических и диагностических методов тестирования гемостаза и тромбоза. Данная технология легко адаптируется к конкретным целям, поэтому представляет собой значительный прогресс по сравнению с другими современными методами исследования влияния сдвига на биологические процессы. Кроме того, легкость, с которой эти системы можно настраивать, позволяет применять их для ответа на широкий спектр физиологических вопросов.

Разработаны также некоторые макроскопические проточные системы *in vitro*, в которых могут образовываться тромбы в условиях артериальной гемодинамики (Ивлев и др., 2018; Kim, Ку, 2022). Они представляют собой замкнутый контур с искусственно созданным стенозированием, кровь в котором движется под воздействием перистальтического насоса. Данные системы позволяют в реальном времени следить за развитием тромбообразования и исследовать влияние различных веществ/препаратов на протекание данного процесса. Однако недостатком метода является использование больших объемов крови. Наряду с рассмотренными в данном разделе методами традиционно продолжают развиваться подходы с использованием животных моделей *in vivo* с прижизненной визуализацией процессов тромбообразования (Furie B., Furie V. C., 2005; Sachs, Nieswandt, 2007). Сравнение преимуществ и недостатков *in vivo* и *in vitro* подходов проведено в свежем обзоре (Ayyoub et al., 2023). Вышеуказанные данные о влиянии интенсивных течений на процессы запуска тромбообразования свидетельствуют в пользу необходимости учета характеристик течения при выработке персонализированных рекомендаций для пациентов.

1.5. Макромолекулы фактора фон Виллебранда как гидродинамически чувствительные сенсоры

1.5.1. Строение фактора фон Виллебранда

Известно, что VWF играет существенную роль в передаче динамического эффекта сдвигового напряжения кровотока на сигнальный путь внутриклеточной активации тромбоцитов (Ruggeri et al., 2006; Nesbitt et al., 2009; Ruggeri, 2009; Qiu et al., 2015; Casa, Ку, 2017; Автаева и др., 2023), а также выполняет функцию носителя фактора VIII свертывания крови. VWF – ключевой компонент системы гемостаза,

который был назван в честь врача Эрика Адольфа фон Виллебранда. Это мультимерный гликопротеин, обнаруживаемый в плазме крови, α -гранулах тромбоцитов и эндотелиальных клетках сосудов (в тельцах Вайбеля-Паладе). Мономер VWF имеет молекулярную массу приблизительно 250 кДа. VWF высвобождается в виде глобулярных мультимеров, образующихся посредством соединения мономеров дисульфидными связями. Это позволяет мультимерам достигать молекулярной массы выше 20 000 кДа. Такие мультимеры называют ультрадлинными (UL-VWF).

Как правило, эндотелиальные клетки являются основным источником VWF, циркулирующего в крови (McGrath et al., 2010). Эндотелиальные клетки сосудов высвобождают UL-VWF, его длина может достигать 1000 мкм (Springer, 2014). В норме длина мультимеров VWF регулируется металлопротеазой ADAMTS-13 (a disintegrin-like and metalloprotease with thrombospondin type 1 motifs), которая может расщеплять VWF на более мелкие олигомеры (Dong et al., 2004; Sadler, 2008). ADAMTS-13 способен резать мультимеры, разрывая пептидные связи VWF между остатками тирозина 1605 и метионина 1606 в мономерных субъединицах. Таким образом, после синтеза из эндотелиальных клеток UL-VWF режется с помощью ADAMTS-13; характерные циркулирующие в крови мультимеры имеют длину 15 мкм (Schneider et al., 2007) и состоят из 2-80 мономеров (Di Stasio, De Cristofaro, 2010). VWF, секретлируемый тромбоцитами, по данным экспериментов *in vitro*, остается связанным с рецепторами на мембране тромбоцитов (Schmugge et al., 2003). Мультимерная структура VWF обнаруживается с помощью электрофореза в агарозных и акриламидных гелях (Ruggeri, Zimmerman, 1981). Концентрация VWF в плазме крови составляет 10 мкг/мл. В крови человека обнаруживаются VWF различной длины (различное количество мономеров в мультимере) (рисунок 2), то есть существует их распределение по мультимерности (длине) (Gogia, Neelamegham, 2015).

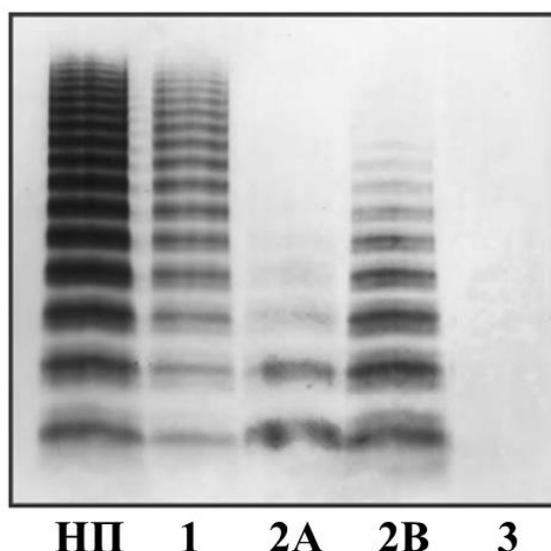


Рисунок 2 — Мультимерная структура VWF в норме и при патологии. Представлено распределение VWF по длинам в нормальной плазме крови (NP) и в плазме пациентов с указанными типами болезни Виллебранда (1, 2А, 2В и 3). Образцы плазмы проанализированы на наличие фактора фон Виллебранда с помощью электрофореза в агарозном геле и вестерн-блоттинга. Адаптировано из (Sadler, 2005).

Каждый мономер имеет доменную структуру (рисунок 3). Исходный мономер VWF образован доменами D1-D2-D'-D3-A1-A2-A3-D4-C1-C2-C3-C4-C5-C6-CK (Avdonin et al., 2021). Ключевым элементом мономера VWF образован тремя A доменами: домен A1 обеспечивает связывание VWF с рецептором GP-Ib на мембране тромбоцитов, тем самым инициируя их активацию; в домене A2 имеется расщепляемая ADAMTS-13 пептидная связь, гидролиз которой регулирует размер мультимера VWF в кровотоке; домен A3 отвечает за прикрепление к коллагену в месте повреждения эндотелия сосудов (Gogia, Neelamegham, 2015). Дисульфидная связь между N- и C-концами доменов A1 и A3 фиксирует каждый из этих доменов в относительно жесткой конфигурации. Домен A2, напротив, не имеет жесткой структуры и вытягивается в условиях быстрого кровотока при высоком напряжении сдвига, что делает его доступным для протеолиза (Zhang et al., 2009). Связывание домена A3 с коллагенами I и III типа, локализованными в субэндотелиальном пространстве, происходит за счет электростатического взаимодействия между отрица-

тельно заряженными остатками аминокислот в пептидной цепи домена A3 и положительно заряженными остатками в коллагенах. Ван-дер-Ваальсово взаимодействие слабо выражено. За счет образования дисульфидных связей сначала происходит сшивание мономеров фактора фон Виллебранда в димеры, а затем образование мультимерных молекул фактора фон Виллебранда из димеров.

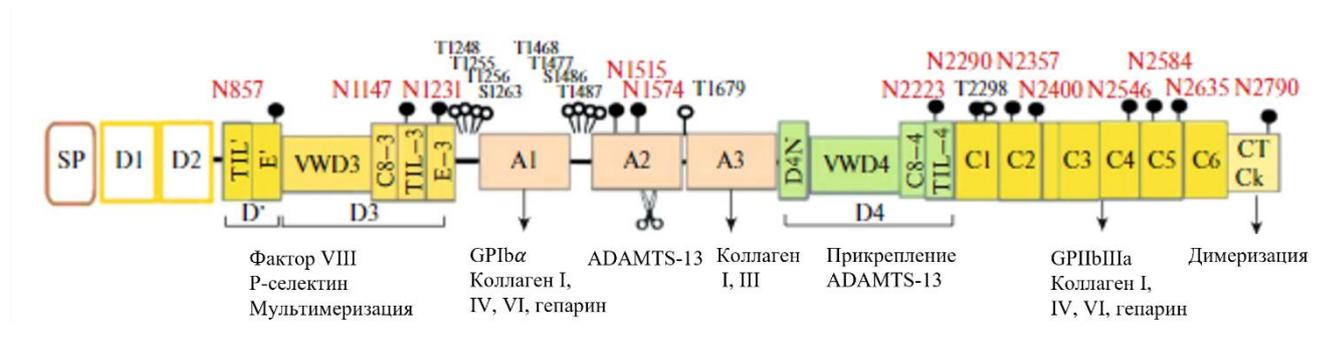


Рисунок 3 — Доменная структура VWF. На схеме показаны сайты взаимодействия молекулы VWF с фактором VIII, Р-селектином, GPIb, GPIIb/IIIa, коллагенами типов I, III, IV, VI, сайты присоединения ADAMTS-13, сайты расщепления VWF, сайты, по которым происходит димеризация и мультимеризация VWF. Адаптировано из (Avdonin et al., 2021).

Генетическая неспособность производить функциональный VWF известна как болезнь фон Виллебранда, сопровождающаяся тяжелым нарушением свертывания крови (Avdonin et al., 2021; Federici et al., 2024). Эта болезнь может быть вызвана низким уровнем фактора фон Виллебранда в плазме крови или же структурными и функциональными нарушениями в макромолекуле (Tuddenham, 1989; Kessler, Flood, 2018; Platton et al., 2024). Для неё характерны частые гематомы (подкожные кровоизлияния), аномально длительные кровотечения после незначительных травм и кровотечения из поверхностей слизистых оболочек, в том числе желудочно-кишечного тракта. Существует не менее 20 вариантов болезни фон Виллебранда. Они подразделяются на 3 основных типа (Fogarty et al., 2020). Признаком болезни фон Виллебранда 1 типа является низкий уровень VWF в плазме, менее 30 мкг/мл. Соотношение мультимеров VWF при болезни фон Виллебранда 1 типа соответствует нормальному значению. Болезнь фон Виллебранда 2 типа вызывается мутациями, приводящими к структурным и функциональным изменениям

VWF. Подтипы болезни фон Виллебранда 2 типа следующие: 2А, 2В, 2М, 2N. Тип 2А характеризуется более низким сродством VWF к тромбоцитам из-за снижения уровня высокомолекулярных мультимеров VWF в плазме или повышения протеолиза VWF металлопротеиназой ADAMTS-13. Болезнь фон Виллебранда 2В типа характеризуется повышенным сродством VWF к тромбоцитарному рецептору – гликопротеину Ib (GP-Ib). Это сродство приводит к спонтанному связыванию VWF с тромбоцитами. Тип 2М включает макромолекулы VWF с более низким сродством к тромбоцитам (рецепторам GP-Ib) при нормальном соотношении мультимеров. Тип 2N характеризуется мутациями в сайте связывания с фактором VIII (локализованном в доменах D' и D3 на N-конце молекул VWF), приводящими к низкой прокоагулянтной активности. При болезни фон Виллебранда 3 типа VWF в плазме практически отсутствует. Концентрация VWF в плазме ниже 3 мкг/мл считается диагностическим признаком болезни фон Виллебранда 3 типа. Болезнь фон Виллебранда 3 типа характеризуется также резким снижением уровня фактора свертывания крови VIII. Распределение VWF по длинам у пациентов с различными типами болезни фон Виллебранда приведено на рисунке 2.

Однако способность VWF связываться с клетками посредством рецепторов регулируется путем его конформационных изменений под действием потока.

1.5.2. Конформационные изменения фактора фон Виллебранда

Особенности течения крови регулируют связывание VWF с тромбоцитами вследствие конформационных изменений мультимеров VWF в сдвиговых течениях крови (Springer, 2014). В условиях низких напряжений сдвига в кровотоке мультимеры VWF имеют компактную глобулярную конформацию (Schneider et al., 2007; Qiu et al., 2015; Gogia, Neelamegham, 2015; Löf et al., 2018). В этом случае малое число доменов A1 в макромолекуле VWF доступно для связывания с тромбоцитарными рецепторами. Если же напряжение сдвига выше некоторой критиче-

ской величины макромолекулы VWF способны разворачиваться, тем самым увеличивая количество доступных для связывания доменов A1 на поверхности (Di Stasio, De Cristofaro, 2010; Vergauwe et al., 2014; Lancellotti et al., 2019). Мультивалентное связывание VWF с тромбоцитами делает возможной активацию и последующую агрегацию тромбоцитов. В ряде работ показано, что активация тромбоцитов с помощью VWF имеет место только при критических напряжениях сдвига (Goto et al., 1995; Goto et al., 1998; Shankaran et al., 2003; Zhang et al., 2019). Причем длина молекул VWF (их мультимерность) коррелирует с уровнем активации и агрегации тромбоцитов (Moake et al., 1986; Stocksclaeder et al., 2014; Reininger, 2015). Это позволило предположить, что величина критического напряжения сдвига, необходимого для гидродинамической активации тромбоцитов, зависит от размера макромолекул VWF (Alexander-Katz, Netz, 2008).

В стационарных гидродинамических условиях активация тромбоцитов *in vitro* происходит при превышении критического значения скорости сдвига. Однако, до недавнего времени, данная величина считалась дискуссионной, её значение варьировалось от 1000 1/с до 10000 1/с в проведенных экспериментах (Goto et al., 1998; Shankaran et al., 2003; Lee H. et al., 2016).

В нестационарных условиях, особенно при движении крови в стенозированных сосудах, тромбоциты могут подвергаться высокому напряжению сдвига только в течение коротких промежутков времени (миллисекунды) (Wurzinger et al., 1985). В таких условиях на тромбоциты с находящимися на их поверхности VWF должно действовать напряжение сдвига в течение временного интервала, достаточного для начальной активации тромбоцитов. Впоследствии было развито предположение, что тромбоциты активируются, если кумулятивное напряжение сдвига (CSS) превышает определенное критическое значение (Bluestein et al., 1997; Tambasco, Steinman, 2002; Hansen et al., 2015). Кумулятивное напряжение сдвига – это суммарная сдвиговая нагрузка на тромбоцит, пролетающий через зону высоких напряжений сдвига. Данные о величине критического кумулятивного напряжения (CSS_{cr}) сдвига весьма противоречивы (Holme et al., 1997; Westein et al., 2013; Casa, Ku, 2014; Chen et al., 2016; Rahman et al., 2020). В литературе до недавнего

времени не обсуждалось, как значение CSS_{cr} может зависеть от физико-химических свойств крови, включая состав, степень полимеризации биомакромолекул и т. д.

Активнее всего в направлении оценки активации тромбоцитов, вызванной сдвигом, продвинулась группа профессора D. Bluestein. В работах его группы вероятность сдвиговой активации тромбоцита при воздействии повышенных сдвиговых напряжений определялась путем вычисления величины platelet activation state – состояние активации тромбоцита (Marom, Bluestein, 2016, Slepian et al., 2017; Chiu et al., 2019). Авторы в вычислительных экспериментах с помощью метода Лагранжа вычисляли траекторию конкретного тромбоцита, потом подсчитывали суммарную «сдвиговую нагрузку», которую тромбоцит должен был получить за время своего перемещения в сосуде. Величина этого интеграла полагалась Bluestein и коллегами в качестве индикатора вероятности активации отдельного тромбоцита. Авторы считали, что если «суммарная сдвиговая доза» выше определенного значения, определяемого экспериментально, то тромбоцит должен испытывать активацию. Если же нет, то должен оставаться интактным.

В ряде работ, выполненных до и после работ Руджери (Ruggeri, 2003; Ruggeri, 2006; Ruggeri, 2009), было показано, что и критическое значение скорости сдвиговой активации сильно варьируется от одной крови к другой, от одного донора к другому (Kroll et al., 1996, Goto et al., 1998; Shankaran et al., 2003; Lee H. et al., 2016). Это означает, что тромбоциты от разных доноров должны, вообще говоря, иметь разную чувствительность к сдвиговым напряжениям. Такая чувствительность должна меняться и при патологических состояниях.

Вопрос о том, как связана чувствительность тромбоцитов к сдвиговым напряжениям со степенью мультимерности VWF, оставался открытым до выхода в свет в 2016 году работы (Zlobina, Guria, 2016), в которой было предложено в качестве показателя риска гидродинамической активации тромбоцитов использовать специальную величину, известную как PARI (Platelet Activation Risk Index). Величина этого индекса зависит не только от скорости сдвига, но и от мультимерности при-

сутствующих в крови макромолекул фактора фон Виллебранда и от чувствительности рецепторных комплексов тромбоцитов. Таким образом, открылась возможность оценки рисков гидродинамической активации тромбоцитов при исследованиях крови *in vitro* в условиях стационарных сдвиговых течений.

1.6. Стационарные и импульсные гидродинамические воздействия на конформационную динамику фактора фон Виллебранда

1.6.1. Стационарные течения крови

Проблема вызванного сдвигом разворачивания молекул VWF и его предполагаемого влияния на активацию тромбоцитов интенсивно изучается в течение последних четырех десятилетий (Moake et al., 1986; Goto et al., 1995; Shankaran et al., 2003; Zhang et al., 2019; Okhota et al., 2020). Большинство исследований были сосредоточены на изучении взаимодействия VWF и тромбоцитов при постоянном напряжении сдвига.

В организме человека кровь циркулирует в сердечно-сосудистой системе, в различных частях которой имеют место различные напряжения сдвига. Вследствие этого активация тромбоцитов прежде всего инициируется в тех сосудах, в которых напряжение сдвига превышает критический уровень. Вопрос о том, от каких биофизических и биохимических факторов может зависеть величина критического напряжения сдвига, активно обсуждается в литературе (Huck et al., 2014; Jiang et al., 2019; Kim et al., 2019). В ряде работ указывается, что в сдвиговой активации тромбоцитов ключевую роль играют макромолекулы VWF (Qiu et al., 2015; Rana et al., 2019).

Гипотеза о зависимости критического напряжения сдвига (скорости сдвига) от мультимерности VWF была проанализирована в работе (Zlobina, Guria, 2016).

Рассматривалась молекула VWF, закрепленная на поверхности тромбоцита (рисунок 4). Она состояла из N субъединиц размером d каждая, где контурная длина VWF равна $L \equiv N \cdot d$. Радиус глобулярной части молекулы («головы») обозначен через r , а x – это длина развернутой части молекулы («хвоста»).

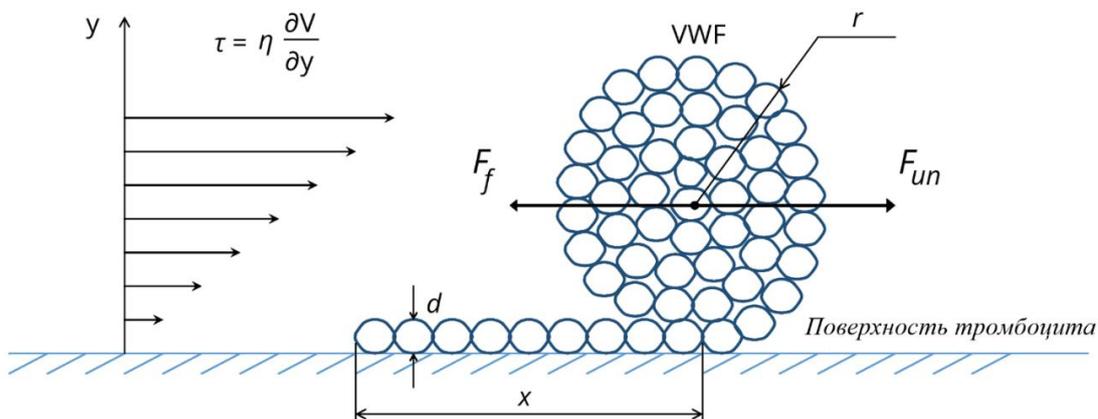


Рисунок 4 — Частично развернутая молекула VWF в сдвиговом потоке. r обозначает радиус глобулярной части («головы») VWF, x соответствует длине развернутой части на поверхности тромбоцитов («хвост») молекулы, d обозначает характерный размер мономерной субъединицы VWF, F_f – сила сворачивания, F_{un} – сила, которая разворачивает молекулу VWF под действием напряжения сдвига τ , η обозначает вязкость крови, символ $\partial V/\partial y$ обозначает градиент скорости, перпендикулярный направлению потока (то есть скорость сдвига).

Молекула может претерпевать конформационный переход (Волькенштейн, 1988; Гросберг, Хохлов, 1989), то есть быть развернута под действием стационарного напряжения сдвига, действующего на нее в потоке. На молекулу действует две силы: сила размотки F_{un} , вызванная действием напряжения сдвига на молекулы VWF со стороны потока, стремящегося развернуть молекулу из глобулярного состояния в развернутое, и сила сворачивания F_f , стремящаяся вернуть VWF в глобулярное состояние:

$$F_{un} = k\pi r^2 \tau \quad (1.6.1.1)$$

$$F_f = \sigma \pi d \left(1 - \frac{d}{2r}\right) \quad (1.6.1.2)$$

где τ – напряжение сдвига, k – безразмерная константа, σ – коэффициент эффективного «поверхностного натяжения».

Анализ условий равновесия между силами сворачивания и разворачивания выявил три состояния прикрепленного VWF на тромбоцитах: полностью свернутое глобулярное состояние, частично размотанное состояние и полностью размотанное состояние. Авторами была построена бифуркационная диаграмма состояний, показывающая зависимость степени размотки молекул VWF на поверхности тромбоцитов от напряжения сдвига (рисунок 5).

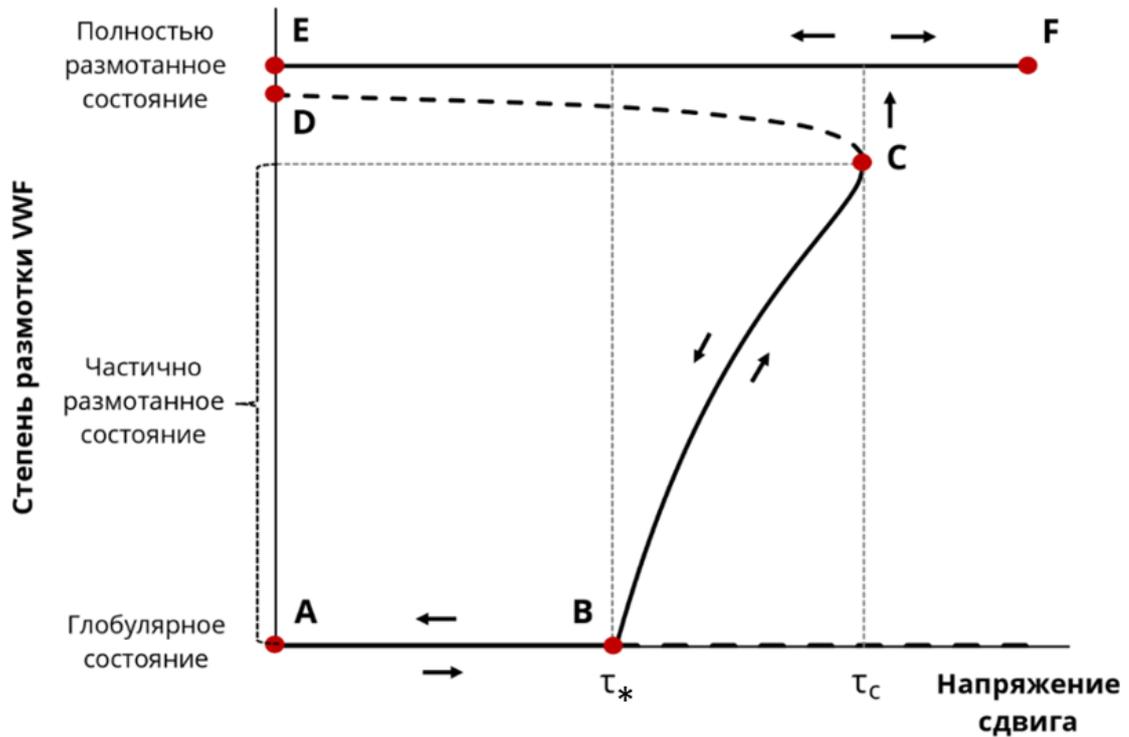


Рисунок 5 — Бифуркационная диаграмма конформационной стабильности молекул VWF при различных напряжениях сдвига. Жирные линии отображают ветви, соответствующие устойчивым стационарным состояниям, а пунктирные — неустойчивым стационарным состояниям. τ_* — бифуркационное значение напряжения сдвига. τ_c — значение напряжения сдвига, при котором молекула VWF должна быть полностью размотана. Степень размотки VWF на поверхности тромбоцита определялась как отношение длины размотанной части («хвоста») молекулы VWF к её полной контурной длине. Адаптировано из (Zlobina, Guria, 2016).

Из диаграммы следует существование двух бифуркационных значений напряжения сдвига. При превышении напряжением сдвига меньшего из них (τ_*) начинается размотка молекул VWF, а при превышении второго (τ_c) — молекула переходит в полностью размотанное устойчивое состояние. Из диаграммы также сле-

дует, что любое частично размотанное состояние должно возвращаться в глобулярное состояние при постепенном снижении напряжения сдвига (движение по ветви ВС из точки С в точку В).

Авторами было получено условие активации тромбоцитов в форме:

$$\tau > \tau_* \quad (1.6.1.3)$$

где τ – напряжение сдвига, действующее на молекулы VWF на поверхности тромбоцита, а τ_* – величина критического напряжения сдвига, зависящая от количества мономеров N в молекуле VWF следующим образом:

$$\tau_* = 3 \cdot (3/2)^{4/3} \cdot \tau_c \cdot \frac{(N - N_a)^{1/3} - (2/3)^{1/3}}{(N - N_a)} \quad (1.6.1.4)$$

Здесь N_a – минимальная длина «хвоста» молекулы VWF, необходимая для активации тромбоцита.

Анализ условий (1.6.1.3) и (1.6.1.4) показывает, что гидродинамическая активация тромбоцитов может иметь место в сдвиговых течениях достаточной интенсивности. Величина критического напряжения сдвига (τ_*) может регулироваться за счёт изменения степени мультимерности VWF. Реальное напряжение сдвига в кровотоке (τ) определяется величиной сердечного выброса, артериальным давлением, степенью стенозирования и другими гемодинамическими характеристиками сосуда. Таким образом, выражения (1.6.1.3) и (1.6.1.4) показывают, что рисками внутрисосудистого тромбообразования можно управлять как за счет коррекции показателей системной гемодинамики (например, путем изменения артериального давления, геометрии и эластичности сосудов и др.), так и путем управления распределением молекул VWF по степеням их мультимерности (за счет ADAMTS-13) (Sadler, 2008). Приведенные выше результаты были получены в приближении квазистатического изменения напряжений сдвига. Такое приближение корректно применительно к ситуациям *in vitro* (например, в экспериментах с использованием крутильных вискозиметров) (Rana et al., 2019; Van Rooij et al., 2021), а также вблизи стенок сосудов или имплантируемых устройств (Han, Trumble, 2019).

Традиционно гидродинамические механизмы активации тромбоцитов рассматривались на тех или иных выделенных поверхностях (сосудистых стенках). До

самого последнего времени сама постановка вопросов об объемной гидродинамической активации тромбоцитов в интенсивных течениях представлялась умозрительной, так как было в принципе непонятно, как именно могла бы осуществляться рецепция тромбоцитами имеющихся в кровотоке сдвиговых напряжений. Анализ, учитывающий объемные эффекты гидродинамической активации тромбоцитов, позволил найти критический показатель PARI (Platelet Activation Risk Index), учитывающий как величину сдвиговых напряжений, так и состояние рецепторной системы тромбоцита вместе со степенью мультимерности VWF (Zlobina, Guria, 2016). В различных частях системы кровообращения сдвиговые напряжения различны, однако методы вычислительной гидродинамики позволяют картировать области кровотока, в которых имеет место повышенный риск гидродинамической активации тромбоцитов.

1.6.2. Нестационарные течения крови

В отличие от квазистационарных течений крови, в нестационарных условиях гидродинамическая активация тромбоцитов имеет ряд особенностей. В нестационарных условиях как величина, так и длительность действия напряжения сдвига определяют, будут ли активироваться тромбоциты после прохождения через зоны высокого напряжения сдвига (Ramstack et al., 1979; Holme et al., 1997; Rahman, Hlady, 2021).

Интегральной характеристикой интенсивности сдвигового воздействия на тромбоциты в условиях нестационарного потока является кумулятивное напряжение сдвига (CSS) (Bluestein et al., 1997; Hansen et al., 2015). Эта величина определяется как интеграл от напряжения сдвига вдоль участка траектории тромбоцитов, проходящей через зону закритических напряжений сдвига (рисунок 6). Если при прохождении тромбоцитом определенной области кровотока кумулятивное напряжение сдвига превышает критическое значение (CSS_{cr}), то становится возможной его гидродинамическая активация (SIPAct) (Holme et al., 1997; Rahman et al., 2018):

$$CSS \equiv \int_{t_{in}}^{t_{out}} \tau(t) dt \geq CSS_{cr} \quad (1.6.2.1)$$

где $\tau(t)$ – напряжение сдвига, которому подвергаются тромбоциты с прикрепленными VWF в условиях нестационарного сдвига в момент времени t ; t_{in} и t_{out} соответствуют моментам времени, когда тромбоциты перемещаются в зону высокого напряжения сдвига и выходят из нее соответственно.

Данные о величине критического кумулятивного напряжения сдвига CSS_{cr} весьма противоречивы (Holme et al., 1997; Westein et al., 2013; Casa et al., 2014; Chen et al., 2016; Rahman et al., 2020). До настоящего времени не обсуждалось, как величина CSS_{cr} может зависеть от физико-химических свойств крови, включая состав, степень полимеризации биомакромолекул и т. д.

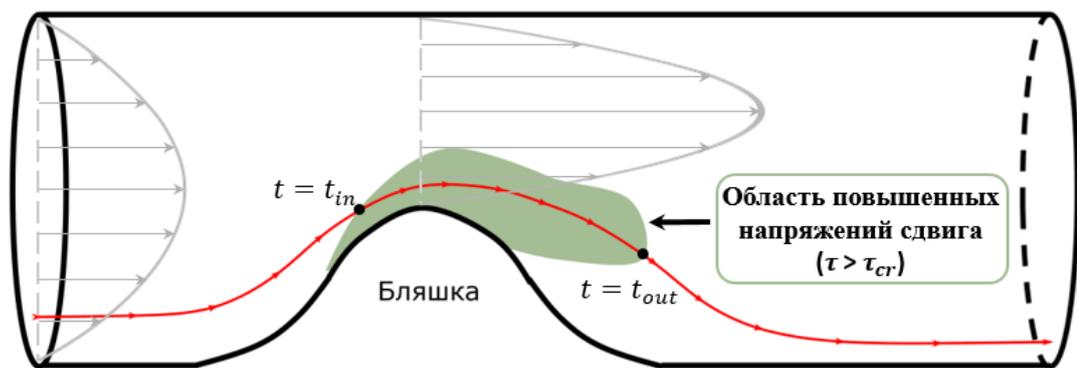


Рисунок 6 — Траектория движения тромбоцита с прикрепленным VWF через зону повышенных напряжений сдвига в сосуде с атеросклеротической бляшкой. Зеленым цветом выделена область повышенных напряжений сдвига. $(t_{out} - t_{in})$ – длительность действия повышенных напряжений сдвига.

Подробное рассмотрение механизма гидродинамической активации тромбоцитов в нестационарных импульсных течениях представляет большой научный и практический интерес. Исследование критических условий гидродинамической активации тромбоцитов, основанных на представлениях о роли кумулятивного напряжения сдвига, являлось одной из задач данного исследования.

1.7. Использование теоретических результатов для оценки гидродинамической активации тромбообразования в интенсивном кровотоке в сосудах со сложной геометрией

В свете теоретических результатов, определяющих условия запуска гидродинамической активации тромбоцитов посредством VWF, открываются новые возможности для оценки гидродинамической активации тромбообразования в интенсивном кровотоке в сосудах со сложной геометрией (стенозированных крупных сосудах; сосудах, сопряженных с аппаратами вспомогательного кровообращения; артериовенозных фистулах для гемодиализа, катетерах). Активация тромбообразования в крупных артериях с сосудистыми аномалиями, искусственно созданных медицинских системах представляет клинический интерес в связи с опасностью осложнений, к которым она способна приводить (инфаркты, инсульты) (Kannan et al., 2019; Rana et al., 2019; Varshney et al., 2022).

Несмотря на прогресс в области изучения условий активации тромбообразования в интенсивных течениях крови, непосредственное применение научных результатов к анализу клинических рисков без учета особенностей гемодинамики в тромбогенно опасной части системы кровообращения не может считаться вполне корректным. Особенности течения крови в крупных сосудах существенно зависят от их геометрических характеристик, таких как диаметр, кривизна, наличие или отсутствия патологий сосудистых стенок. До появления методов эффективной визуализации анатомических структур (Webb, 2022) можно было только умозрительно рассуждать о влиянии гидродинамических воздействий на процессы внутрисосудистого тромбообразования. Сочетание биофизических подходов (Романовский и др., 1984; Ризниченко, 2010; Рубин, 2013) для описания гидродинамической активации тромбоцитов с методами вычислительной гидродинамики, приспособленными к описанию течений крови в реальных сосудистых системах, и с принятыми

методами медицинской визуализации сделало возможным изучать проблему запуска тромбообразования персонализировано, применительно к конкретным пациентам.

До недавнего времени в области физиологии кровообращения человека использовались преимущественно эмпирические методы. Однако с развитием методов УЗИ, КТ, МРТ стало возможным изучать структуру сосудов человека и более точно понимать процессы, происходящие в организме (Wolbarst et al., 2013; Keshavarz-Motamed et al., 2022). Сама по себе визуализация сосудистых структур не обладает предсказательной силой, хотя и может служить исходной точкой для объяснения физиологических патологий. Указанные методы позволяют только постфактум объяснять возникновение нарушений в организме.

Предсказательной силой обладают методы вычислительной гидродинамики (ВГД), которые могут быть использованы для моделирования гемодинамики человека (Morris et al., 2016; Vassilevsky et al., 2020). С развитием методов ВГД стало возможным описание течений при числах Рейнольдса (Re) меньше 10 не только реологически нетривиальных жидкостей, но и метастабильных сред, включая кровь. Однако для моделирования интенсивных течений крови при более высоких числах Рейнольдса ($100 < Re < 2200$) требуются вычислительные устройства большой мощности, такие как многопроцессорные кластеры. Непрерывно растущие мировые вычислительные мощности позволяют моделировать течение на все более и более высоких числах Рейнольдса.

Развитие вышеописанного арсенала методов привело к тому, что у ученых появилась возможность отвечать на прицельные вопросы врачей (Воробьев и др., 2001; Пантелеев и др., 2011; Синьков и др., 2017; Akselrod et al., 2019; Gavrish et al., 2019; Ройтман и др., 2020). Важным примером использования такого рода подхода является его применение к оценке гидродинамической активации тромбообразования, связанных с постановкой артериовенозных фистул для гемодиализа. В настоящее время такого рода фистулы установлены более чем 3 миллионам человек (Burton et al., 2021). Проблема состоит в том, что в одних случаях фистулы тромбируются за недели, а в других способны функционировать месяцами всё

время, пока идет поиск биосовместимой почки для трансплантации (Lawson et al., 2020; Manov et al., 2022).

В рамках вышеописанного подхода предполагается сканировать с помощью магниторезонансных и ультразвуковых методов анатомическое строение фистулы у пациентов и прилегающих к ней частей сосудов, а затем решать задачу о «виртуальной» гемодинамике крови с учетом математической модели гидродинамической активации тромбоцитов применительно к найденной сложной геометрии с учетом данных пациента. Исследование такого рода процедур позволит выработать практические рекомендации по уменьшению уровня гидродинамической активации тромбоцитов. Причем не только за счёт биомеханических факторов (скорость кровотока, геометрия сосуда), но и путем изменения биохимических характеристик крови (количество мономеров в VWF).

1.8. Гемодиализ. Использование артериовенозных фистул

Диализ (из греческого «dialysis» означает разделение и растворение) – это метод искусственного замещения функции почек по удалению накопленных продуктов обмена веществ и избытка воды из организма. Общим критерием для проведения диализа является нарушение функции почек. Так, уремический синдром, гиперкалиемия, увеличение внеклеточного объема, ацидоз, не отвечающий на медикаментозное лечение, скорость клубочковой фильтрации менее 15 мл/мин/1.73 м², геморрагический диатез (чувствительность к кровотечениям из-за дефектов коагуляции) являются критериями необходимости диализа (Lok et al., 2020).

При гемодиализе продукты обмена веществ и избыток воды удаляются с помощью внешнего фильтра, называемого диализатором с полупроницаемой мембраной. Эта мембрана отделяет кровь от диализирующей жидкости, пропуская через себя только определенные вещества. Разделение отходов осуществляется путем создания противоточного градиента потока, при котором кровотоки идут в одном

направлении, а диализирующий раствор движется в противоположном направлении.

В основе гемодиализа лежит диффузия частиц растворенного вещества через полупроницаемую мембрану (Антонов и др., 2003; Лещенко, Ильич, 2012). Метаболические «отходы», такие как мочевина и креатинин, диффундируют по градиенту концентрации из кровотока в диализирующую жидкость и уносятся из системы. Чем больше размер частиц растворенного вещества, тем медленнее скорость диффузии через мембрану. Избыток воды удаляется из крови путем регулирования трансмембранного давления между кровью и диализирующим раствором. Компоненты крови, такие как эритроциты, белки, остаются в кровотоке, так как их размер слишком велик для прохождения полупроницаемой мембраны диализатора. После диализатора очищенная кровь возвращается обратно в организм пациента. Перитонеальный диализ использует брюшину как естественную полупроницаемую мембрану.

Лечение с использованием гемодиализа подбирается персонально для каждого пациента. Нефролог принимает решение о частоте сеансов гемодиализа, их продолжительности, скорости потока крови, диализирующего раствора и размере диализатора. Как правило, назначают три сеанса в неделю.

Эффективное лечение почечной недостаточности с помощью гемодиализа зависит от надежного сосудистого доступа, обеспечивающего обмен крови несколько раз в неделю. Известно, что для проведения эффективного гемодиализа требуется обеспечение потока в диализатор не менее 300 мл/мин (Stegmaug et al., 2021). Указанная величина объемного кровотока достигается в крупных артериях, однако они лежат глубоко и тяжело поддаются прокалыванию. С другой стороны, поверхностные вены верхней конечности легко прокалываются, но не могут обеспечить требуемую скорость объемного кровотока. Выходом является создание анастомоза (соединения) между крупной артерией и веной. При этом достаточный объемный кровоток из артерии способен переходить в легко прокалываемую поверхностную вену.

В настоящее время сосудистый доступ для гемодиализа осуществляется за счет использования центрального венозного катетера (ЦВК), установки сосудистого протеза (АВП) или создания нативной (создается из собственных сосудов человека) артериовенозной фистулы (АВФ) (Himmelfarb et al., 2020; Lawson et al., 2020). Однако все эти методы связаны с ограничениями, которые могут приводить к снижению качества жизни пациентов с почечной недостаточностью и даже к летальным исходам (www.usrds-adr.niddk.nih.gov/2022).

Постановка центрального венозного катетера в основном используется в экстренных ситуациях и при хроническом гемодиализе, если сосудистый доступ с помощью АВФ или АВП не может быть осуществлен. ЦВК используются для обеспечения сосудистого доступа как для краткосрочного, так и для долгосрочного использования. ЦВК для краткосрочного использования в стационаре изготавливаются из сравнительно жесткого материала, а долговременные ЦВК – из более мягких материалов (например, сополимера полиуретана и поликарбоната или силикона). Они помещаются под кожу, чаще всего в яремную вену, далее пересекают плечеголовную вену и верхнюю полую вену, а заканчиваются в правом предсердии.

Длительное использование катетеров способно вызывать многочисленные осложнения, такие как тромбозы, инфекции, стенозы центральных вен (Lok et al., 2020). Использование ЦВК приводит к значительно более высокому уровню заболеваемости и смертности, чем виды сосудистого доступа, связанные с АВФ и АВП. Риск госпитализации по причинам, связанным с функционированием сосудистого доступа, является самым высоким у пациентов на гемодиализе с ЦВК в течение всего периода наблюдения. По совокупности вышеуказанных причин данный вид сосудистого доступа не будет рассматриваться в данной работе.

Другим вариантом сосудистого доступа является артериовенозный сосудистый протез (АВП), обычно изготавливаемый из синтетического трансплантационного материала. АВП соединяет артерию и вену пациента посредством размещения синтетической или неаутогенной трубки, как правило, в верхней конечности. В ряде случаев АВП могут иметь некоторые преимущества перед нативными АВФ.

Во-первых, им требуется гораздо меньше времени до начала полноценного функционирования. Новые версии синтетических протезов готовы к гемодиализу уже через 24-72 часа после имплантации (Stegmayr et al., 2021). Во-вторых, протезы также требуют меньшего количества вмешательств, чем фистулы, для создания функционального сосудистого доступа. Важно отметить, что протезы обычно ставят пациентам, которые не являются кандидатами на формирование нативных АВФ, а также пациентам, у которых множественные АВФ не достигли функционального состояния.

1.8.1. Артериовенозная фистула

Наиболее часто используемый вариант постоянного сосудистого доступа – создание АВФ (Jones et al., 2019; Qian et al., 2020; Lok et al., 2020; Burton et al., 2021). АВФ представляют собой сшивки артерий и вен пациента, выполняемые хирургическим путем, для обеспечения необходимого потока крови при проведении процедур гемодиализа (рисунок 7). Исследования показывают, что создание нативных АВФ обеспечивает более низкую частоту послеоперационных осложнений и большую вторичную выживаемость по сравнению с другими вариантами сосудистого доступа (Allon, 2019). Предпочтительным расположением артериовенозного доступа является радиоцефалический доступ в дистальном (расположенном дальше от оси тела) отделе запястья между радиальной артерией и головной веной на недоминантной руке. Главным преимуществом радиоцефалической АВФ является сохранность проксимальных (расположенных ближе к оси тела) сосудов в целях их последующего использования для создания сосудистого доступа в случае недостаточности дистальной АВФ. Другими преимуществами следует считать относительную простоту ее создания, а также низкий уровень развития синдрома обкрадывания (то есть ишемического состояния тканей, расположенных дистальнее анастомоза, вызванного сбросом кровотока в АВФ) (Adams, Osman, 2020). Основными недостатками служат высокий, до 50%, уровень первичной недостаточности (от

момента создания сосудистого доступа до момента проведения первого вмешательства с целью поддержки или восстановления его прежней функциональности) и низкий уровень потока крови (Alnahhal et al., 2023).

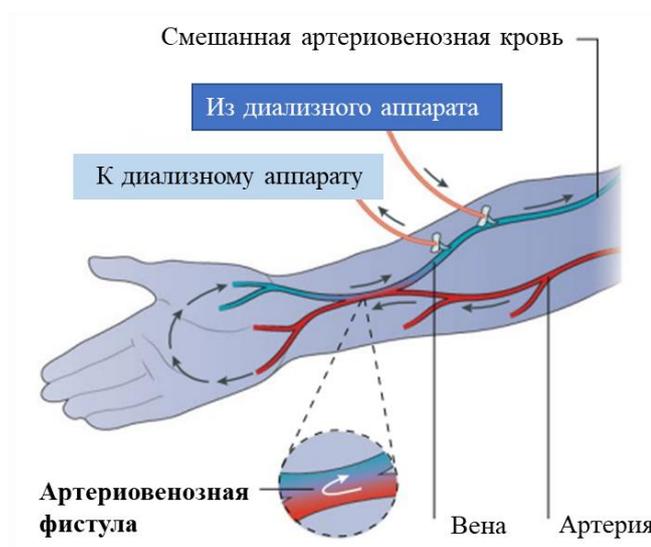


Рисунок 7 — Строение нативной артериовенозной фистулы, представляющей сшивку артерии и вены пациента. Красным цветом показаны артерии, синим – вены. Направление течения крови по сосудам указано стрелками. Кровь из артерии через артериовенозную фистулу поступает в вену, поток в которой достаточен для проведения гемодиализа. Далее кровь следует в диализный аппарат, в котором происходит её очистка, и затем возвращается из диализного аппарата обратно в вену. Адаптировано из (Lawson et al., 2020).

Место соединения артерии и вены называется анастомозом. Существует четыре типа соединения между артерией и веной (анастомозных конфигураций АВФ) (рисунок 8) (Vode, Tordoir, 2013):

- соединение «бок вены в бок артерии», когда соединяется бок артерии с боком вены (рисунок 8А);
- соединение «конец вены в конец артерии», когда конец артерии соединяется с концом вены (рисунок 8Б);
- соединение «конец вены в бок артерии», когда конец вены соединяется с боком артерии (рисунок 8В);
- соединение «бок вены в конец артерии», когда соединяется бок вены с концом артерии (рисунок 8Г).

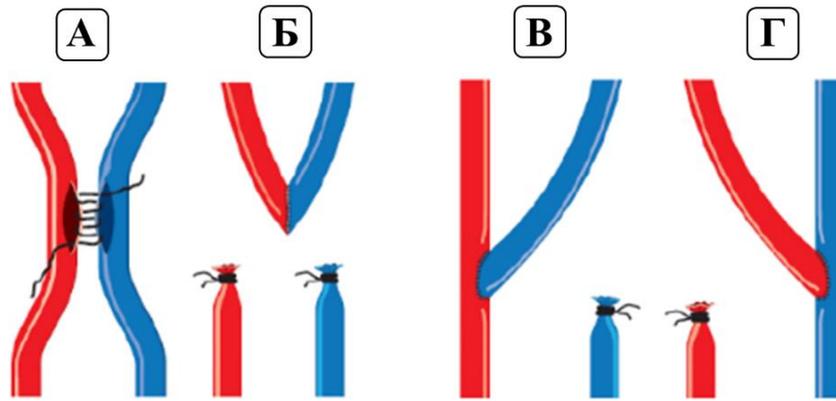


Рисунок 8 — Типы соединения сосудов в артериовенозной фистуле (конфигурации АВФ): А) «бок вены в бок артерии», Б) «конец вены в конец артерии», В) «конец вены в бок артерии», Г) «бок вены в конец артерии». Адаптировано из (Bode, Tordoir, 2013).

Основной конфигурацией АВФ считается соединение конца вены с боком артерии «конец в бок» (Lok et al., 2020). Угол в месте сшивки между артерией и веной, называемый анастомозным углом, задается хирургическим путем при создании АВФ. На практике углы менее 30° не используются, так как уменьшают вероятность созревания (артериализации) фистулы и приводят к развитию серьезных осложнений (Sadaghianloo et al., 2015). Возможности использования тупых (больше 90°) углов в настоящее время недостаточно изучены на практике. Однако возможности использования тупых углов вызывают теоретический интерес (Lee J. et al., 2016; Carroll et al., 2019). Гемодинамика в системах, содержащих фистулы, может характеризоваться далекими от физиологических условий течениями. В какой мере такого рода изменения в гемодинамике способны вызывать осложнения у пациентов с установленными АВФ является предметом пристального изучения (Scholz et al., 2019; Lok et al., 2020; Zhang et al., 2022).

1.8.2. Осложнения в артериовенозных фистулах, вызванные изменением кровотока

Конструирование АВФ с физиологической точки зрения представляет собой создание замкнутого сосудистого контура, обладающего низким сосудистым сопротивлением и состоящего из проксимальных (то есть расположенных ближе к сердцу от места сшивки сосудов фистулы) крупных артерий, фистульных сосудов и дистальных (расположенных дальше от сердца от места сшивки сосудов фистулы) крупных вен. Низкое значение сопротивления, связанное с исключением из сосудистой цепи резистивных сосудов, лежащих дистальнее анастомоза, приводит к резкому увеличению потока через фистульные сосуды. Так, средние дооперационные потоки в брахиальной артерии, радиальной артерии и в головной вене равны соответственно 50 мл/мин, 25 мл/мин и 5 мл/мин (Dixon, 2006). Диапазон потоков, характерный для созревшей⁵ АВФ на предплечье и плече, составляет 500-2000 мл/мин и 500-3000 мл/мин соответственно (Dixon, 2006; Hentschel, 2018). Таким образом, в конце периода созревания венозный кровоток увеличивается в 20-50 раз по сравнению с дооперационными значениями. При этом происходит расширение фистульной вены, она становится более жесткой в ответ на гемодинамические изменения, вызванные вновь созданным контуром с низким сопротивлением. Многократное увеличение потока через сосуд легко понять с точки зрения закона Хагена-Пуайзеля: незначительное увеличение диаметра трубки приводит к значительному увеличению потока через сосуд (Guyton, Hall, 2006; Caro et al., 2012).

Известно, что сосуды способны адаптироваться под изменения потока за счет изменения диаметра (Colley et al., 2020). Возможность изменения диаметра обусловлена наличием в медиальном слое сосудов гладкомышечных клеток, способных к сокращению и расслаблению. При этом ключевым элементом, воспринимающим

⁵ Под созреванием АВФ подразумевают процесс адаптации фистульных сосудов под измененные гемодинамические условия, вызванные созданием анастомоза. В течение первых трех-шести месяцев после создания фистулы (период созревания) вена адаптируется и ремоделируется из-за увеличения давления и пульсации кровотока.

ющим изменение потока через сосуд, является слой эндотелиальных клеток (эндотелий), выстилающих внутреннюю поверхность сосудов (Davies, 1989). Эндотелиальные клетки реагируют на изменения потока через восприятие ими напряжения сдвига, в ответ на которое они секретируют биологические сигнальные молекулы (оксид азота), запускающие процессы адаптации под измененные физиологические условия (Melkumyants et al., 1989; Мелькумянц, Балашов, 2005). В норме увеличение напряжения сдвига ведет к ориентации эндотелиальных клеток вдоль направления течения, снижению их проницаемости, а также к секреции ими противовоспалительных и антикоагулянтных субстанций (Roux et al., 2020; Souilhol et al., 2020). Помимо этого, увеличение напряжения сдвига вызывает расширение просвета сосуда, цель которого заключается в снижении уровня напряжения сдвига к предоперационному физиологическому уровню. С другой стороны, уменьшение напряжения сдвига ведет к активации эндотелиальных клеток, выбросу ими прокоагулянтных и провоспалительных субстратов, и приводит к сужению просвета сосуда. В случае, если повышение напряжения сдвига длится продолжительное время, оксид азота участвует в долговременной адаптации сосуда (Manukhina et al., 2002), заключающейся в клеточной и матриксной реорганизации, позволяющей сосуду перейти в новое устойчивое состояние с увеличенными внутренним диаметром и площадью поперечного сечения (Gantner et al., 2020).

У пациентов, которым установлена АВФ, часто наблюдается недостаточное расширение артерий и вен вследствие повреждения эндотелия, приводящее к недостаточному выбросу эндотелиальными клетками субстанций типа оксида азота и к отложению солей в медиальном слое сосудов, приводящему к увеличению их жесткости и снижению способности к растяжению (Demer, Tintut, 2008). Дисфункция эндотелия может модулировать ответ эндотелиальных клеток на изменения уровня напряжения сдвига (Mangrum, Okusa, 2007).

Создание АВФ вызывает не только локальные, но и системные изменения в гемодинамике: увеличение сердечного выброса и перераспределение кровотока по всей сосудистой системе. Клинические исследования показали, что периферические АВФ увеличивают сердечный выброс примерно на 10-25% (Faull et al.,

2018). Таким образом, у пациентов, проходящих гемодиализ, более высок риск сердечно-сосудистых осложнений.

Большая часть венозного кровотока АВФ поступает в центральные вены. Таким образом, ткани, исходно расположенные дистальнее фистулы, могут испытывать дефицит насыщения крови кислородом. Это явление принято называть синдромом обкрадывания (Mickley, 2008). Изменение гемодинамики после установки АВФ также может приводить к развитию аневризм (выпячиваний стенки сосуда), которые встречаются примерно у 17% пациентов (Shahri et al., 2022).

Основной причиной как первичной, так и вторичной недостаточности в АВФ являются клинически значимые стенозы. Анализ стенотических поражений в АВФ показал, что как в случае ранних, так и поздних стенозов агрессивная интимальная гиперплазия, ИГ⁶ (intimal hyperplasia), развивается в ответ на нарушение целостности сосудистой стенки (Newby, Zaltsman, 2000). Детектирование стеноза в АВФ проводится с помощью ангиографии или ультразвукового исследования. В случае, если стеноз перекрывает более 50% просвета вены по диаметру, его признают гемодинамически значимым и проводят реконструктивную операцию по восстановлению просвета (Lok et al., 2020).

Тромбоз сосудистого доступа для гемодиализа принято интерпретировать в терминах триады Вирхова (Quencer, Oklu, 2017). Повреждение эндотелия при диализном доступе обычно связывают с аномальным напряжением сдвига, неоинтимальной гиперплазией, уремическими токсинами, проколами диализной иглы. Возникновение застойных зон (замедление кровотока) в диализном доступе полагается происходящим из-за развития стенозов. Накопление же в крови токсинов вызывает нарушения функции тромбоцитов (Gameiro, Ibeas, 2020).

Помимо вышеизложенных обстоятельств, влияющих на развитие осложнений вследствие изменения потока в АВФ, вне рассмотрения остался вопрос о роли

⁶ С биологической точки зрения ИГ представляет собой скопление гладкомышечных клеток, макрофагов, фибробластов и миофибробластов в интима сосуда, вызывающее сужение просвета сосуда, в конечном счете приводя к тромбозу (Patel et al., 2010).

сдвиговой активации тромбообразования в интенсивных течениях фистулы. Высокие напряжения сдвига, возникающие в созданной сосудистой конструкции, в принципе могут приводить к запуску тромбообразования (Pushin et al., 2020; Pushin et al., 2021). В этой связи представляют интерес исследования, направленные на изучение особенностей течения крови в сформированных АВФ.

1.8.3. Исследование особенностей течения крови в АВФ

1.8.3.1. Экспериментальные подходы

Ранние попытки моделирования течения в упрощенных радиоцефалических АВФ *in vitro* были приняты в цикле работ (Sivanesan, How, Bakran, 1999; Sivanesan, How, Black, Bakran, 1999). Структуры течения были визуализированы с помощью планарного освещения микрочастиц, взвешенных в жидкости. Проводились исследования стационарного и пульсирующего потоков. Количественные измерения пристеночного напряжения сдвига и турбулентности были выполнены с помощью лазерной доплеровской анемометрии. Было обнаружено, что структуры течения в пульсирующем потоке аналогичны тем, которые наблюдались в стационарном потоке без существенных качественных изменений. Кроме того, с использованием дуплексного и цветного ультразвукового исследования были выявлены характерные участки образования стенозов (сужение просвета сосуда более 40%) у пациентов с АВФ.

Экспериментальные исследования потока внутри АВФ сопоставлялись с результатами исследований по вычислительной гидродинамике (Kharboutly et al., 2010; Botti et al., 2013; Browne et al., 2015). Для измерения скорости движения через АВФ использовался метод PIV (Particle Image Velocimetry) (Adrian, Westerweel, 2011). Суть метода состоит в том, что жидкость содержит достаточно малые ча-

стицы-индикаторы, которые увлекаются потоком крови. Движение этих частиц используется для расчета скорости и направления (поля скоростей) исследуемого потока. Типичное устройство PIV состоит из камеры, лазера с оптическим устройством для ограничения освещаемой физической области, синхронизатора, действующего как внешний триггер для управления камерой и лазером, частицами-индикаторами и исследуемой жидкостью. Рециркуляционное поле течения в области внутренней стенки вены исследовалось с помощью PIV измерений при задании пульсирующих условий на входе (Gunasekera et al., 2020).

Созданные АВФ периодически проверяются врачами с помощью доплерографии для оценки их функциональности (He et al., 2018). Средняя скорость кровотока, как и наличие/отсутствие стеноза, оцениваются качественно. Недостатки этой техники (переоценка стеноза артериального анастомоза или отсутствие реальной количественной оценки) компенсируются использованием альтернативных методов диагностики. В последнее время в качестве таких методов используются магнитно-резонансная ангиография и компьютерная томография, доказавшие свою клиническую применимость для оценки течений и проходимости АВФ (Yang et al., 2020; Suqin et al., 2020). Расчет распределения напряжения сдвига сейчас рутинным образом производится для крупных сосудов человека, чьи анатомические особенности восстанавливаются путем обработки изображений, полученных методами лучевой диагностики (Steinman, Taylor, 2005; Remuzzi, Bozzetto, 2017; Parshin et al., 2018). В настоящее время активно развивается другой метод определения напряжения сдвига в крупных сосудах человека, основанный на данных 4D Flow магнитно-резонансной томографии (Markl et al., 2012). 4D Flow MPT позволяет реконструировать распределение скорости/напряжения сдвига в рамках сердечного цикла во всей исследуемой области сосудистого русла с высоким пространственным и временным разрешением (Бокерия и др., 2016; Takehara et al., 2020).

Величина анастомозного угла, заданного хирургическим путем при создании АВФ, влияет на гидродинамику в АВФ. В работе (Lee J. et al., 2016) впервые величина анастомозного угла анализировалась в качестве фактора, влияющего на

уровень осложнений, связанных с нарушениями проходимости АВФ. Было проведено пятилетнее исследование, в котором участвовал 201 пациент с созданной радиоцефалической АВФ. Фистулы были поделены на две группы (у 72 пациентов анастомозный угол фистулы составлял менее 90° (острый), у 129 пациентов – более 90° (тупой)). Результаты показали, что постановка АВФ с тупым углом в проведенных экспериментах оказалась предпочтительной из-за меньшего уровня осложнений в течение двух лет наблюдений. Однако для дальнейшего подтверждения заключения о преимущественной постановке АВФ с тупыми анастомозными углами требуются дальнейшие многоцентровые исследования.

В некоторых работах исследуется влияние анастомозных конфигураций на особенности течения в АВФ и уровень осложнений. Так, в работе (Galic et al., 2008) приведены результаты двухлетнего исследования 260 пациентов с тремя типами анастомозных конфигураций АВФ: «конец в бок», «конец в конец» и «бок в бок». Проанализировано влияние рассмотренных применяемых сосудистых анастомозов в АВФ на частоту возникновения осложнений, таких как тромбоз, первичная и вторичная проходимость АВФ. Все рассмотренные параметры, а также их отношения указывают на преимущества артериовенозного анастомоза типа «конец в бок» в продлении функционального срока жизни АВФ и меньшей частоте осложнений по сравнению с другими типами.

Проведено клиническое исследование в четырехлетний период (Stanziale et al., 2011), заключающееся в сравнении анастомоза «конец в конец» с анастомозом «конец в бок» у 140 больных с радиоцефалической АВФ. Анализ учитывал первичную недостаточность, поздний тромбоз, стеноз, синдром обкрадывания и первичную проходимость у двух групп пациентов с разными анастомозными конфигурациями. Количество случаев с поздним тромбозом (10% против 4,1%) и развитием стеноза (21,4% против 2,7%) у пациентов с конфигурацией АВФ «конец в конец» было выше, чем с анастомозом «конец в бок», остальные осложнения сопровождались в равной мере. По опыту авторов конфигурация «конец в бок» обеспечивает в целом лучшие результаты, чем «конец в конец», как в отношении осложнений, так и в отношении первичной выживаемости АВФ.

В мета-анализе (Bashar et al., 2018) проведено сравнение двух конфигураций АВФ: «конец в бок» и «бок в бок». В него было включено семь исследований с участием 463 пациентов в группе «конец в бок» и 523 пациентов в группе «бок в бок». Разница между двумя методами была незначительной в отношении показателей проходимости в течение двух лет, однако синдром обкрадывания был в большей степени связан с конфигурацией «бок в бок». Согласно проведенному мета-анализу, «конец в бок» останется предпочтительной конфигурацией АВФ, поскольку она менее требовательна к созданию с технической точки зрения.

Согласно рекомендациям Европейского общества сосудистой хирургии (Schmidli et al., 2018) по выбору сосудистого доступа для гемодиализа анастомоз АВФ «конец в бок» считается предпочтительнее «бок в бок» конфигурации, так как его использование позволяет легче соединять вену и артерию и избежать риска дистальной венозной гипертензии без влияния на проходимость. В некоторых ситуациях предпочтительнее создавать анастомоз «конец в конец» для предотвращения синдрома обкрадывания.

В работе (Weigang et al., 2021) проведен мета-анализ по сравнению клинических результатов использования анастомоза «конец в бок» и «бок в бок» с перевязкой дистальной вены (лигированием) – так называемой функциональной конфигурацией «конец в бок» в радиоцефалической АВФ. По мнению авторов, использование функциональной конфигурации может позволить достичь тех же результатов, как и в классической анастомозной конфигурации «конец в бок». В мета-анализ были включены семь исследований с участием 841 пациента. Результаты показали, что функциональный анастомоз имел следующие преимущества над классическим: простота выполнения операции, высокая успешность хирургического вмешательства, малое количество осложнений, высокая проходимость в течение 3 месяцев и в долгосрочном периоде. Однако он не имел очевидных преимуществ на ранних стадиях в отношении времени созревания АВФ и показателя проходимости. Авторы полагают, что для дальнейшего подтверждения вывода о преимущественном

использовании функционального анастомоза необходимы более крупные многоцентровые рандомизированные исследования, сравнивающие анастомозные конфигурации АВФ.

Литературные данные свидетельствуют о том, что в настоящее время рутинным образом проводятся экспериментальные исследования различных гемодинамических параметров (скорости и её направления, напряжения сдвига) в АВФ и их влияние на уровень проходимости и тромботических осложнений. В клинической практике в большинстве случаев используют острые анастомозные углы, превышающие 30°. Однако в последнее время стали развиваться технологии создания тупых анастомозных углов. По данным некоторых из многоцентровых исследований их использование приводит к меньшим осложнениям. Прояснение этого вопроса требует дальнейшего систематического исследования. Традиционно основным типом сосудистой конфигурации АВФ является анастомоз «конец в бок», однако в литературе ведется дискуссия о преимуществах использования и других типов соединения артерии и вены пациента. Использование компьютерных методов (*in silico*), развиваемых в рамках проекта Virtual Physiological Human Institute (Hose et al., 2019; Corral-Acero et al., 2020), позволяет проанализировать целый спектр сосудистых конфигураций на предмет выявления наиболее функциональных среди них.

1.8.3.2. Вычислительные подходы

Вычислительная гидродинамика (ВГД) дает в руки исследователей ценный инструментарий для определения характеристик течений путем расчетов полей скоростей, давлений и сдвиговых напряжений с использованием численных методов (Anderson, Wendt, 1995). За последние 50 лет приложения вычислительной гидродинамики расширились от проблем изучения потоков вокруг аэродинамических профилей и автомобилей до сосудов пациентов и медицинских устройств, контактирующих с кровью (Rodriguez, 2019; Totorean et al., 2022; Stefanini et al., 2023).

Вычислительные исследования применительно к АВФ чаще всего использовались для оценки гемодинамических особенностей кровотока. Из-за неоднородности сосудов пациента и трудностей с получением персонализированных моделей сосудистого доступа большинство вычислительных экспериментов проводились для идеализированных АВФ (Ene-Iordache, Remuzzi, 2017). В связи с постоянным развитием методов медицинской визуализации стал возможен переход на персонализированные модели АВФ пациентов (Bozzetto et al., 2017; Carroll et al., 2019; McCullough, Coveney, 2021). Клиническое использование компьютерного моделирования может помочь корректировать стратегию создания АВФ, уменьшающую развитие осложнений в долгосрочной перспективе. Такой индивидуализированный подход к лечению позволяет улучшить клинические перспективы.

В вычислительных экспериментах внимание направлено на исследование параметров АВФ, таких как анастомозный угол и тип соединения между артерией и веной (анастомозная конфигурация), которые обуславливают гемодинамику в АВФ и влияют на развитие последующих осложнений. В модельных АВФ влияние величины острых анастомозных углов в упрощенных АВФ на распределение ключевых гемодинамических величин изучалось в целом ряде работ (Van Canneyt et al., 2010; Ene-Iordache et al., 2013; Konner et al. 2013; De Andrade Silva et al., 2015). С помощью методов вычислительной гидродинамики были рассчитаны распределения скорости и давления для АВФ с различными анастомозными углами (от 27° до 90°). Исследовались топологические особенности линий тока при изменении интенсивности кровотока. В вышеуказанных работах выяснилось, что при анастомозных углах, больших 58° , поступающий в АВФ артериальный поток был недостаточным для проведения гемодиализа. Наблюдалась реверсия дистального артериального потока и развитие последующего синдрома обкрадывания. Для углов, меньших 45° , появляются чаще всего большие вихри в АВФ. А при углах в 90° наблюдались меньшие по размеру вихри. Кроме того, при углах 90° появляются зоны с низким пристеночным напряжением сдвига, что может приводить к интимальной гиперплазии и образованию стеноза.

В работе (Ene-Iordache et al., 2013) проведено исследование влияния анастомозного угла в радиоцефалических АВФ с конфигурацией «конец в бок» на режимы течения крови. Среди четырех рассмотренных анастомозных углов (30° , 45° , 60° , 90°) меньший угол (30°), по мнению авторов, считался предпочтительным, так как при нем сводилось к минимуму неоинтимальная гиперплазия. Выводы выполнены на основании расчетов распределения скоростей крови, относительного времени пребывания крови на поверхности стенки (RRT) АВФ, индекса колебательного сдвига (OSI), усредненного по времени напряжения сдвига на стенке сосуда (TAWSS) (Himburg et al., 2004). Указанные параметры являются общепринятыми гемодинамическими параметрами, используемыми для оценки прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний в условиях пульсирующих потоков (Peiffer et al., 2013). По мнению исследователей, низкий TAWSS, высокий RRT и высокая OSI могут быть связаны с развитием ИГ и формированием стеноза. Данные параметры были также использованы для оценки влияния величины анастомозного угла на развитие возможных осложнений в АВП. В недавней работе (Pahlavanian, Ganji, 2023) показано, что уменьшение анастомозного угла (с 45° до 15°) в АВП эффективно уменьшает области высоких пристеночных напряжений сдвига, провоцирующих риски ИГ.

На ряду с этим появились отдельные работы, в которых проводилось исследование не только острых анастомозных углов (от 30° до 90°), но и тупых (Lee J. et al., 2016). С помощью методов вычислительной гидродинамики было вычислено распределение напряжений сдвига в исследованных АВФ. Показано, что анастомозный угол 135° приводит к меньшим напряжениям сдвига, чем при острых углах. Это позволяет судить об уменьшении уровня развивающихся осложнений (стеноз анастомоза, проходимость АВФ). Особенностью работы является моделирование течения крови в АВФ, учитывающее эластичность стенок сосудов. Было показано, что максимальное растяжение сосудов на стадии систолы не превышало 5.5%. Чаще всего в вычислительных экспериментах ограничиваются рассмотрением АВФ с недеформируемыми стенками, полагая, что в «созревших фистулах» эластичность стенок меняется незначительно в течение сердечного цикла (Lee,

Steinman, 2007; McGah et al., 2014). В свете полученных результатов это допущение представляется корректным.

В пользу целесообразности использования тупых анастомозных углов свидетельствует также работа (Carroll et al., 2019). Моделирование кровотока в модифицированной конфигурации АВФ «конец в бок» при тупом анастомозном угле (135°) показывает значительное снижение типичных эффектов турбулизации потока, наблюдаемых при использовании АВФ «конец в бок» с острым углом (45°). Анализ этих двух конфигураций позволяет предположить, что искривление вен может в принципе приводить к успешному созреванию АВФ с благоприятной проходимостью.

В недавней статье (Yang et al., 2020) проведена оценка гемодинамических характеристик в персонализированных АВФ, реконструированных по данным ангиографии. Исследование является первым исследованием по вычислительной гидродинамике, в котором используются ангиографические изображения, содержащие сведения о структуре сосудов у конкретных пациентов, в том числе сведения о точном местоположении стенотического поражения АВФ. Расчеты выполнены для 27 пациентов, которым были установлены радиоцефалические АВФ для гемодиализа. Анализ ВГД реальных изображений сосудов пациентов показал, что при анастомозных углах больше $46,5^\circ$ могут иметь место качественные нарушения кровотока. Авторы считают, что указанный угол следует использовать во время операций по созданию анастомозов. Полученные результаты свидетельствуют в пользу важности выбора угла анастомоза, специфического для конкретного пациента.

Использование ВГД-моделирования артериовенозных фистул для конкретных пациентов показало большой клинический потенциал. Вместе с тем выяснилось, что использование таких режимов визуализации, как МРТ и КТ, для получения трехмерной структуры сосудов сопряжено с высокими затратами (Murphy et al., 2017). В этой связи группа Tracie J. Barbera разработала более дешевую ультразвуковую процедуру восстановления геометрии АВФ и профилей кровотока для проведения последующих вычислительных экспериментов (Carroll et al., 2020; Ng

et al., 2022). Описанная методология была применена для моделирования течения крови в АВФ пациентов.

В настоящее время известно несколько работ, в которых проводилось попарное сравнение гемодинамики различных анастомозных конфигураций АВФ. Так, в работе (Hull et al., 2012) проведено сравнение анастомозных конфигураций АВФ «конец в бок» и «бок в бок» с лигированным⁷ концом дистальной вены с использованием методов вычислительной гидродинамики. Были оценены перепады давления через анастомоз, объемные скорости потока, вектор скорости и пристеночные напряжения сдвига. Основное различие между анастомозами «бок в бок» с лигированным концом и «конец в бок» заключается в профилях пристеночных напряжений сдвига (WSS). WSS в моделях «бок в бок» с лигированным концом были ниже по интенсивности и более однородны, чем в конфигурации «конец в бок», особенно с анастомозным углом 90° . Оба анастомоза «бок в бок» с лигированным концом и «конец в бок» (90°) обеспечивают требуемый для целей гемодиализа венозный отток (проходимость). В работе отмечается, что АВФ «конец в бок» (45°) характеризуются меньшим обкрадыванием потока, но потенциально более высокой гиперплазией интимы.

В работе (Ene-Iordache, Remuzzi, 2012) проведено сравнение гемодинамических характеристик в трехмерных моделях радиоцефалических АВФ с типами анастомоза «конец в бок» и «конец в конец». Кровь моделировалась как неньютоновская жидкость, использовались реалистичные пульсирующие граничные условия для описания особенностей течения, развивающихся в АВФ. Зоны низкого и колеблющегося пристеночного напряжения сдвига располагались в местах, прилегающих к областям, где имело место уменьшение просвета сосуда.

Вычислительные подходы к моделированию течений в АВФ в основном направлены на исследование влияния анастомозного угла, конфигураций АВФ и персонализированных особенностей сосудистого русла на гемодинамику в АВФ.

⁷ наложена нить на сосуд для остановки кровотока в нём

Однако до настоящего времени исследование рисков развития тромбообразования в АВФ пациентов систематически не проводилось.

Заключение к главе I

В данной главе анализируются современные представления о механизмах гидродинамической активации тромбоцитов. Подчеркивается роль макромолекул фактора фон Виллебранда, опосредуемых чувствительность тромбоцитов к действию повышенных напряжений сдвига в интенсивном кровотоке. Обсуждаются стационарные и нестационарные воздействия со стороны кровотока. Отмечается, что вопрос о влиянии нестационарных сдвиговых воздействий на гидродинамическую активацию тромбоцитов ранее не рассматривался. Важной задачей является исследование критических условий гидродинамической активации тромбоцитов, основанных на представлениях о роли кумулятивного напряжения сдвига. Делается вывод о перспективности использования теоретических результатов для оценки гидродинамической активации тромбоцитов в сосудах со сложной геометрией.

Во второй части главы описывается использование артериовенозных фистул для проведения процедур гемодиализа. В АВФ формируются зоны с высокими напряжениями сдвига, в которых может происходить гидродинамическая активация тромбоцитов, ведущая к последующему образованию тромбов. Проведенный анализ литературных данных показал, что вопросы, связанные с гидродинамической активацией тромбоцитов в артериовенозных фистулах для гемодиализа, до настоящего времени систематически не изучались. Делается вывод о необходимости разработки математической модели гидродинамической активации тромбоцитов в нестационарных течениях крови в сосудах со сложной геометрией (в частности, в артериовенозных фистулах).

В этой связи настоящая работа направлена на развитие модели для анализа гидродинамической активации тромбоцитов в сосудах со сложной геометрией, в

основе которой находится биофизическая модель динамики разворачивания фактора фон Виллебранда на поверхности тромбоцита в нестационарных течениях крови. Проведение вычислительных экспериментов (так называемый *in silico* подход) с учетом персонализированных геометрий сосудов представляется очень перспективным подходом для создания системы по оценке рисков запуска тромбообразования в дополнение к существующим, не учитывающим интенсивность развиваемых потоков.

Разработанные модели позволят анализировать влияние геометрических характеристик сосудов (в частности, для АВФ: угла сшивки сосудов, типа соединения сосудов, специфики строения сосудов пациента), особенностей кровотока (величины и профиля кровотока), а также количества мономеров в факторе фон Виллебранда на уровень гидродинамической активации тромбоцитов. Открываются возможности практического применения получаемых результатов в связи с активным развитием методов медицинской визуализации.

Глава 2. Модель разворачивания фактора фон Виллебранда на поверхности тромбоцитов под действием нестационарных сдвиговых напряжений в интенсивном кровотоке

2.1. Построение модели

В условиях физиологической нормы уровень гидродинамической активации тромбоцитов представляется незначительным (Kroll et al., 1996; Rana et al., 2019). В крупных сосудах с патологиями или в устройствах для поддержания кровообращения могут формироваться области повышенных напряжений сдвига. Попадание тромбоцитов с закрепленными VWF в эти области, даже на короткое время, способно приводить к их активации.

В соответствии с поставленными задачами, была исследована динамика разворачивания VWF, прикрепленного к тромбоциту, под действием повышенных нестационарных напряжений сдвига, а также определены условия запуска гидродинамической активации тромбоцитов вследствие разворачивания VWF в интенсивных течениях крови. Полагалось, что в случае размотки молекулы VWF на полную длину она должна оставаться в полностью развернутом состоянии при дальнейшем увеличении или уменьшении напряжения сдвига, приводя в итоге к запуску процессов гидродинамической активации тромбоцитов.

Известно, что гидродинамические условия в кровотоке регулируют динамику разворачивания VWF на поверхности тромбоцитов в сдвиговых течениях. Рассмотрим подробнее физику данного процесса. В кровотоке на молекулу VWF, присоединенную одной субъединицей к поверхности тромбоцита, действует две силы (рисунок 9): сила разворачивания F_{un} , вызванная действием напряжения сдвига со стороны потока, стремящегося развернуть молекулу из глобулярного в

полностью развернутое состояние, и сила сворачивания F_f , стремящаяся вернуть VWF в глобулярное состояние (по сути, сила поверхностного натяжения).

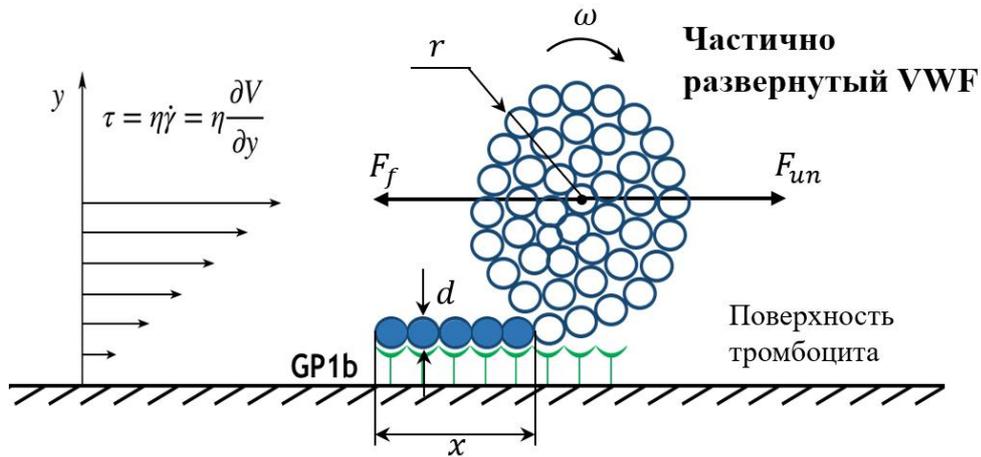


Рисунок 9 — Частично развернутая молекула VWF в нестационарном сдвиговом потоке. r — радиус глобулярной части VWF, x — длина развернутой части VWF на поверхности тромбоцита, d — характерный размер мономера VWF, F_{un} — сила, которая разворачивает VWF под действием напряжения сдвига τ , F_f — сила сворачивания, стремящаяся вернуть VWF в глобулярное состояние, η — вязкость крови, ω — скорость вращения глобулярной части молекулы, $\partial V/\partial y$ — градиент скорости V , перпендикулярный направлению кровотока.

При низких напряжениях сдвига в кровотоке мультимеры VWF имеют компактную глобулярную конформацию, при этом каждый из них связан с тромбоцитом лишь за счет прикрепления одного мономера. В таких ситуациях активация тромбоцитов не должна запускаться. При увеличении напряжения сдвига выше критической величины молекулы VWF способны разворачиваться, за счёт этого увеличивается количество сайтов связывания доменов A1 VWF с рецепторами GPIb на поверхности тромбоцита. Несложно понять, что должны существовать такие напряжения сдвига, при которых макромолекулы VWF в принципе способны разворачиваться на полную длину. В таких случаях все N имеющихся в макромолекуле VWF субъединиц будут связаны с рецепторами тромбоцита, причем необратимым образом. Будет ли в такого рода ситуациях иметь место активация тромбоцитов или нет зависит от длительности действия повышенных напряжений сдвига на молекулы VWF, присоединенные к тромбоцитам.

В качестве интегральной характеристики, учитывающей не только величину, но и длительность сдвиговых напряжений на тромбоцит с прикрепленным к нему VWF в условиях нестационарного потока, принято считать кумулятивное напряжение сдвига (CSS). Эта величина определяется как интеграл от напряжения сдвига вдоль траектории тромбоцитов через зону повышенного напряжения сдвига. Известно, что условием запуска гидродинамической активации тромбоцитов при прохождении определенной области кровотока является превышение кумулятивным напряжением сдвига критического значения (CSS_{cr}). Встает вопрос, как зависит CSS_{cr} от количества мономеров N в VWF.

Для описания динамики разворачивания VWF было использовано уравнение моментов (2.1.1):

$$\frac{d}{dt}(J_r \omega) = (F_{un} - F_f) \cdot r \quad (2.1.1)$$

где J_r обозначает момент инерции глобулярной части молекулы VWF, ω отображает скорость вращения глобулярной части молекулы. Выражения для сил разворачивания F_{un} и сворачивания F_f задаются формулами:

$$F_{un} = k\pi r^2 \tau \quad (2.1.2)$$

$$F_f = \sigma \pi d \left(1 - \frac{d}{2r}\right) \quad (2.1.3)$$

где $\tau = \tau(t)$ обозначает значение действующего на VWF напряжения сдвига, меняющееся во времени, k представляет собой безразмерный коэффициент пропорциональности, σ соответствует коэффициенту эффективного «поверхностного натяжения», d обозначает характерный размер мономерной субъединицы VWF, r — радиус глобулярной части VWF.

Предполагается, что во время разворачивания VWF его объем сохраняется. То есть объем полностью развернутого VWF (длиной L с количеством мономеров N) равен сумме объемов «хвоста» молекулы (длиной x) и глобулярной части (с радиусом r). Таким образом, получается следующая зависимость между длиной «хвоста» и радиусом глобулы VWF:

$$L \frac{\pi d^2}{4} = x \frac{\pi d^2}{4} + \frac{4}{3} \pi r^3 \quad (2.1.4)$$

Поделив обе части уравнения (2.1.4) на характерный объем одной субъединицы VWF, получим связь между количеством мономеров в «хвосте» и в глобуле VWF:

$$\frac{L}{d} = \frac{x}{d} + \frac{16 r^3}{3 d^3} \quad (2.1.5)$$

где $N \equiv L/d$ – количество мономеров в VWF, $N_x \equiv x/d$ и $N_r \equiv 16r^3/3d^3$ – количество мономеров в «хвосте» и глобуле VWF соответственно. Несложно найти величину максимального радиуса глобулы VWF (в случае отсутствия «хвоста»), подставив в уравнение (2.1.5) $x = 0$: $R = (d/2) \sqrt[3]{3N/2}$.

Выражения для J_r и ω находятся следующим образом:

$$J_r = \frac{7}{5} (m_0 n_r) r^2 \quad (2.1.6)$$

$$\omega = \frac{1}{r} x'_t \quad (2.1.7)$$

где m_0 – масса мономерной субъединицы VWF. Принимая во внимание выражение для N_r , получим выражения для момента инерции глобулярной части VWF и угловой скорости:

$$J_r = \frac{112 r^5}{15 d^3} m_0 \quad (2.1.8)$$

$$\omega = -\frac{16r}{d^2} r'_t \quad (2.1.9)$$

Подставив выражения для приложенных сил (уравнения (2.1.2) и (2.1.3)), момента инерции (уравнение (2.1.8)) и угловой скорости (уравнение (2.1.9)) в уравнение движения (2.1.1), удалось получить уравнение, описывающее динамику разворачивания VWF по поверхности тромбоцита:

$$\frac{4m_0}{15\sigma\pi} \left[\left(\frac{2r}{d} \right)^7 \right]''_{tt} = -\frac{k\tau d}{4\sigma} \left(\frac{2r}{d} \right)^3 + \left(\frac{2r}{d} \right) - 1 \quad (2.1.10)$$

Последнее уравнение позволяет ввести обобщенную координату $q = \left(\frac{2r}{a}\right)^7$, безразмерное время $\tilde{t} = t\sqrt{15\sigma\pi/4m_0}$ и напряжение сдвига $\tilde{\tau} = k\tau d/4\sigma$. Соответственно, данное уравнение принимает следующий безразмерный вид:

$$q''_{\tilde{t}\tilde{t}} = -\tilde{\tau}q^{\frac{3}{7}} + q^{\frac{1}{7}} - 1 \quad (2.1.11)$$

Обобщенная координата q варьируется от $q = q_n = (3N/2)^{\frac{7}{3}}$ (VWF находится в полностью глобулярной форме, $r = R$) до $q = 0$ (VWF полностью развернут, $r = 0$).

2.2. Анализ динамики разворачивания фактора фон Виллебранда под действием напряжения сдвига в нестационарном кровотоке

Примечательно, что уравнение (2.1.11) описывает движение материальной точки с обобщенной координатой q в потенциальном поле:

$$\tilde{U}_{\tilde{\tau}}(q) = \frac{7}{10}\tilde{\tau}q^{\frac{10}{7}} - \frac{7}{8}q^{\frac{8}{7}} + q \quad (2.2.1)$$

Профили, соответствующие потенциальной энергии, построенные в соответствии с уравнением (2.2.1), при различных величинах напряжениях сдвига показаны на рисунке 10. Кривые потенциальной энергии для трех наборов значений $\tilde{\tau}$ имеют разное количество экстремумов. При $\tilde{\tau} < \tilde{\tau}_{cr1}$ (зеленая область) кривые потенциальной энергии имеют два локальных минимума: при $q = 0$ (полностью развернутый VWF) и при $q = q_n$ (глобулярный VWF). При $\tilde{\tau} = \tilde{\tau}_{cr1}$ координата $q = q_c$ будет равна $q = q_n$, потенциальная энергия соответствует $\tilde{U}_{\tilde{\tau}_{cr1}}(q)$.

При $\tilde{\tau}_{cr1} < \tilde{\tau} < \tilde{\tau}_c$ (желтая область) кривые потенциальной энергии имеют локальные минимумы при $q = 0$ (полностью развернутый VWF) и при $q = q_c$ (частично развернутый VWF), $q_s < q_c < q_n$. При $\tilde{\tau} > \tilde{\tau}_c$ (оранжевая область) кривые потенциальной энергии имеют один минимум при $q = 0$ (полностью развернутый

VWF). При $\tilde{\tau} < \tilde{\tau}_c$ все кривые потенциальной энергии имеют локальный максимум при $q = q_s$.

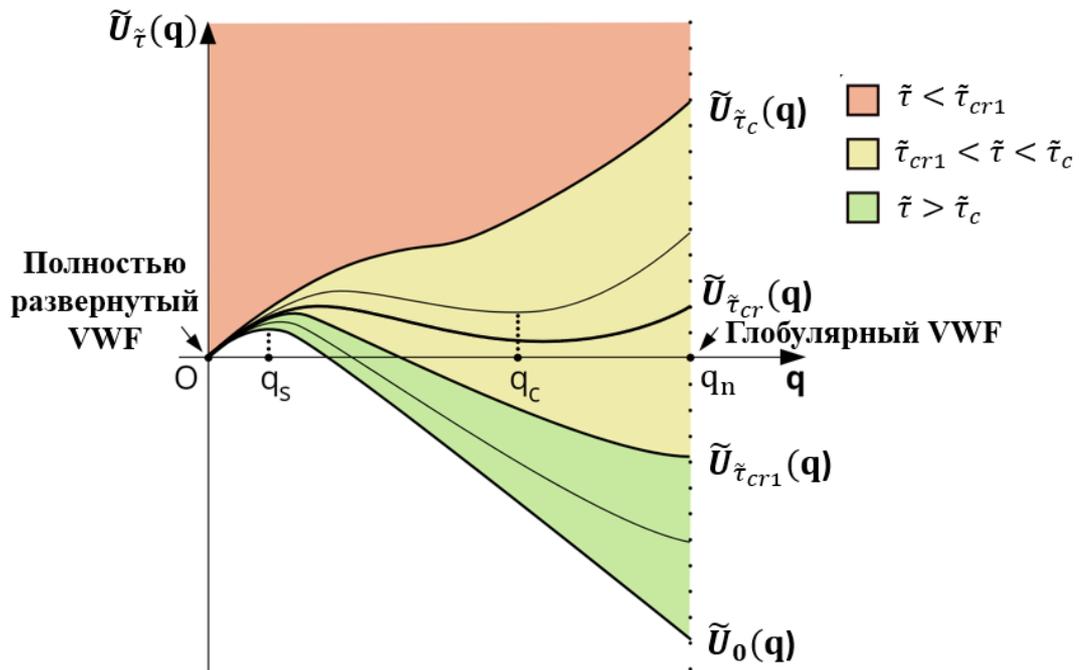


Рисунок 10 — Профили потенциальной энергии ($\tilde{U}_{\tilde{\tau}}(q)$) при различных значениях напряжения сдвига $\tilde{\tau}$. Жирные линии соответствуют кривым потенциальной энергии для $\tilde{\tau} = 0$, $\tilde{\tau} = \tilde{\tau}_{cr1}$, $\tilde{\tau} = \tilde{\tau}_{cr}$, $\tilde{\tau} = \tilde{\tau}_c$ и обозначены как $\tilde{U}_0(q)$, $\tilde{U}_{\tilde{\tau}_{cr1}}(q)$, $\tilde{U}_{\tilde{\tau}_{cr}}(q)$ и $\tilde{U}_{\tilde{\tau}_c}(q)$ соответственно. Точки $q = q_s$ и $q = q_c$ соответствуют максимуму и минимуму потенциальной энергии $\tilde{U}_{\tilde{\tau}}(q)$. Потенциальные кривые при $\tilde{\tau} < \tilde{\tau}_{cr1}$, $\tilde{\tau}_{cr1} < \tilde{\tau} < \tilde{\tau}_c$, $\tilde{\tau} > \tilde{\tau}_c$ лежат в областях, обозначенных зеленым, желтым и оранжевым цветами соответственно.

Минимумы потенциальной энергии соответствуют устойчивым состояниям системы, в которых она остается, если ее предоставить самой себе. Локальный максимум потенциальной энергии определяет высоту барьера, который необходимо преодолеть системе для перехода из одного локального устойчивого состояния $q = q_n$ (глобулярный VWF) в другое $q = 0$ (полностью развернутый VWF).

На рисунке 11 приведены фазовые портреты системы при изменении величины действующего напряжения сдвига. В начальный момент времени система находится в точке $(q_n; 0)$, соответствующей VWF в глобулярном состоянии с нулевым импульсом. Существует $\tilde{\tau}_{cr1}$ – критическая величина $\tilde{\tau}$, выше которой начина-

ется разворачивание VWF. Если $\tilde{\tau} < \tilde{\tau}_{cr1}$ (соответствует зеленой области на рисунке 10), то VWF всегда находится в глобулярном состоянии (даже за бесконечно длительное время не происходит разворачивания VWF).

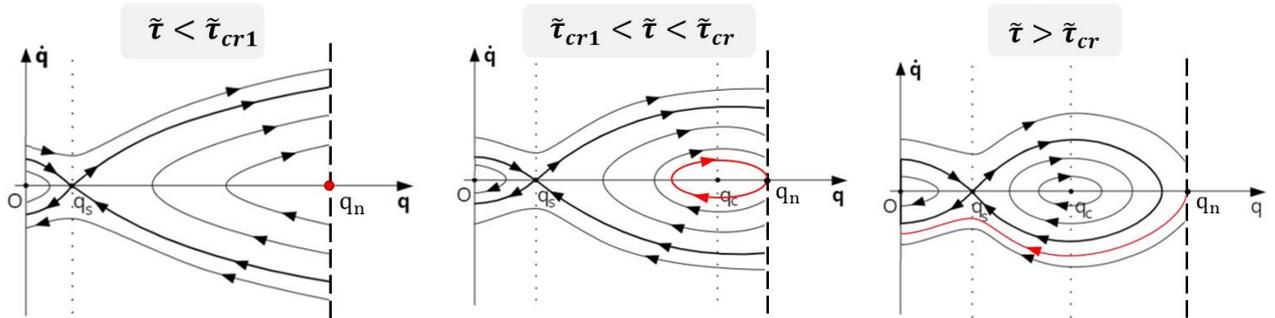


Рисунок 11 — Фазовые портреты системы при изменении напряжения сдвига τ . τ_{cr1} — критическая величина τ , выше которой начинается разворачивание VWF, τ_{cr} — критическая величина τ , выше которой начинается разворачивание VWF на полную длину. Начальные условия: $q = q_n$, $\dot{q} = 0$ (VWF в глобулярной форме).

Кроме того, существует $\tilde{\tau}_{cr}$ — критическая величина $\tilde{\tau}$, выше которой начинается разворачивание VWF на полную длину ($\tilde{\tau}_{cr} < \tilde{\tau}_c$). Если $\tilde{\tau}_{cr1} < \tilde{\tau} < \tilde{\tau}_{cr}$ (соответствует желтой области на рисунке 10), то VWF может разворачиваться частично по поверхности тромбоцита ($q = q_c$), а при $\tilde{\tau} > \tilde{\tau}_{cr}$ становится возможным разворачивание VWF на полную длину (достижение границы $q = 0$, соответствующей полностью развернутому VWF).

Заметим, что при $\tilde{\tau} = \tilde{\tau}_{cr}$ величина потенциального барьера сравнивается с величиной потенциальной энергии в начальном состоянии системы: $\tilde{U}_{\tilde{\tau}_{cr}}(q_s) = \tilde{U}_{\tilde{\tau}_{cr}}(q_n)$. $\tilde{\tau}_{cr}$ — критическое значение напряжения сдвига, необходимое для полного разворачивания VWF.

Критическое значение τ_{cr} в размерных единицах было рассчитано согласно следующему выражению:

$$\tau_{cr} = \eta \cdot \dot{\gamma}_{cr} \cdot \tilde{\tau}_{cr} \quad (2.2.2)$$

где значение $\dot{\gamma}_{cr}$ полагалось равным $6.75 \cdot 10^4 \text{ c}^{-1}$ (Приложение к работе (Zlobina, Guria, 2016)), вязкость $\eta = 3.16 \text{ сП}$. Численное решение уравнения

$\tilde{U}_{\tau_{cr}}(q_s) = \tilde{U}_{\tau_{cr}}(q_n)$ позволяет получить зависимость τ_{cr} от количества мономеров в VWF (N) (рисунок 12). Степенная зависимость выглядит следующим образом:

$$\tau_{cr} \sim N^{-2/3} \quad (2.2.3)$$

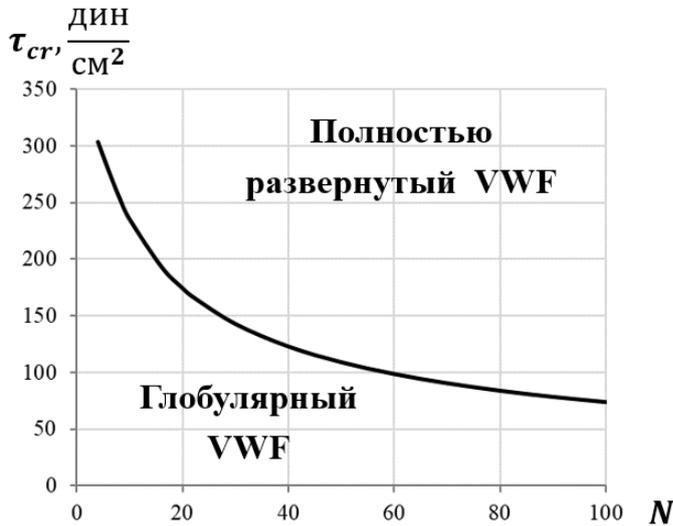


Рисунок 12 — Зависимость критического значения напряжения сдвига (τ_{cr}) от количества мономеров N в VWF.

График иллюстрирует тот факт, что для разворачивания на полную длину больших мультимеров VWF требуются меньшие по величине напряжения сдвига.

В нестационарных течениях крови необходимо учитывать не только величину приложенного к VWF напряжения сдвига, но и его длительность. По существующим представлениям в качестве интегральной характеристики, учитывающей не только величину, но и длительность сдвиговых напряжений на тромбоцит с прикрепленным к нему VWF в условиях нестационарного потока, принято считать кумулятивное напряжение сдвига (CSS). Эта величина определяется как интеграл от напряжения сдвига вдоль траектории тромбоцитов с прикрепленными VWF через зону повышенного напряжения сдвига:

$$CSS = \int_{t_{in}}^{t_{out}} \tau(t) dt \quad (2.2.4)$$

где $(t_{out} - t_{in})$ — длительность действия повышенного напряжения сдвига.

Наиболее простым примером действия нестационарного напряжения сдвига на VWF является прямоугольный импульс напряжения сдвига амплитудой τ_m и

длительностью $\Delta t = t_{out} - t_{in}$ (рисунок 13). В этом случае CSS равно произведению амплитуды и длительности импульса напряжения сдвига: $CSS = \tau_m \cdot \Delta t$.

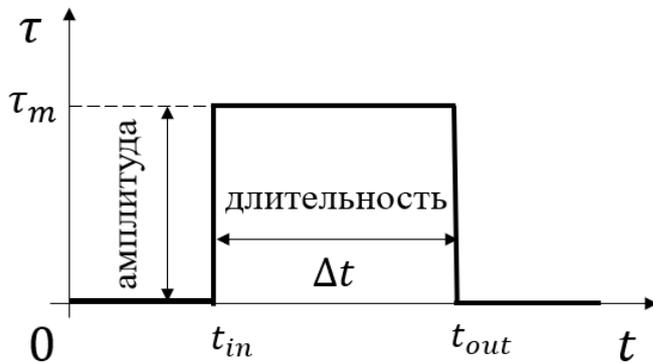


Рисунок 13. Действие прямоугольного импульса напряжения сдвига. τ_m — амплитуда (величина) напряжения сдвига τ , $\Delta t = t_{out} - t_{in}$ — длительность действия напряжения сдвига.

На рисунке 14 показано поведение системы (VWF) под действием нестационарного напряжения $\tilde{\tau} > \tilde{\tau}_{cr}$ одинаковой амплитуды $\tilde{\tau}_m$, но различной длительности ($\Delta\tilde{t}_1 < \Delta\tilde{t}_2$). Фазовый портрет системы в случае отсутствия действия напряжения сдвига выделен черным цветом. Под действием прямоугольного импульса напряжения сдвига длительностью $\Delta\tilde{t}_1$ фазовая траектория, начинающаяся из точки $(q_n; 0)$ (зеленая точка на рисунке 14), не достигает сепаратрисы и в момент прекращения действия $\tilde{\tau}$ возвращается обратно на правую границу $q = q_n$ (VWF остается в глобулярной форме). При большей величине длительности действия $\tilde{\tau}$ ($\Delta\tilde{t}_2$) фазовая траектория пересекает сепаратрису и в момент отсутствия действия прямоугольного импульса достигает левой границы $q = 0$ (VWF разворачивается на полную длину). В ситуации, показанной слева на рисунке 14, величины действующего кумулятивного напряжения сдвига недостаточно для разворачивания VWF на полную длину ($CSS_1 < CSS_{cr}$), в то время как справа на рисунке — происходит полное разворачивание VWF ($CSS_2 > CSS_{cr}$). CSS_{cr} — критическое значение кумулятивного напряжения сдвига, выше которого происходит полное разворачивание VWF.

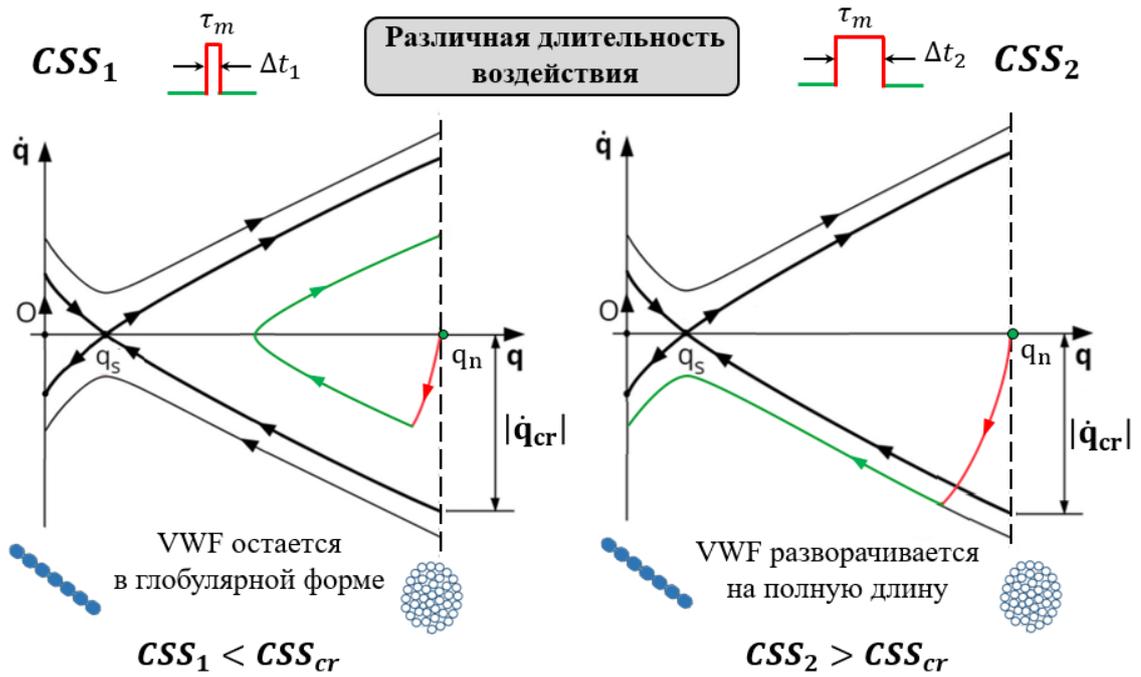


Рисунок 14 — Разворачивание VWF под действием нестационарного сдвигового напряжения $\tau > \tau_{cr}$ различной длительности ($\Delta t_1 < \Delta t_2$). Начальные условия: $q = q_n$, $\dot{q} = 0$ (VWF в глобулярной форме). $|\dot{q}_{cr}|$ – модуль критического импульса напряжения сдвига. CSS_{cr} – критическая величина кумулятивного напряжения сдвига. $CSS_1 = \tau_m \cdot \Delta t_1$,

$$CSS_2 = \tau_m \cdot \Delta t_2 \quad (CSS_1 < CSS_2).$$

Глядя на фазовый портрет системы, становится ясно, что для разворачивания VWF на полную длину изображающая точка, представляющая состояние системы, должна в определенный момент оказаться ниже сепаратрисы. При увеличении амплитуды напряжения сдвига точка пересечения сепаратрисы будет приближаться к правой границе ($q = q_n$). В предельном случае, соответствующему действию напряжения сдвига высокой амплитуды, изображающая точка системы будет перемещаться практически вертикально вниз из состояния $q = q_n$, $\dot{q} = 0$. В указанном случае величина q будет практически постоянной и равной q_n . Использование описанного приближения позволяет аналитически получить условие разворачивания VWF на полную длину при действии нестационарного напряжения сдвига.

2.3. Условия разворачивания фактора фон Виллебранда на полную длину в зависимости от числа мономеров

Под действием повышенного нестационарного напряжения сдвига ($\tilde{\tau} > \tilde{\tau}_{cr}$) длительностью ($\tilde{t}_{out} - \tilde{t}_{in}$) VWF приобретает импульс ($\dot{q}(\tilde{t}_{out}) - \dot{q}(\tilde{t}_{in})$). Таким образом, условие полного разворачивания VWF имеет вид (рисунок 14):

$$|\dot{q}(\tilde{t}_{out}) - \dot{q}(\tilde{t}_{in})| > |\dot{q}_{cr}| \quad (2.3.1)$$

В момент времени \tilde{t}_{in} VWF находится в глобулярном состоянии, что соответствует $\dot{q}(\tilde{t}_{in}) = 0$ и $q(\tilde{t}_{in}) = q_n$.

Для нахождения $|\dot{q}_{cr}|$ использовался закон сохранения энергии, выполняемый при движении вдоль любой фазовой траектории, при $\tilde{\tau} = 0$:

$$\tilde{U}_0(q_n) + \frac{\dot{q}_{cr}^2}{2} = \tilde{U}_0(q_s) \quad (2.3.2)$$

Таким образом, легко получить выражение для $|\dot{q}_{cr}|$:

$$|\dot{q}_{cr}| = \sqrt{2(\tilde{U}_0(q_s) - \tilde{U}_0(q_n))} \quad (2.3.3)$$

Для нахождения $|\dot{q}(\tilde{t}_{out})|$ использовалась безразмерная форма уравнения разворачивания VWF по поверхности тромбоцита (уравнение (2.1.11)). Путем его интегрирования удалось получить выражение для приобретенного импульса:

$$\dot{q}(\tilde{t}_{out}) - \dot{q}(\tilde{t}_{in}) = \int_{\tilde{t}_{in}}^{\tilde{t}_{out}} (\ddot{q}) d\tilde{t} = \int_{\tilde{t}_{in}}^{\tilde{t}_{out}} (-\tilde{\tau}(\tilde{t})q^{\frac{3}{7}} + q^{\frac{1}{7}} - 1) d\tilde{t} \quad (2.3.4)$$

Выражение для $|\dot{q}(\tilde{t}_{out})|$ выглядит следующим образом:

$$|\dot{q}(\tilde{t}_{out})| = \int_{\tilde{t}_{in}}^{\tilde{t}_{out}} \tilde{\tau}(\tilde{t})q^{\frac{3}{7}} d\tilde{t} - \int_{\tilde{t}_{in}}^{\tilde{t}_{out}} (q^{\frac{1}{7}} - 1) d\tilde{t} \quad (2.3.5)$$

Подставив найденные выражения в (2.3.1), условие разворачивания VWF на полную длину выглядит следующим образом:

$$\int_{\tilde{t}_{in}}^{\tilde{t}_{out}} \tilde{\tau}(\tilde{t}) q^{\frac{3}{7}} d\tilde{t} > \sqrt{2(\tilde{U}_0(q_s) - \tilde{U}_0(q_n))} + \int_{\tilde{t}_{in}}^{\tilde{t}_{out}} (q^{\frac{1}{7}} - 1) d\tilde{t} \quad (2.3.6)$$

Учитывалось, что при $\tilde{\tau} = 0$ $q > q_s = 1$ и $\int_{\tilde{t}_{in}}^{\tilde{t}_{out}} (q^{\frac{1}{7}} - 1) d\tilde{t} > 0$:

$$\int_{\tilde{t}_{in}}^{\tilde{t}_{out}} \tilde{\tau}(\tilde{t}) q^{\frac{3}{7}} d\tilde{t} > \sqrt{2(\tilde{U}_0(q_s) - \tilde{U}_0(q_n))} \quad (2.3.7)$$

Принимая во внимание, что в рассмотренной модели $q > q_n$:

$$q_n^{\frac{3}{7}} \int_{\tilde{t}_{in}}^{\tilde{t}_{out}} \tilde{\tau}(\tilde{t}) d\tilde{t} > \int_{\tilde{t}_{in}}^{\tilde{t}_{out}} \tilde{\tau}(\tilde{t}) q^{\frac{3}{7}} d\tilde{t} \quad (2.3.8)$$

Получено следующее выражение:

$$\tilde{C}\tilde{S}\tilde{S} = \int_{\tilde{t}_{in}}^{\tilde{t}_{out}} \tilde{\tau}(\tilde{t}) d\tilde{t} > \frac{1}{q_n^{\frac{3}{7}}} \sqrt{2(\tilde{U}_0(q_s) - \tilde{U}_0(q_n))} \equiv \tilde{C}\tilde{S}\tilde{S}_{cr} \quad (2.3.9)$$

где $\tilde{C}\tilde{S}\tilde{S}_{cr}$ – безразмерное критическое значение кумулятивного напряжения сдвига.

Принимая во внимание, что при $\tilde{\tau} = 0$: $q_s = 1, q_n = \left(\frac{3N}{2}\right)^{\frac{7}{3}}$, $\tilde{U}_0(q) = -\frac{7}{8}q^{\frac{8}{7}} + q$, удалось получить выражение для $\tilde{C}\tilde{S}\tilde{S}_{cr}$ в зависимости от количества мономеров в VWF (N):

$$\tilde{C}\tilde{S}\tilde{S}_{cr} = \left(\frac{3}{2}N\right)^{\frac{1}{3}} \sqrt{\frac{7}{4} + \frac{1}{4}\left(\frac{3}{2}N\right)^{-\frac{8}{3}} - 2\left(\frac{3}{2}N\right)^{-\frac{1}{3}}} \quad (2.3.10)$$

В результате проведенного теоретического анализа была получена зависимость критического значения кумулятивного напряжения сдвига $\tilde{C}\tilde{S}\tilde{S}_{cr}$ от количества мономеров в VWF (N), то есть найдена ключевая величина в условии запуска гидродинамической активации тромбоцитов в интенсивных течениях крови:

$$\tilde{C}\tilde{S}\tilde{S}_{cr} \sim N^{\frac{1}{3}} \quad (2.3.11)$$

Причем при вычислении кумулятивного напряжения сдвига должны учитываться только те напряжения сдвига, которые приводят к полному разворачиванию VWF с количеством мономеров N :

$$\tilde{\tau} > \tilde{\tau}_{cr}(N) \quad (2.3.12)$$

$$\tilde{\tau}_{cr} \sim N^{-\frac{2}{3}} \quad (2.3.13)$$

Критическое значение кумулятивного напряжения сдвига CSS_{cr} в размерных единицах измерения вычислялось согласно выражению:

$$CSS_{cr} = \alpha \cdot \widetilde{CSS}_{cr} \quad (2.3.14)$$

где α – размерный множитель, \widetilde{CSS}_{cr} обозначает безразмерное критическое значение кумулятивного напряжения сдвига. Согласно *in vitro* экспериментам, критическое значение кумулятивного напряжения сдвига составляет от 12 до 32 дин · с/см² ($\eta = 3.16$ сП) (Ramstack et al., 1979; Bluestein et al., 1997; Holme et al., 1997; Rahman et al., 2018). Значение CSS_{cr} лежит в указанном диапазоне при α равном 3.9 дин · с/см².

Переход к размерным единицам позволил построить зависимость CSS_{cr} от N (рисунок 15). Указанная зависимость будет использоваться в следующей главе при построении математической модели для оценки гидродинамической активации тромбоцитов в сосудах со сложной геометрией.

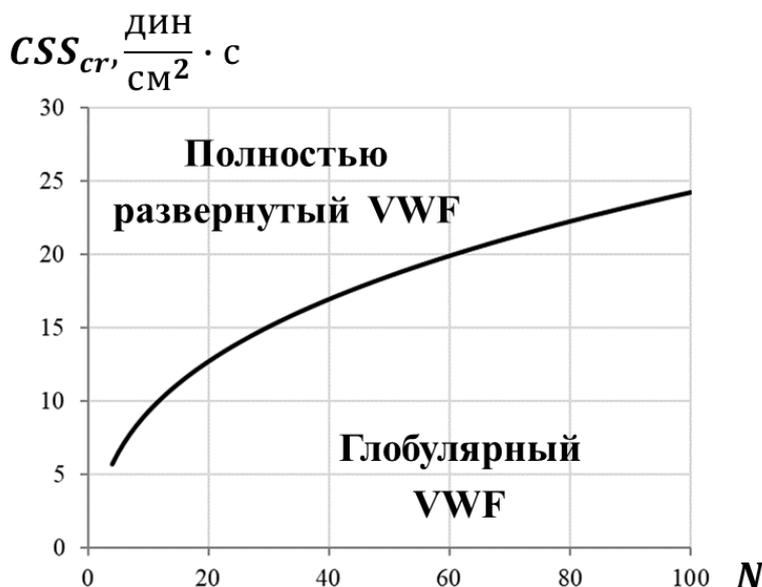


Рисунок 15 — Зависимость критического значения кумулятивного напряжения сдвига (CSS_{cr}) от количества мономеров в VWF (N).

Заключение к главе II

Предложенная в данной главе математическая модель позволяет анализировать динамику разворачивания фактора фон Виллебранда на поверхности тромбоцита под действием нестационарных сдвиговых напряжений в интенсивном кровотоке. Удалось найти, как зависят критические значения напряжения сдвига и кумулятивного напряжения сдвига от количества мономеров в VWF, превышение которых приводит к разворачиванию макромолекул на полную длину. Найденные условия полного разворачивания VWF по поверхности тромбоцита могут быть использованы для оценки уровня гидродинамической активации тромбоцитов в сосудах со сложной геометрией с интенсивной гемодинамикой.

Глава 3. Модель для оценки гидродинамической активации тромбоцитов в сосудах со сложной геометрией

3.1. Построение модели

Расчет уровня гидродинамической активации тромбоцитов в сосудах со сложной геометрией выполнялся в несколько последовательных шагов. На первом шаге решались нестационарные уравнения Навье-Стокса (Versteeg, Malalasekera, 2007) для определения скорости $\vec{V}(x, y, z, t)$ и давления $p(x, y, z, t)$ в каждой ячейке сосуда. На стенках сосуда полагалось выполненным условие непроницаемости и отсутствия проскальзывания (Batchelor, 2000).

Кровь полагалась несжимаемой ньютоновской жидкостью. Величина динамической вязкости крови рассчитывалась на основании ее зависимости от гематокрита (Guyton, Hall, 2006). В качестве граничных условий по скорости на входе в сосуд задавался профиль скорости Пуазейля. Средние скорости, входящие в выражения для профилей, полагались функциями времени заданного вида (Ene Iordache, Remuzzi, 2012). Мгновенная средняя скорость рассчитывалась на основе объемной скорости кровотока. Направление потока крови зависело от особенностей строения сосудов. Величина радиуса сосудов полагалась неизменной. На выходе из сосуда задавалось условие равенства нулю градиента скорости, а величина статического давления полагалась фиксированной. Влияние растяжимости стенок на распределение рассчитываемых переменных полагалось несущественным (Decorato et al., 2014; McGah et al., 2014).

Далее по найденному полю скорости вычислялись скорость сдвига ($\dot{\gamma}$) и напряжение сдвига ($\tau = \eta \cdot \dot{\gamma}$) (Tesch, 2013), где η – динамическая вязкость крови.

На следующем шаге рассчитывалось поле кумулятивных напряжений сдвига (CSS), действующих на тромбоциты с прикрепленными VWF в рассматри-

ваемой сложной геометрии сосуда. Найденное поле сдвиговых напряжений τ использовалось для вычисления распределения CSS в сосуде согласно уравнению (Salikhova et al., 2023):

$$\frac{\partial CSS}{\partial t} + \left(V_x \frac{\partial}{\partial x} + V_y \frac{\partial}{\partial y} + V_z \frac{\partial}{\partial z} \right) CSS = \tau \cdot \theta(\tau - \tau_{cr}(N)) \quad (3.1.1)$$

где t – время, V_i – компоненты скорости, $\theta(\tau - \tau_{cr})$ – функция Хевисайда. В соответствии с формулой (3.1.1) при расчете кумулятивного напряжения сдвига учитывались только те напряжения сдвига, значения которых превышали критическое значение τ_{cr} (формула (2.2.3)). При решении уравнения (3.1.1) на входном сечении сосуда ставилось условие равенства CSS нулю. На выходном сечении задавалось условие равенства нулю градиента CSS . На стенках полагалось выполненным условие непроницаемости.

Полученное распределение CSS в сосуде использовалось для расчета концентрации активированных тромбоцитов (P_a) (Salikhova et al., 2023):

$$\frac{\partial P_a}{\partial t} + \left(V_x \frac{\partial}{\partial x} + V_y \frac{\partial}{\partial y} + V_z \frac{\partial}{\partial z} \right) P_a = k \cdot P \cdot \theta(CSS - CSS_{cr}(N)) \quad (3.1.2)$$

где P – концентрация неактивированных тромбоцитов с закрепленными на их поверхности мультимерами VWF в глобулярном состоянии, P_0 – начальная концентрация тромбоцитов, $P_0 = P + P_a$, k – константа скорости, $P_0 = 2 \cdot 10^5 \text{ мкл}^{-1}$. В соответствии с формулой (3.1.2) при расчете концентрации активированных тромбоцитов учитывались только те кумулятивные напряжения сдвига, значения которых превышали критическое значение CSS_{cr} (формула (2.3.10)). При решении уравнения (3.1.2) на входном сечении сосуда ставилось условие $P_a = 0$. На выходном сечении сосуда задавалось условие равенства нулю градиента концентрации активированных тромбоцитов. Расчеты проводились в предположении, что значение k достаточно велико, чтобы обеспечить переход всех тромбоцитов в активированное состояние при закритическом кумулятивном сдвиговом напряжении. На стенках полагалось выполненным условие непроницаемости.

На последнем шаге проводился расчет величины, характеризующей уровень гидродинамической активации тромбоцитов в сосуде, PAL (Platelet Activation Level) (Pushin et al., 2021):

$$PAL = \left(\frac{1}{\Delta t} \int_{t_0}^{t_0 + \Delta t} \frac{J_a}{J_\Sigma} dt \right) \cdot 100\% \quad (3.1.3)$$

где t_0 – время начала сердечного цикла, Δt – длительность сердечного сокращения, J_a – конвективный поток активированных тромбоцитов через сечение сосуда на выходе, а J_Σ – общий конвективный поток тромбоцитов через сечение сосуда на выходе. По смыслу PAL – это доля активированных тромбоцитов, усредненная за сердечный цикл, на выходе из сосуда.

Таким образом, открылась возможность оценки гидродинамической активации тромбоцитов в случае действия нестационарных сдвиговых напряжений, возникающих в различных сосудах со сложной геометрией (в частности, в артериовенозных фистулах).

В рамках физиологической нормы число мономерных субъединиц (N) в мультимерах VWF лежит в диапазоне от 2 до 80 (Horiuchi et al., 2018). VWF с количеством мономеров, меньшим чем 10, практически не оказывают воздействия на тромбоциты (Stockschlaeder, 2014). В свою очередь, величина $N = 100$ соответствует ультрабольшим VWF, которые удается детектировать в крови только при ряде патологий (Horiuchi et al., 2018). В данной работе расчеты, как правило, проводились при значениях N из диапазона от 10 до 100 мономеров, кроме отдельно оговариваемых случаев. Распределение VWF по длинам при расчетах полагалось монодисперсным.

Значения параметров модели, использованные в расчетах, приведены в таблице 1.

Таблица 1 — Значения параметров модели.

| Параметр | Значение | Размерность |
|------------------|----------------|----------------------------|
| η | 3.16 | сП |
| ρ | 1.056 | г · см ⁻³ |
| $\tau_{\#}(4)$ | 304 | дин · см ⁻² |
| $\tau_{\#}(10)$ | 235 | |
| $\tau_{\#}(20)$ | 175 | |
| $\tau_{\#}(40)$ | 123 | |
| $\tau_{\#}(60)$ | 99 | |
| $\tau_{\#}(80)$ | 84 | |
| $\tau_{\#}(100)$ | 74 | |
| α | 3.9 | дин · с · см ⁻² |
| P_0 | $2 \cdot 10^5$ | мкл ⁻¹ |

Расчеты по вычислительной гидродинамике проводились в открытом программном продукте OpenFOAM (Jasak, 2009). Уравнения Навье-Стокса для поиска полей скорости и давления численно решались с помощью метода конечных объемов, используя технику расщепления по физическим процессам (Patankar, 1980; Лобанов и др., 1997). Для дискретизации конвективного члена в данных уравнениях применялась схема MINMOD, относящаяся к классу схем с уменьшением полной вариации (Roe, 1986). Для дискретизации конвективных членов в уравнениях (3.1.1) и (3.1.2) использовалась схема с разностями против потока (Федоренко, 1994). Дискретизация временного члена во всех дифференциальных уравнениях в частных производных проводилась по схеме Кранка-Николсона (Crank, Nicolson, 1996). В расчетах использовался адаптивный временной шаг (Moukalled et al., 2016), величина которого рассчитывалась из условия $C < 1$, где C — число Куранта. Уравнения Навье-Стокса решались с помощью алгоритма PISO (Issa, 1986). Для определения поля давления использовался метод сопряженных градиентов с предобуславливанием по методу неполного разложения Холецкого, а для

расчета остальных полей применялся стабилизированный метод бисопряженных градиентов с предобуславливанием по методу неполного LU-разложения (Saad, 2003). Визуализация результатов расчетов выполнялась в открытой программе ParaView (Hansen, Johnson, 2005).

3.2. Зависимость уровня активации тромбоцитов от скорости кровотока для сосуда со сложной геометрией

Для оценки влияния скорости кровотока через сосуд со сложной геометрией (артериовенозная фистула) на гидродинамическую активацию тромбоцитов выполнялась серия расчетов, в ходе которой варьировалась средняя за сердечный цикл величина скорости кровотока (Q) через сосуд (Salikhova et al., 2023). Расчеты проводились при значениях N из диапазона от 10 до 100 мономеров. На рисунке 16 приведены результаты расчетов для количества мономеров в VWF $N = 10$ и $N = 100$. $\tau_{cr}^{10} = 235 \frac{\text{дин}}{\text{см}^2}$ и $\tau_{cr}^{100} = 74 \frac{\text{дин}}{\text{см}^2}$ – критические величины напряжения сдвига, а $CSS_{cr}^{10} = 9,3 \frac{\text{дин}}{\text{см}^2} \cdot \text{с}$ и $CSS_{cr}^{100} = 24,3 \frac{\text{дин}}{\text{см}^2} \cdot \text{с}$ – критические величины кумулятивного напряжения сдвига для $N = 10$ и $N = 100$ соответственно, использованные в вычислительных экспериментах. Найдены критические скорости кровотока через сосуд (Q_{cr}^{10} и Q_{cr}^{100}), ниже которых гидродинамическая активация тромбоцитов не запускается для количества мономеров в VWF $N = 10$ и $N = 100$: $Q_{cr}^{100} = 397$ мл/мин, $Q_{cr}^{10} = 736$ мл/мин. Оказалось, что для больших мультимеров критическая скорость кровотока ниже, чем для маленьких. Это иллюстрирует тот факт, что тромбоциты с крупными мультимерами VWF будут при прочих равных условиях активироваться легче. Из рисунка 16 также следует, что чем больше размер мультимера VWF, тем выше уровень гидродинамической активации тромбоцитов при одинаковой скорости кровотока. Следовательно, более крупные мультимеры VWF могут представлять более высокий риск гидродинамической активации

тромбоцитов в исследованном диапазоне скоростей кровотока для рассмотренного сосуда со сложной геометрией.

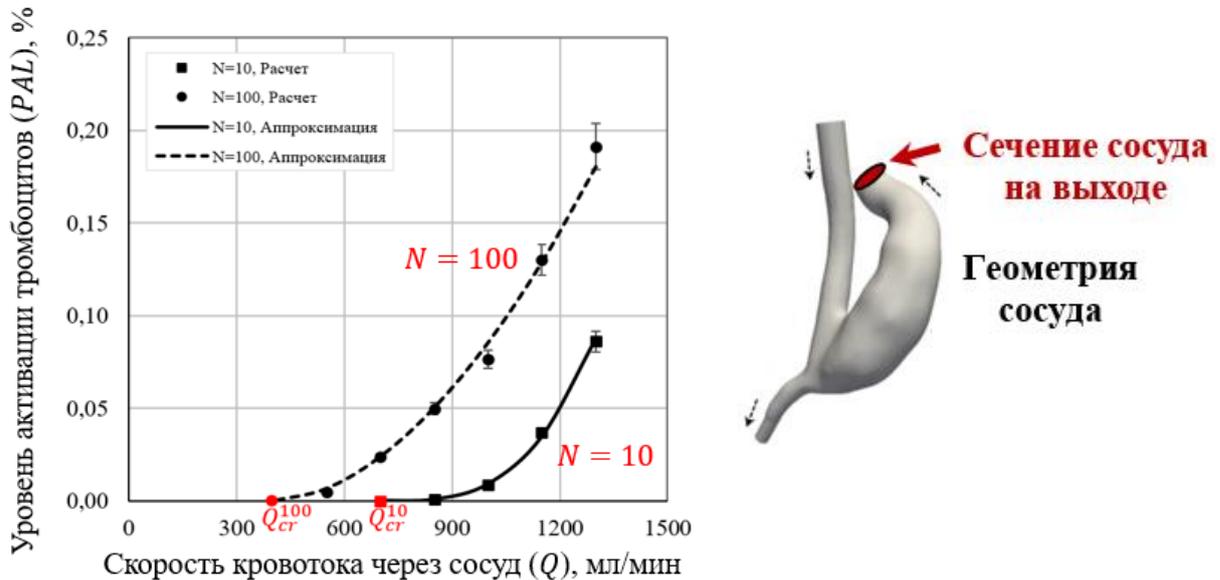


Рисунок 16 — Зависимость уровня активации тромбоцитов (PAL) от скорости кровотока (Q) для сосуда со сложной геометрией. Расчетные точки получены при количестве мономеров в VWF (N), равных 10 и 100. Кривые, аппроксимирующие результаты вычислительных экспериментов при $N = 10$ и $N = 100$, показаны сплошной и пунктирной линиями соответственно. Символами Q_{cr}^{10} и Q_{cr}^{100} обозначены критические значения скорости кровотока через сосуд, ниже которых гидродинамическая активация тромбоцитов не наблюдается, для количества мономеров в VWF 10 и 100 соответственно.

Результаты расчетов для промежуточных значений количества мономеров в VWF (20, 40, 60, 80) приведены на рисунке 17. Найдены критические скорости кровотока для промежуточных величин N .

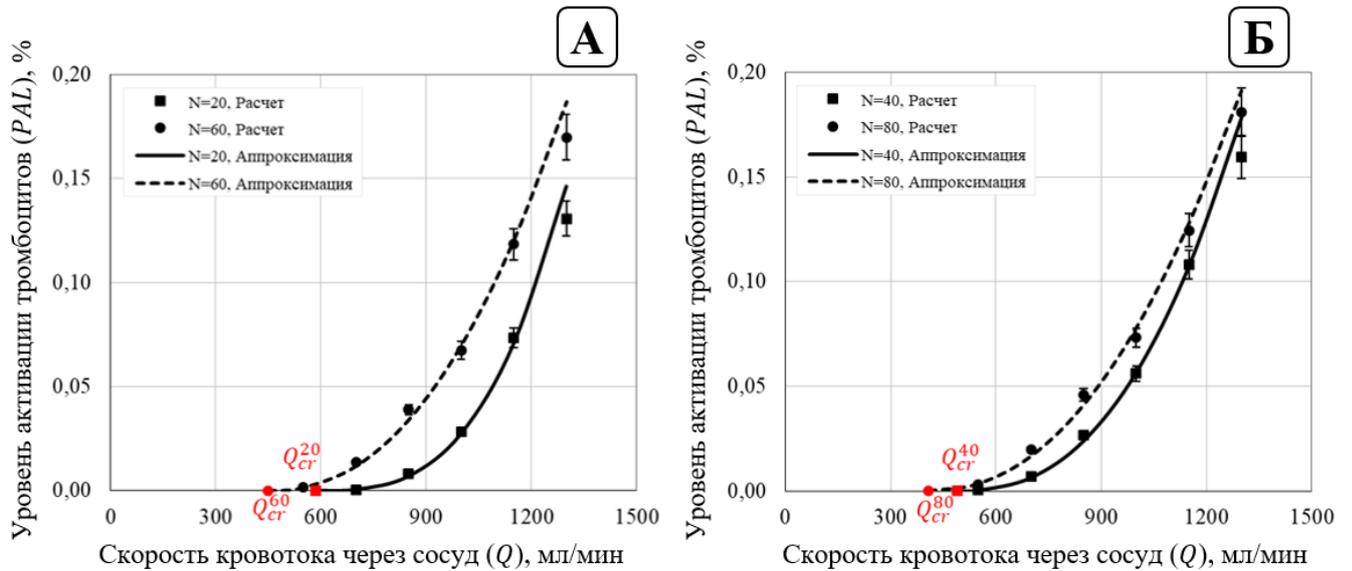


Рисунок 17 — Зависимость уровня активации тромбоцитов (PAL) от скорости кровотока (Q) для сосуда со сложной геометрией при изменении количества мономеров в VWF (N). Результаты в были получены при N , равных 20, 60 (А) и 40, 80 (Б). Кривые, аппроксимирующие результаты вычислительных экспериментов при различных N , показаны сплошными и пунктирными линиями.

Уровень активации тромбоцитов монотонно увеличивался с увеличением скорости кровотока в рассмотренном сосуде со сложной геометрией (рисунок 16 и рисунок 17). Зависимости уровня активации тромбоцитов от скорости кровотока для различных N были аппроксимированы уравнением следующего вида:

$$PAL = \alpha(Q - Q_{cr})^\beta \quad (3.2.1)$$

где α , Q_{cr} и β — параметры аппроксимации. Установленные критические скорости кровотока Q_{cr} и значения параметров представлены в таблице 2. В вычислительных экспериментах критические скорости кровотока были получены методом деления пополам. Оказалось, что чем меньше размер мультимера, тем выше критическая скорость кровотока, выше которой запускается гидродинамическая активация тромбоцитов в рассмотренном сосуде со сложной геометрией.

Таблица 2 — Значения параметров аппроксимационных кривых (уравнение (3.2.1)) и критических скоростей кровотока.

| N | Q_{cr} , мл/мин | α | β |
|-----|-------------------|------------------------|---------|
| 10 | 736 | $5.253 \cdot 10^{-10}$ | 2.989 |
| 20 | 584 | $2.277 \cdot 10^{-10}$ | 3.085 |
| 40 | 489 | $1.070 \cdot 10^{-8}$ | 2.483 |
| 60 | 448 | $4.449 \cdot 10^{-8}$ | 2.260 |
| 80 | 407 | $6.506 \cdot 10^{-8}$ | 2.192 |
| 100 | 397 | $6.166 \cdot 10^{-7}$ | 1.849 |

3.3. Определение области гидродинамической активации тромбоцитов в зависимости от скорости кровотока и количества мономеров в факторе фон Виллебранда для сосуда со сложной геометрией

В ходе проведения вычислительных экспериментов удалось определить области гидродинамической активации тромбоцитов в зависимости от критической скорости кровотока и количества мономеров VWF для сосуда со сложной геометрией (рисунок 18). Для построения зависимости использовались полученные в расчетах критические скорости кровотока для различных мультимеров VWF (таблица 2). Анализ зависимости критической скорости потока Q_{cr} от количества мономеров в VWF позволил выделить две области параметров. Первая область соответствует значениям параметров, при которых гидродинамическая активация тромбоцитов отсутствует (область I). Вторая область – это область значений параметров, при которых должна иметь место гидродинамическая активация тромбоцитов (область II).

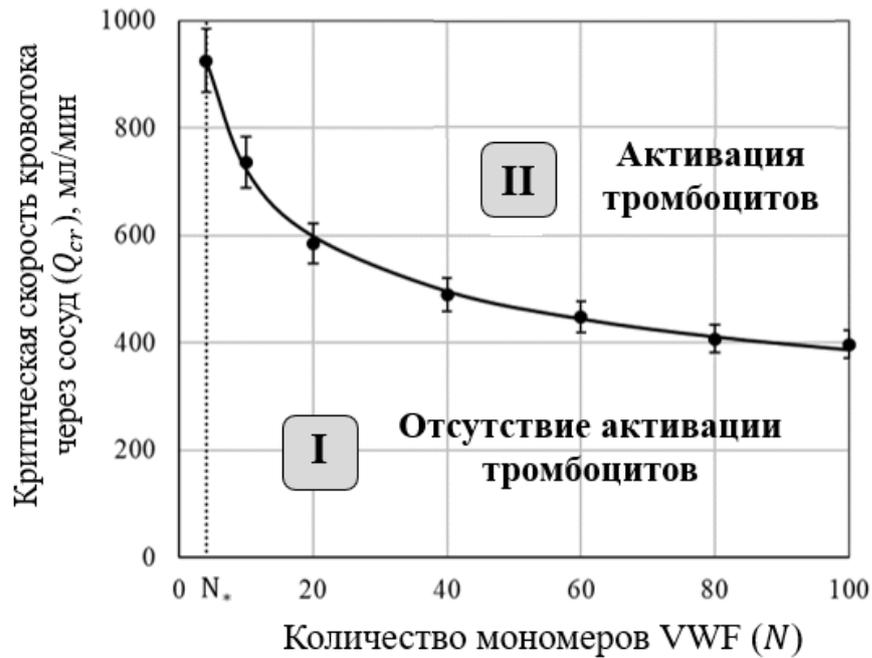


Рисунок 18 — Зависимость критической скорости кровотока от количества мономеров в VWF.

Область I соответствует значениям параметров, при которых гидродинамическая активация тромбоцитов наблюдаться не должна, область II – при которых может произойти активация тромбоцитов. Величина N_* ($N_* = 4$) – минимальное количество мономеров в VWF, при котором применим подход.

Критическая скорость кровотока монотонно уменьшалась с увеличением количества мономеров в VWF. Это иллюстрирует тот факт, что при больших размерах мультимера VWF для запуска гидродинамической активации тромбоцитов необходима более низкая скорость кровотока через сосуд. Для конкретной сложной геометрии сосуда удалось получить зависимость критической скорости кровотока Q_{cr} от количества мономеров в VWF N :

$$Q_{cr} = Q_0 \cdot N^\gamma \quad (3.3.1)$$

где Q_0 , γ – постоянные. Найденные значения параметров составили $Q_0 = 1341$ мл/мин, $\gamma = -0.27$. Таким образом, $Q_{cr} \sim N^\gamma$, где γ определяется геометрией сосуда.

Заключение к главе III

Описанная в данной главе модель позволяет оценивать гидродинамическую активацию тромбоцитов в сосудах со сложной геометрией с интенсивной гемодинамикой. Установлено, что гидродинамическая активация тромбоцитов не должна иметь место, если величина скорости кровотока через сосуд ниже определенного критического значения. Определена зависимость критической скорости кровотока от количества мономеров в VWF. Установлено, что уровень гидродинамической активации существенно зависит как от биомеханических (геометрии сосуда, скорости кровотока), так и от биохимических (количества мономеров в VWF) факторов.

Глава 4. Этапы оценки гидродинамической активации тромбоцитов в сосудах со сложной геометрией

4.1. Основные этапы оценки гидродинамической активации тромбоцитов в сосудах со сложной геометрией

Исследование гидродинамической активации тромбоцитов в сосудах со сложной геометрией проводилось в несколько последовательных шагов (рисунок 19) (Salikhova et al., 2023). На первом этапе (рисунок 19А) человек проходил радиологическое исследование сосудов – магнитно-резонансную ангиографию (МРА) без контрастного усиления сосудов (Taylor, Figueroa, 2009). Результатом являлась серия изображений, содержащих информацию об анатомическом строении сосудов на различной глубине залегания (набор срезов).

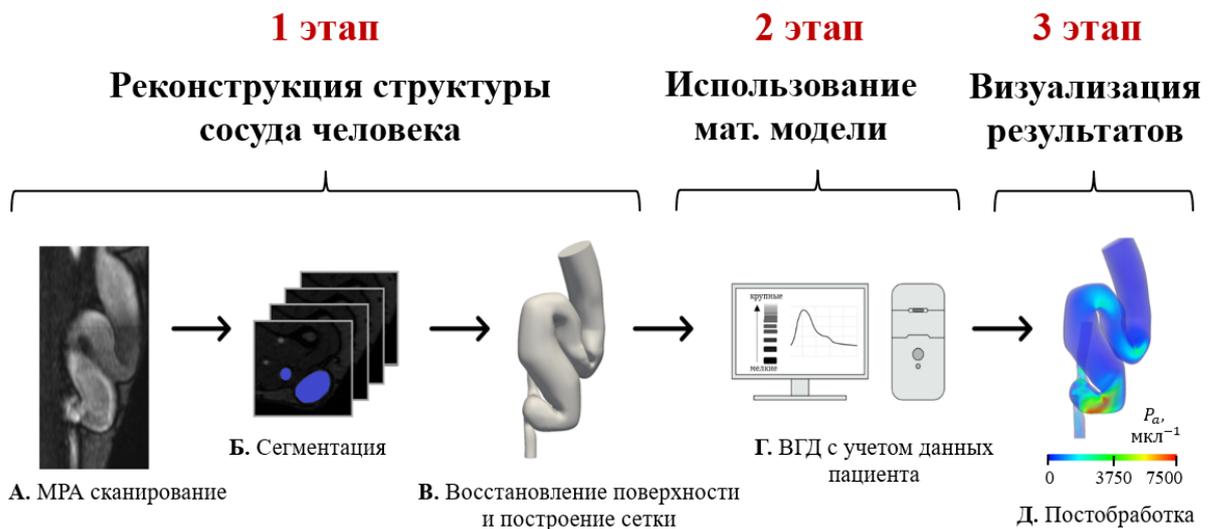


Рисунок 19 — Основные этапы оценки гидродинамической активации тромбоцитов в сосудах со сложной геометрией. А — Получение данных МРА (магнитно-резонансная ангиография). Б — Двумерная сегментация просвета сосудов. В — Восстановление поверхности сосудов и построение сетки. Г — Проведение расчетов по ВГД (вычислительная гидродинамика) с учетом данных пациента. Д — Визуализация результатов расчетов.

На следующем шаге данного этапа (рисунок 19Б) производилось восстановление геометрии сосудов путем выделения на каждом срезе просвета сосудов (сегментации) и последующей триангуляции их внутренней поверхности (Lesage et al., 2009; Моссиа et al., 2018; Zhao et al., 2019) с помощью открытых программных продуктов для обработки данных ангиографии (Antiga et al., 2008; Updegrave et al., 2017). Их использование позволило провести разбиение внутренней поверхности сосуда на множество треугольников. Построенная в результате поверхностная сетка воспроизводила анатомические особенности представляющих интерес сосудов. Реконструкция и обработка такого рода полигональных поверхностей проводились в открытом программном продукте VMTK (Antiga et al., 2008).

На третьем шаге данного этапа во внутренней области сосуда создавалась расчетная сетка (рисунок 19В). При построении использовались неструктурированные гибридные сетки, ячейки в окрестности стенок сосудов дополнительно мельчились с целью разрешения пограничного слоя (Wittek et al., 2016). Расчетные сетки содержали около миллиона элементов. Построение расчетных сеток проводилось в программном продукте CF MESH+ (<https://cfmesh.com/>).

На втором этапе расчетные сетки использовались в дальнейшем при проведении вычислительных экспериментов (рисунок 19Г). В ходе математического моделирования использовались данные, полученные в лабораторных и клинических исследованиях (вязкость крови, значение объемной скорости кровотока в рамках сердечного цикла). Это позволяло проводить расчеты состояния гемодинамики с учетом персональных данных с использованием известных методов вычислительной гидродинамики (ВГД) (Taylor, Figueroa, 2009, Morris et al., 2016). В рамках процедур, направленных на оценку гидродинамической активации тромбоцитов, учитывались как особенности гемодинамики крови, так и сведения о количестве мономеров в VWF. Решение уравнений осуществлялось в открытой среде OpenFOAM (Jasak, 2009).

На заключительном этапе проводилась визуализация результатов расчетов в виде изображений и видеороликов (рисунок 19Д). Для этого использовались методы трехмерной визуализации в среде ParaView (Ahrens et al., 2005). Визуализация дает информацию врачам об источнике гидродинамической активации тромбоцитов и её величине.

4.2. Объекты исследования. Структурные аспекты

4.2.1. Персонализированная артериовенозная фистула

В качестве сосуда со сложной геометрией была выбрана персонализированная артериовенозная фистула (АВФ), используемая для проведения процедуры гемодиализа. Подробно рассмотрены две зрелые АВФ пациентов (рисунок 20) (Salikhova et al., 2023). АВФ первого пациента была создана в районе локтя из плечевой артерии и головной вены (брахиоцефалическая АВФ). АВФ второго пациента была сформирована в районе предплечья из радиальной артерии и головной вены (радиоцефалическая АВФ). На первом этапе для конечности каждого пациента была проведена магнитно-резонансная ангиография (МРА) без контрастного усиления (Jin et al., 2015). Сканирование выполнялось спустя три месяца после хирургического вмешательства. Полученные с помощью МРА снимки руки были получены с использованием сканера 1.5 Т (Ingenia, Philips Medical Systems, Best, The Netherlands), размер вокселя $0.6 \times 0.9 \times 1.4$ мм. Персонализированные геометрии АВФ пациентов реконструировались по данным МРА в открытой программе SimVascular (Updegrave et al., 2017). Сначала происходило создание центральных линий (путей) вдоль интересующих сосудов. Далее выполнялось перемещение среза изображения сосудов вдоль каждой центральной линии и на каждом срезе выделялись границы просвета сосудов (процесс сегментации). В итоге создавалась

реконструированная геометрия сосудов путем соединения полученных сегментов посредством сплайнов.

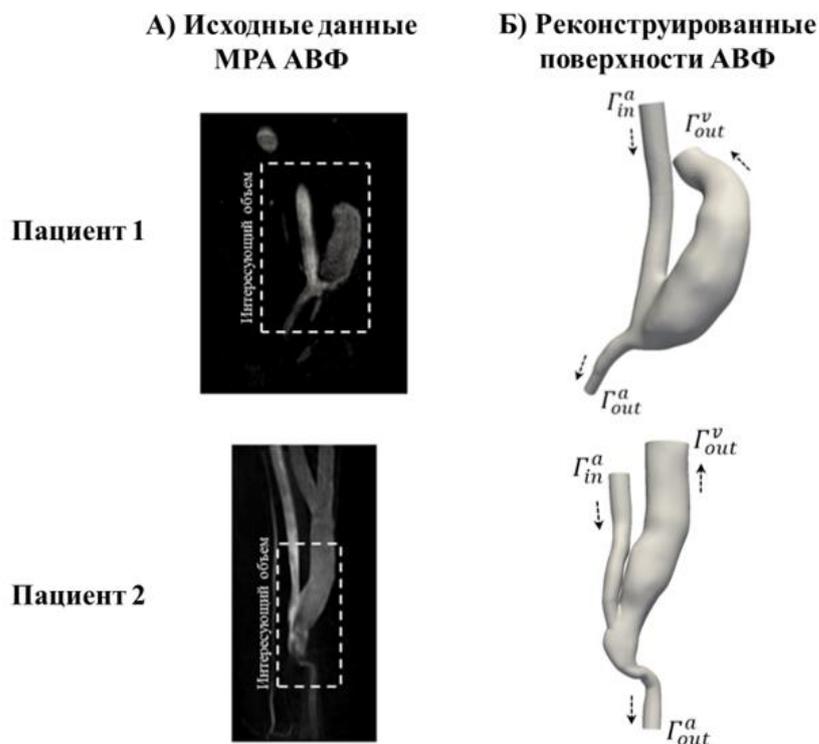


Рисунок 20 — Исследуемые артериовенозные фистулы (АВФ) пациентов. Левая колонка (А) отображает исходные данные магнитно-резонансной ангиографии (МРА) без контрастного усиления. Правая колонка (Б) показывает реконструированные геометрии артериовенозных фистул. Белый пунктирный прямоугольник на данных МРА указывает на интересующий объем. Стрелки указывают направление течения в сосудах фистул. Кровоток поступал в АВФ через входное сечение артерии Γ_{in}^a , а покидал через выходное сечение артерии Γ_{out}^a и вены Γ_{out}^v .

К входным и выходным границам реконструированных геометрий добавлялись прямые цилиндрические участки длиной не менее двух диаметров прилегающего сосуда, чтобы обеспечить развитый поток (Carroll et al., 2020). На основании реконструированных геометрий строились гексаэдрические расчетные сетки в программе CF-MESH+ (№128-14790459). Четыре слоя тонких призматических ячеек с коэффициентом увеличения 1.2 внутрь сосуда располагались у стенки двух АВФ для разрешения пограничного слоя (Taylor, Figueroa, 2009). Число ячеек в сетках, использованных в расчетах, определялось на основании оценки ошибок дискрети-

зации (Celik et al., 2008). Итоговые расчетные сетки, использованные для выполнения расчетов на втором этапе, содержали примерно 955 тысяч (для первого пациента) и 930 тысяч (для второго пациента) ячеек с характерным размером ячеек 0.024 мм (для первого пациента) и 0.016 мм (для второго пациента) соответственно.

Для оценки влияния интенсивности кровотока через АВФ на гидродинамическую активацию тромбоцитов выполнялась серия расчетов, в ходе которой варьировалась средняя за сердечный цикл величина скорости потока Q_{in}^a на входном сечении артерии Γ_{in}^a (рисунок 20). Форма зависимости мгновенного значения скорости потока от времени при этом не менялась. Имеющиеся литературные данные указывают, что величина Q_{in}^a для брахиоцефалической фистулы (АВФ первого пациента) может изменяться в интервале от 500 мл/мин до 1500 мл/мин, а для радиоцефалической фистулы (АВФ второго пациента) – в интервале от 300 мл/мин до 1000 мл/мин (Caroli et al., 2013; Robbin et al., 2016). В данной работе верхнее значение диапазона, в котором менялось Q_{in}^a , составляло 1350 мл/мин для АВФ первого пациента и 775 мл/мин для АВФ второго пациента соответственно. Средняя величина потока Q_{out}^a через выходное сечение артерии Γ_{out}^a (рисунок 20) в обеих АВФ во всех расчетах полагалась равной 50 мл/мин. Направление потока считалось антероградным, направленным к кисти. Согласно литературным данным, величина скорости потока на выходном сечении артерии при антероградном направлении течения составляет не более одной трети от скорости потока на входе в артерию (Sivanesan et al., 1998). В этой связи нижнее значение диапазона, в котором варьировалась величина Q_{in}^a , было выбрано равным 150 мл/мин. При анализе результатов использовались величины средних потоков через фистульную вену Q , равные:

$$Q = Q_{in}^a - Q_{out}^a \quad (4.2.1.1)$$

Использованные в расчетах зависимости скорости кровотока от времени показаны на рисунке 21. Черная кривая отображает изменение базовой объемной скорости кровотока на входе в артерию (Γ_{in}^a , рисунок 20) в течение сердечного цикла.

Эта форма волны корректировалась путем перемещения вдоль оси ОУ для получения желаемой средней скорости потока за сердечный цикл (штриховая черная линия) (Q_{in}^a). Кривая скорости кровотока на выходе из артерии во всех расчетах была одинаковой (зеленая кривая). Кривые объемной скорости потока были адаптированы из литературы (Ene-Iordache, Remuzzi, 2012).

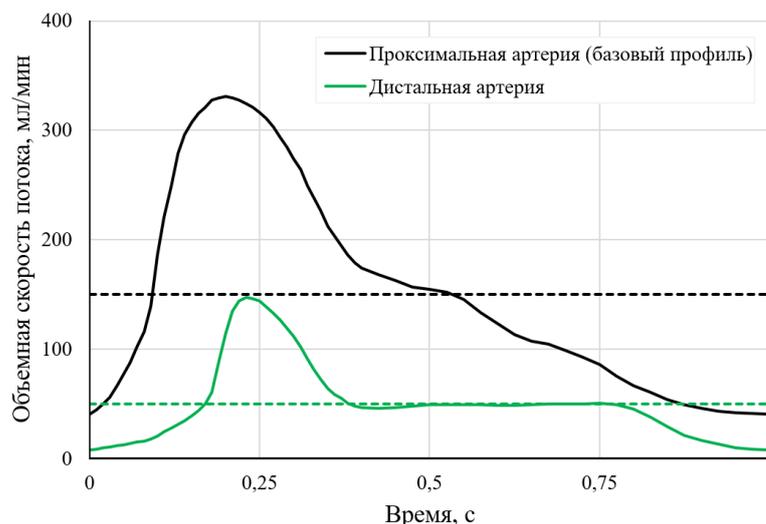


Рисунок 21 — Зависимости объемной скорости кровотока от времени на входе и выходе артерии АВФ. Черная кривая и штриховая черная линия соответствуют базовой объемной скорости кровотока и средней скорости кровотока на входе в артерию АВФ в течение сердечного цикла. Кривая скорости кровотока на выходе из артерии во всех расчетах была одинаковой (зеленая кривая).

4.2.2. Модельная артериовенозная фистула

В качестве объекта исследования также была выбрана модельная артериовенозная фистула для гемодиализа. Диаметры артерии и вены модельной АВФ выбирались, опираясь на экспериментальные данные (Belmont et al., 2019). Проводились исследования, в которых с помощью ультразвукового сканирования измерялись диаметры приносящей артерии и вены пациентов через 1 и 6 недель после хирургического создания АВФ (рисунок 22). Измерения показали, что диаметр приносящей артерии увеличился с 4.6 ± 1.1 мм до 6.0 ± 1.1 мм, а вены — с 5.8 ± 0.7 мм до 7.5 ± 0.9 мм.

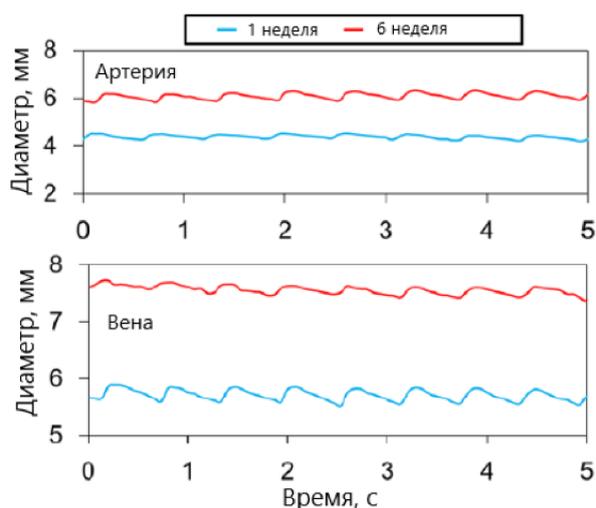


Рисунок 22 — Изменение диаметра приносящей артерии пациента и выходной вены АВФ с течением времени через 1 и 6 недель после хирургического создания аутогенной артериовенозной фистулы. Адаптировано из (Belmont et al., 2019).

Рассмотренная в работе базовая сосудистая конструкция соответствовала радиоцефалической АВФ (Салихова и др., 2023). Она конструируется хирургическим путем из лучевой артерии и головной вены в районе запястья. Параметры указанной АВФ выбраны, основываясь на экспериментальных данных. Диаметр вены полагался равным 0.8 см, а диаметр артерии – 0.68 см. Величина угла сшивки артерии и вены (анастомозный угол) (рисунок 23) была равна тридцати градусам.

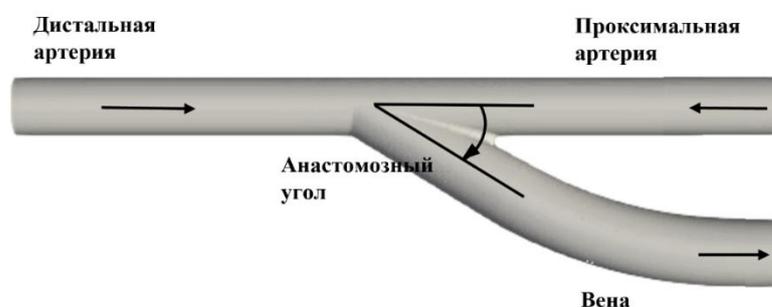


Рисунок 23 — Геометрия модельной артериовенозной фистулы (АВФ) в базовой конфигурации. Конец вены сшивается с боком артерии (конфигурация «конец в бок»). Угол, образованный артерией и веной, обозначает анастомозный угол. Движение крови указано на рисунке стрелками.

Длины проксимальной и дистальной части артерии и вены составляли более 10 диаметров вены. Этого было достаточно для формирования профиля скорости Пуазейля в обеих частях артерии и на выходе вены. Длина юкста-анастомозного сегмента, определяемого как первые 2-5 см фистульной вены, была принята равной 6 диаметрам вены.

Существует четыре типа соединения сосудов (конфигураций) в АВФ: «бок вены в бок артерии», «конец вены в конец артерии», «конец вены в бок артерии» и «бок вены в конец артерии» (рисунок 24). На практике наиболее часто используемым типом соединения сосудов в АВФ является «конец в бок», когда конец вены соединяется с боком артерии (рисунок 23).

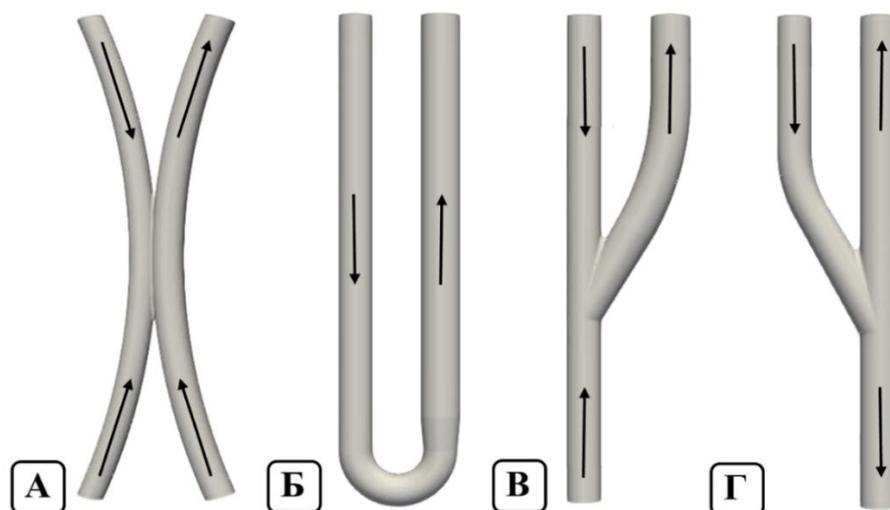


Рисунок 24 — Типы соединения сосудов в артериовенозной фистуле (конфигурации АВФ): А — «бок вены в бок артерии», Б — «конец вены в конец артерии», В — «конец вены в бок артерии», Г — «бок вены в конец артерии». Движение крови указано на рисунке стрелками.

На первом этапе геометрические конструкции исследованных АВФ строились в открытом программном пакете Salome (<https://www.salome-platform.org/>). Геометрия модели задавалась параметрически, в качестве параметров выступали диаметры артерии, вены и угол сшивки сосудов. Сетки для дальнейших оценок уровня гидродинамической активации тромбоцитов создавались в программе CF-MESH (№128-14790459), каждая из которых содержала около миллиона ячеек. Пограничный слой расчетной сетки состоял из 6 слоев. Величина каждого слоя возрастала со скоростью геометрической прогрессии, равно 1.2, относительно стенки АВФ.

4.3. Оценка гидродинамической активации тромбоцитов для сосудов со сложной геометрией

4.3.1. Гидродинамическая активация тромбоцитов в персонализированных артериовенозных фистулах

В данном подразделе рассмотрено применение математической модели гидродинамической активации тромбоцитов (2 этап) для вычисления ключевых характеристик в полученных структурах персонализированных (рисунок 20) АВФ двух пациентов и их визуализация (3 этап) (Salikhova et al., 2022).

На рисунке 25 показано распределение ключевых переменных (скорости V , напряжения сдвига τ , кумулятивного напряжения сдвига CSS и концентрации активированных тромбоцитов P_a) в АВФ первого пациента на разных стадиях сердечного цикла (скорость кровотока $Q = 1300$ мл/мин и количество мономеров в VWF $N = 100$). Было обнаружено, что кровоток в фистульной вене имеет сложный характер на протяжении всего сердечного цикла. Небольшие зоны сверхкритического напряжения сдвига и кумулятивного напряжения сдвига, удовлетворяющие условиям: $\tau > \tau_{cr}$ и $CSS > CSS_{cr}$, находились рядом с проксимальной частью стенки артерии и внешней стенкой фистульной вены соответственно. Наличие этих зон при заданном высоком значении кровотока приводило к малой гидродинамической активации тромбоцитов в фистульной вене на протяжении всего сердечного цикла. Уровень гидродинамической активации тромбоцитов (PAL) первого пациента не превышал 0.2%.

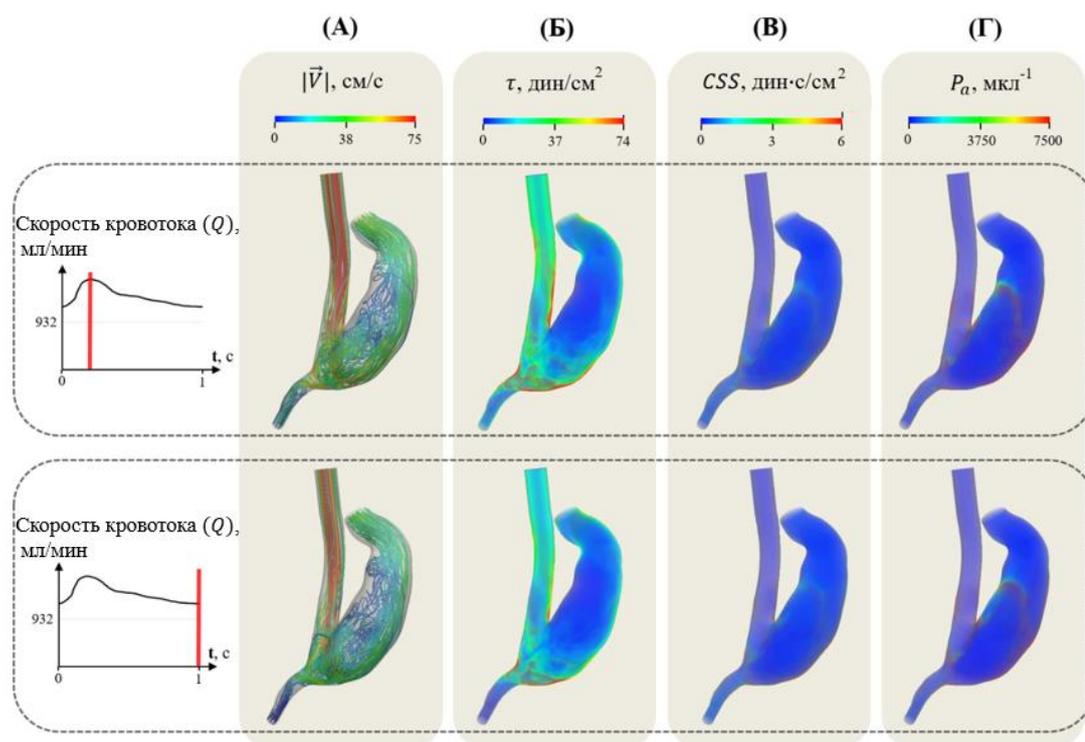


Рисунок 25 — Распределение ключевых характеристик в АВФ первого пациента.

А — Распределение скорости $|\vec{V}|$, Б — напряжения сдвига τ , В — кумулятивного напряжения сдвига CSS , Г — концентрации активированных тромбоцитов P_a в систолу (верхний ряд) и диастолу (нижний ряд) для $Q = 1300$ мл/мин, $N = 100$. Синий цвет соответствует наименьшим значениям рассматриваемых величин, красный — наибольшим.

Результаты расчета уровня гидродинамической активации тромбоцитов в АВФ второго пациента представлены на рисунке 26 ($Q = 725$ мл/мин, $N = 100$). Анализ рассчитанного поведения линий тока показал, что зона рециркуляции формировалась вдоль внутренней стенки вены. Кровоток в этой зоне характеризовался неравномерным изменением направления вектора скорости. Наблюдаемая неустойчивость потока дополнительно указывала на то, что при оценке влияния кровотока на тромбоциты с VWF следует учитывать как амплитуду, так и длительность действия напряжения сдвига. Зоны сверхкритического напряжения сдвига и кумулятивного напряжения сдвига наблюдались на протяжении всего сердечного цикла (рисунок 26Б, рисунок 26В). Наличие этих зон приводило к запуску гидродинамической активации тромбоцитов в вене фистулы на протяжении всего сердечного цикла (рисунок 26Г). Уровень гидродинамической активации тромбоцитов PAL (уравнение (3.1.3)) не превышал 2%.

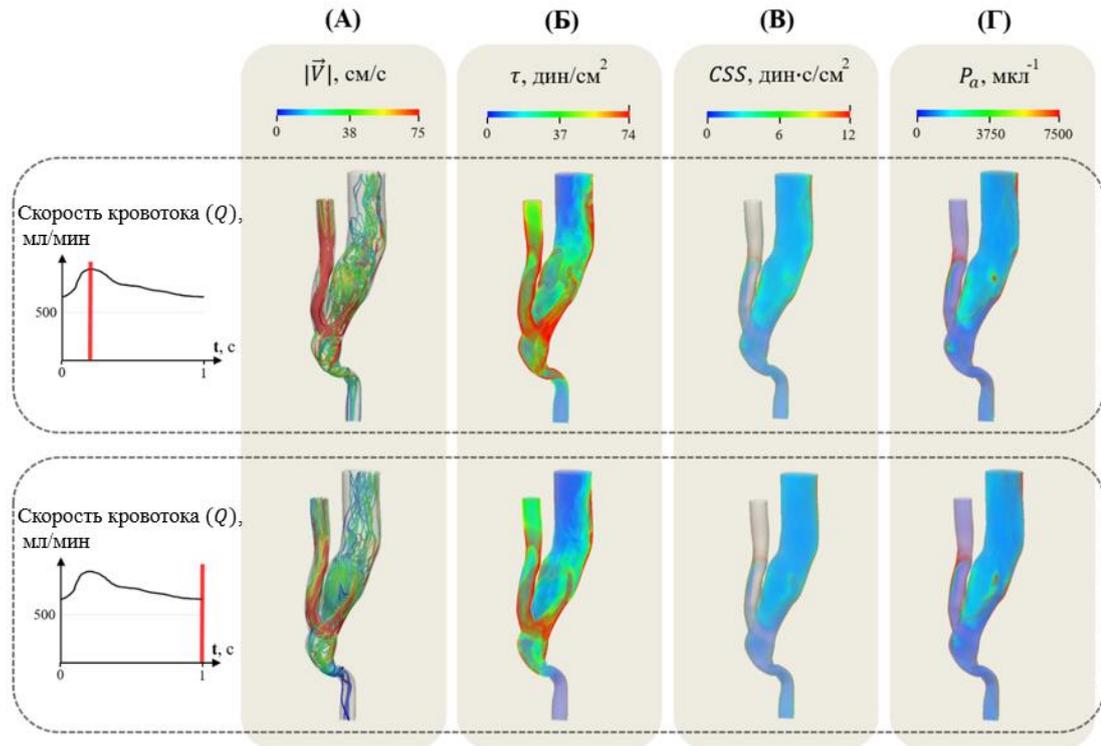


Рисунок 26 — Распределение ключевых характеристик в АВФ второго пациента.

А — Распределение скорости $|\vec{V}|$, Б — напряжения сдвига τ , В — кумулятивного напряжения сдвига CSS , Г — концентрации активированных тромбоцитов P_α в систолу (верхний ряд) и диастолу (нижний ряд) для $Q = 725$ мл/мин, $N = 100$. Синий цвет соответствует наименьшим значениям рассматриваемых величин, красный – наибольшим.

Второй этап позволяет проводить оценку влияния геометрии сосудов пациентов на гидродинамическую активацию тромбоцитов. Были определены области гидродинамической активации тромбоцитов в зависимости от критической скорости кровотока и количества мономеров VWF для двух различных геометрий АВФ (рисунок 27). Области значений параметров, расположенные выше каждой из построенных критических кривых, соответствуют наличию гидродинамической активации тромбоцитов, а ниже – ее отсутствию. Точками отмечены найденные в расчетах критические скорости кровотока через вену АВФ (Q_{cr}) при соответствующем значении количества мономеров VWF (N). Отличие между фистулами состояло в том, что АВФ у первого пациента была сформирована в районе локтя, а у второго – в районе запястья.

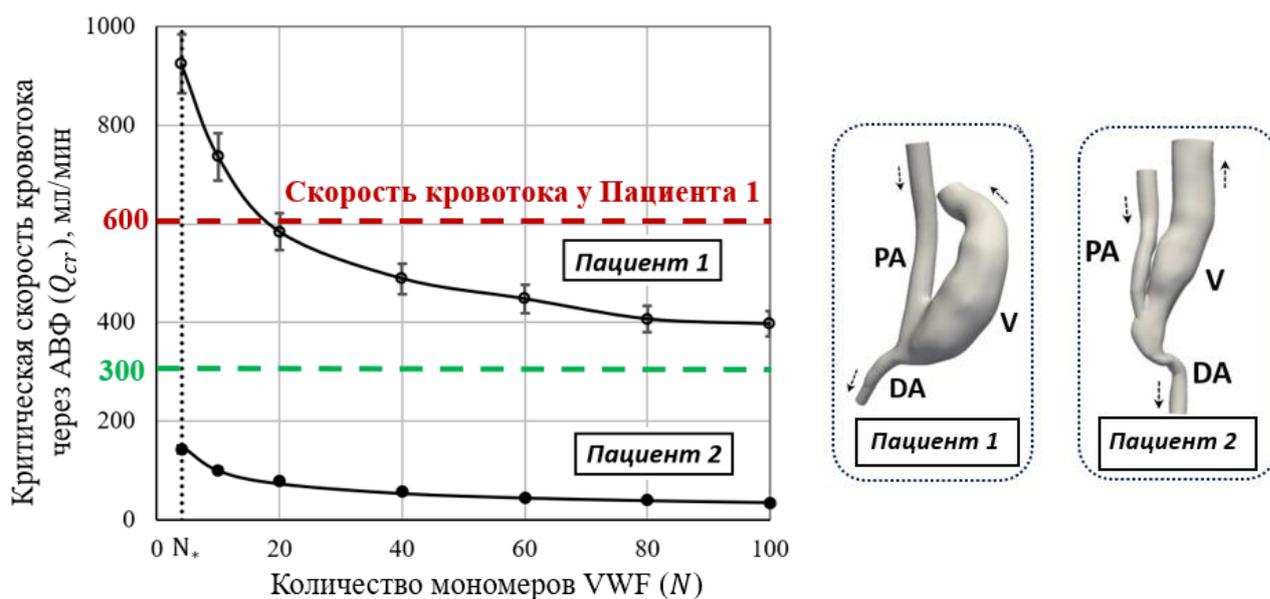


Рисунок 27 — Зависимость критической скорости кровотока от количества мономеров в VWF для двух АВФ пациентов. Справа показаны геометрии АВФ пациентов. Зеленая пунктирная линия соответствует рекомендуемой стандартами скорости кровотока в АВФ, ниже которой АВФ не может функционировать. Красная пунктирная линия отображает скорость кровотока у первого пациента.

Известно, что рекомендуемая стандартами скорость кровотока в АВФ для проведения эффективного гемодиализа составляет 300 мл/мин (Stegmaier et al., 2021). Если скорость кровотока ниже указанного значения, то АВФ не может выполнять свою функцию и, как следствие, происходит её замена. Из рисунка 27 следует, что в АВФ первого пациента уровень гидродинамической активации тромбоцитов оставался нулевым до скоростей кровотока приблизительно 740 мл/мин (Q_{cr}^{10}) и 400 мл/мин (Q_{cr}^{100}). Можно сделать вывод, что гидродинамическая активация тромбоцитов не является фактором риска тромбоза для первого пациента вплоть до установленных критических скоростей кровотока. В то же время критические скорости кровотока для АВФ второго пациента были значительно ниже, чем 300 мл/мин. Это говорит о том, что в данном случае во всем клинически рекомендованном диапазоне скоростей кровотока (больше 300 мл/мин) гидродинамическая активация тромбоцитов должна иметь место. Можно сделать вывод, что АВФ второго пациента непригодна к использованию, требуется её замена.

На основании сведений о величине скорости кровотока через АВФ пациента, используя найденные области, можно определить, мультимеры какой длины вносят наибольший вклад в гидродинамическую активацию тромбоцитов. К примеру, если скорость кровотока первого пациента составляет 600 мл/мин, то из рисунка 27 следует, что VWF с $N > 20$ должны приводить к запуску гидродинамической активации тромбоцитов. В таких случаях для уменьшения гидродинамической активации тромбоцитов целесообразно медикаментозно уменьшать количество длинных VWF. С этой целью используется протеаза ADAMTS-13, которая режет длинные VWF на мелкие мультимеры. Таким образом, предложенный подход дает возможность выработать практические рекомендации по уменьшению уровня гидродинамической активации тромбоцитов в сосудах со сложной геометрией с интенсивной гемодинамикой.

4.3.2. Гидродинамическая активация тромбоцитов в модельных артериовенозных фистулах

В данном подразделе проведена оценка гидродинамической активации тромбоцитов в модельных АВФ (рисунок 24). Проанализировано влияние типа соединения сосудов в АВФ (конфигурации АВФ), величины угла сшивки сосудов АВФ, направления кровотока в фистуле на уровень гидродинамической активации тромбоцитов (Салихова и др., 2023).

Использование предложенных моделей позволило определить области гидродинамической активации тромбоцитов в зависимости от критической скорости кровотока и количества мономеров VWF (критическая кривая) для различных типов соединения сосудов (конфигураций) в АВФ (рисунок 28). Гидродинамическая активация тромбоцитов должна происходить при величинах параметров из областей, находящихся над критическими кривыми, и отсутствовать в соответствующих нижележащих областях. Различными символами обозначены найденные в вычислительных экспериментах критические скорости кровотока Q_{cr}

для каждого N . Кривые аппроксимируют расчетные точки степенным законом вида: $Q_{cr} = Q_0 \cdot N^\gamma$ (формула (3.3.1)). Значения параметров Q_0 и γ сведены в таблицу 3.

Таблица 3 — Величины аппроксимационных параметров для различных конфигураций АВФ.

| Параметр | Величины параметров для типов соединения сосудов в АВФ | | | |
|----------------|--|------------------------------|----------------------------|----------------------------|
| | «Бок вены в бок артерии» | «Конец вены в конец артерии» | «Конец вены в бок артерии» | «Бок вены в конец артерии» |
| γ | -0.13 | -0.27 | -0.17 | -0.21 |
| Q_0 , мл/мин | 768 | 2009 | 791 | 1510 |

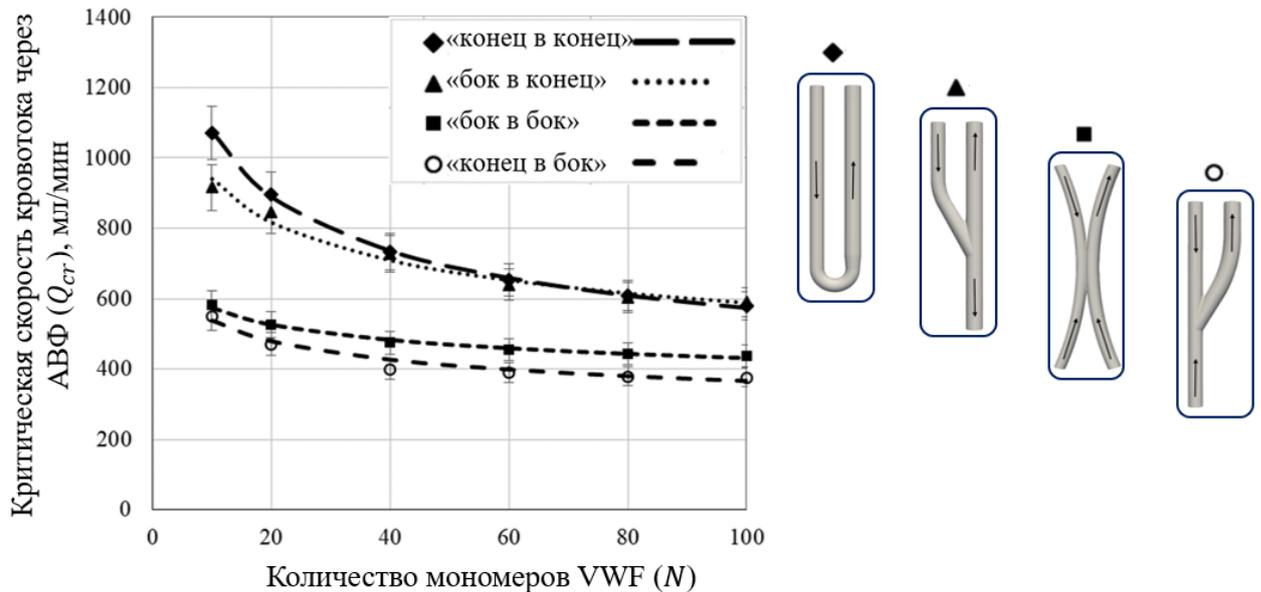


Рисунок 28 — Зависимость критической скорости кровотока от количества мономеров в VWF для различных типов соединения сосудов в АВФ: «конец вены в конец артерии», «бок вены в конец артерии», «бок вены в бок артерии», «конец вены в бок артерии». Различными символами обозначены найденные в вычислительных экспериментах Q_{cr} для каждого N . Гидродинамическая активация тромбоцитов должна происходить в зонах, расположенных выше критических кривых, и отсутствовать в соответствующих нижележащих зонах.

Из рисунка 28 следует, что критические кривые, разделяющие области значений параметров, соответствующие наличию и отсутствию гидродинамической активации тромбоцитов, для типов соединения «конец в конец» и «бок в конец» находятся над кривыми, полученными для типов соединения «бок вены в бок

артерии» и «конец вены в бок артерии». Заметим, что для типов соединения сосудов «конец вены в конец артерии» и «бок вены в конец артерии» значения Q_{cr} при количестве мономеров в VWF, больших сорока, почти равны. Однако при количестве мономеров в VWF, превышающих сорок, критическая кривая для типа соединения сосудов «бок вены в конец артерии» расположена пониже. Примечательно, что для наиболее используемой на практике конфигурации АВФ «конец вены в бок артерии» критическая кривая находится гораздо ниже для всех значений N , чем для других типов соединения сосудов в АВФ. Можно сделать вывод, что АВФ с типом соединения сосудов «конец вены в бок артерии» вызывает активацию тромбообразования гидродинамическим путем при более низких скоростях кровотока, чем остальные конфигурации АВФ. Расчеты показали, что среди рассмотренных сосудистых конфигураций АВФ наиболее безопасной является соединение «конец вены в конец артерии».

В результате выполнения 3 этапа оценки гидродинамической активации тромбоцитов удалось визуализировать ключевые характеристики для конфигураций модельных АВФ, представляющих наибольшую и наименьшую опасность с точки зрения запуска гидродинамической активации тромбоцитов (рисунок 29). Проведено сравнение скорости и напряжения сдвига для типа соединения сосудов в АВФ «конец вены в бок артерии» (слева на рисунке 29) и «конец вены в конец артерии» (справа на рисунке 29) для $Q = 1075$ мл/мин и количества мономеров в VWF, равном 10, в систолу. Расчеты показали, что в АВФ с типом соединения сосудов «конец вены в конец артерии» (рисунок 29Б.1) отмечается ламинарный характер кровотока в отличие от вихреобразного в АВФ с типом соединения сосудов «конец вены в бок артерии» (рисунок 29А.1). Величины скоростей кровотока в рассмотренных АВФ сравнимы. Области, где $\tau > \tau_{cr}$, оказались расположенными около участка сшивки артерии и вены, где кровоток меняет направление (рисунок 29А.2, рисунок 29Б.2).

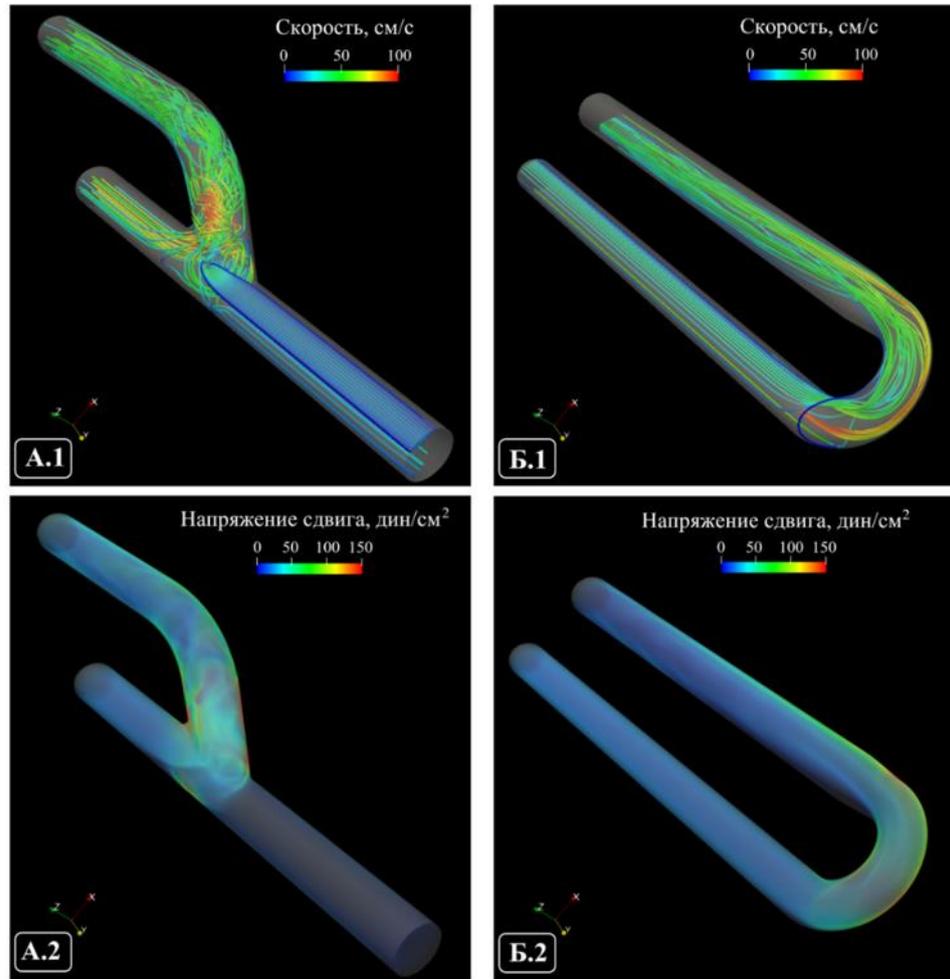


Рисунок 29 — Распределения скорости (А.1, Б.1) и напряжения сдвига (А.2, Б.2) для типов соединения сосудов в АВФ «конец вены в бок артерии» (слева) и «конец вены в конец артерии» (справа) в систолу для $Q = 1075$ мл/мин, $N = 10$. Цветовая шкала отображает значения скорости и напряжения сдвига.

На основании полученных величин скорости и напряжения сдвига были определены и визуализированы распределения кумулятивного напряжения сдвига (CSS) (1) и концентрации активированных тромбоцитов (P_a) (2) для типов соединения сосудов в АВФ «конец вены в бок артерии» (А) (слева на рисунке 30) и «конец вены в конец артерии» (Б) (справа на рисунке 30) для $Q = 1075$ мл/мин и количества мономеров в VWF, равном 10, в систолу.

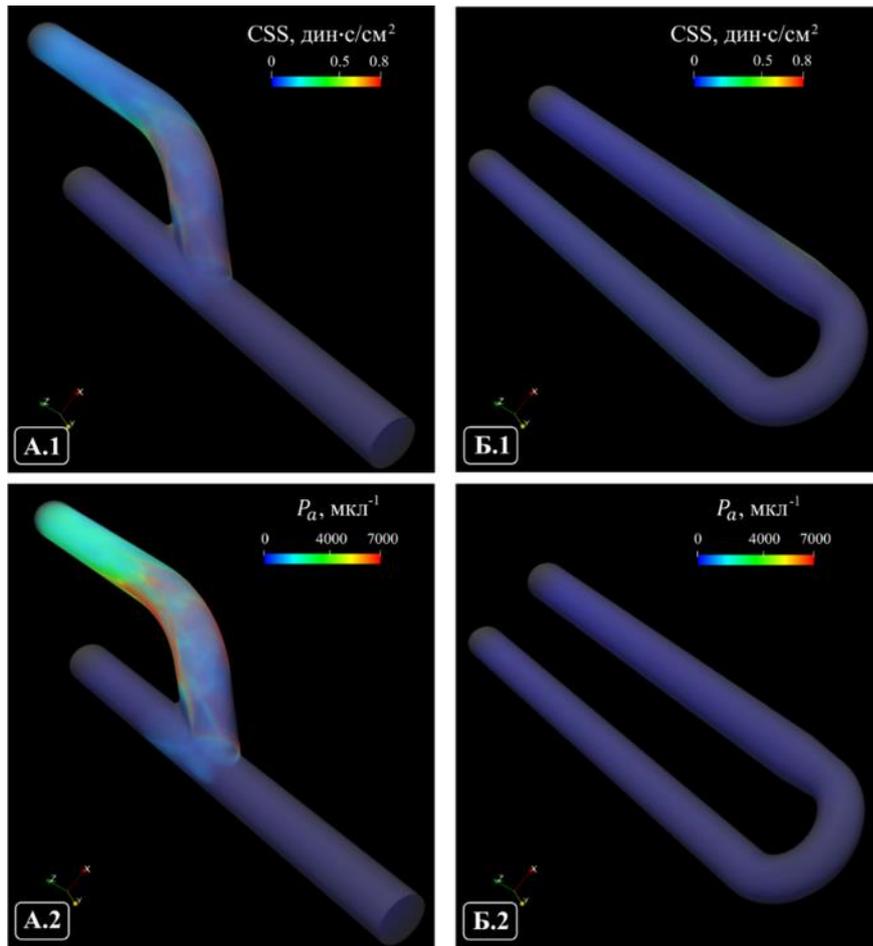


Рисунок 30 — Распределения кумулятивного напряжения сдвига (CSS) (А.1, Б.1) и концентрации активированных тромбоцитов (P_a) (А.2, Б.2) для типов соединения сосудов в АВФ «конец вены в бок артерии» (слева) и «конец вены в конец артерии» (справа) в систолу для $Q = 1075$ мл/мин, $N = 10$. Красным выделены наибольшие величины CSS и P_a , а синим — наименьшие.

Из рисунка 30 следует, что в фистуле с типом соединения сосудов «конец вены в конец артерии» области, где $CSS > CSS_{cr}$, не наблюдались (рисунок 30Б.1), а в АВФ с типом соединения сосудов «конец вены в бок артерии» они были расположены около венозной стенки АВФ (рисунок 30А.1). Визуализация распределения активированных тромбоцитов в обеих АВФ (рисунок 30А.2 и рисунок 30Б.2) позволяет сделать вывод о том, что, в отличие от типа соединения сосудов в АВФ «конец вены в бок артерии», гидродинамическая активация тромбоцитов не наблюдается в АВФ с типом соединения сосудов «конец вены в конец артерии».

Использование предложенных моделей позволило также определить области гидродинамической активации тромбоцитов в зависимости от критической скорости кровотока и количества мономеров VWF для различных величин углов сшивки сосудов в модельных АВФ в стандартно используемой конфигурации АВФ «конец вены в бок артерии» (рисунок 31).

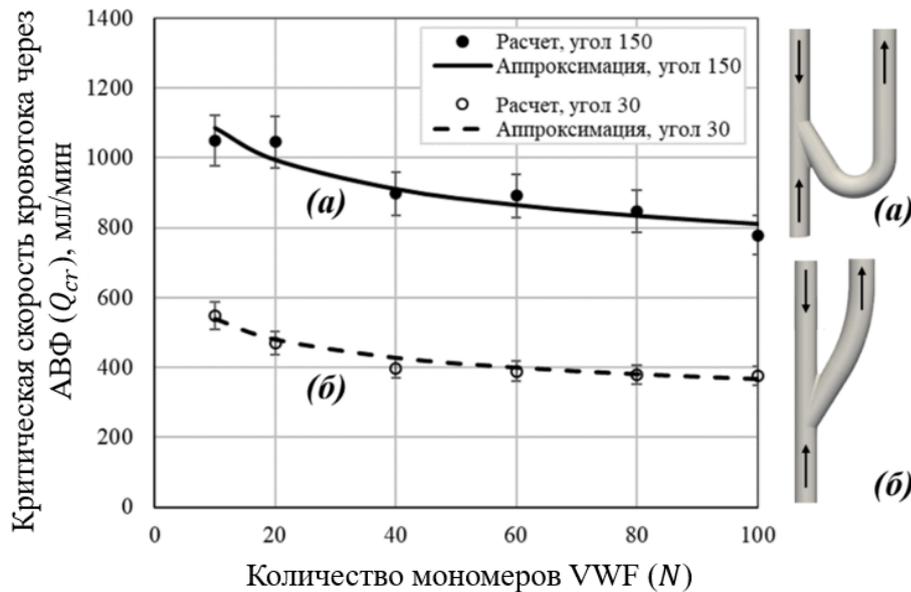


Рисунок 31 — Зависимость критической скорости кровотока от количества мономеров в VWF для углов сшивки сосудов в АВФ: 150° (кривая (а)), 30° (кривая (б)). АВФ с типом соединения сосудов «конец вены в бок артерии». Символами обозначены критические скорости кровотока Q_{cr} для каждого N , полученные в расчетах. Гидродинамическая активация тромбоцитов запускается в областях, расположенных выше критических кривых, и должна отсутствовать в соответствующих нижележащих областях.

Определены области гидродинамической активации тромбоцитов в зависимости от Q_{cr} и N для предельных углов сшивки 150° (кривая (а)) и 30° (кривая (б)). Критические кривые аппроксимируют полученные расчетные точки степенным законом вида: $Q_{cr} = Q_0 \cdot N^\gamma$. Значения параметров равны: $\gamma_{150} = -0.13$, $Q_{150} = 1456$ мл/мин для кривой (а) и $\gamma_{30} = -0.17$, $Q_{30} = 791$ мл/мин для кривой (б).

Выяснилось, что при угле 150° критическая кривая находится выше для исследованных значений N , чем кривая для угла 30°. Можно сделать вывод, что гидродинамическая активация тромбоцитов в АВФ с острым углом сшивки 30°

запускается при более низких величинах кровотока, чем для АВФ с тупым углом сшивки 150° . Различие между величинами Q_{cr} для предельных углов сшивки в АВФ – более 400 мл/мин. Из рисунка 31 следует, что в АВФ с типом соединения сосудов «конец вены в бок артерии» при увеличении угла сшивки сосудов уменьшаются риски запуска гидродинамической активации тромбоцитов. Визуализация ключевых рассчитываемых величин (скорости кровотока, τ , CSS , P_a) позволяет объяснить отличия в значениях Q_{cr} при изменении угла сшивки сосудов в АВФ (рисунок 32 и рисунок 33).

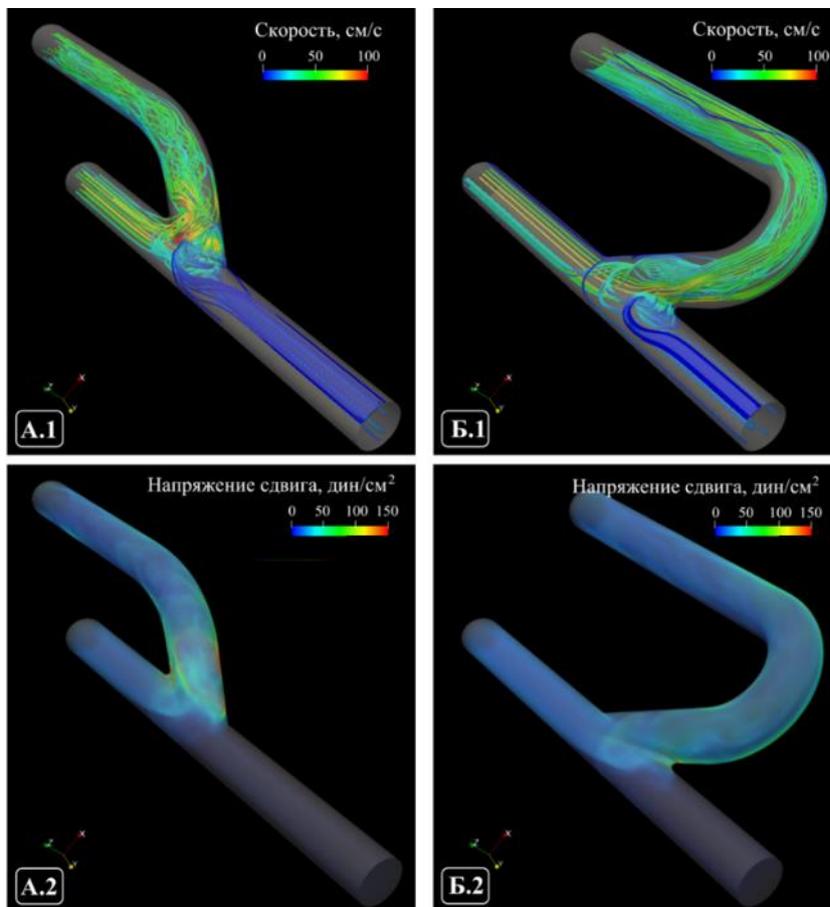


Рисунок 32 — Распределения скорости (А.1, Б.1) и напряжения сдвига (А.2, Б.2) для углов сшивки сосудов в АВФ: 150° (кривая (а)), 30° (кривая (б)) в систолу для $Q = 1050$ мл/мин, $N = 10$. АВФ в конфигурации «конец вены в бок артерии». Красным выделены наибольшие значения скорости и напряжения сдвига, синим – наименьшие.

На рисунке 32 показаны распределения скорости кровотока и напряжения сдвига в АВФ с углами сшивки сосудов в АВФ 30° (рисунок 32А) и 150° (рисунок 32Б) в систолу. Величины скоростей кровотока в рассмотренных АВФ отличаются не более чем на 20%, а структуры течения различаются качественно. Найденные линии тока демонстрируют направление движения крови в АВФ. В фистуле с

углом сшивки сосудов 30° в районе соединения сосудов (около стенок вены и проксимальной артерии) образуются области, где $\tau > \tau_{cr}$, в то время как в АВФ с углом сшивки 150° указанные области не формируются.

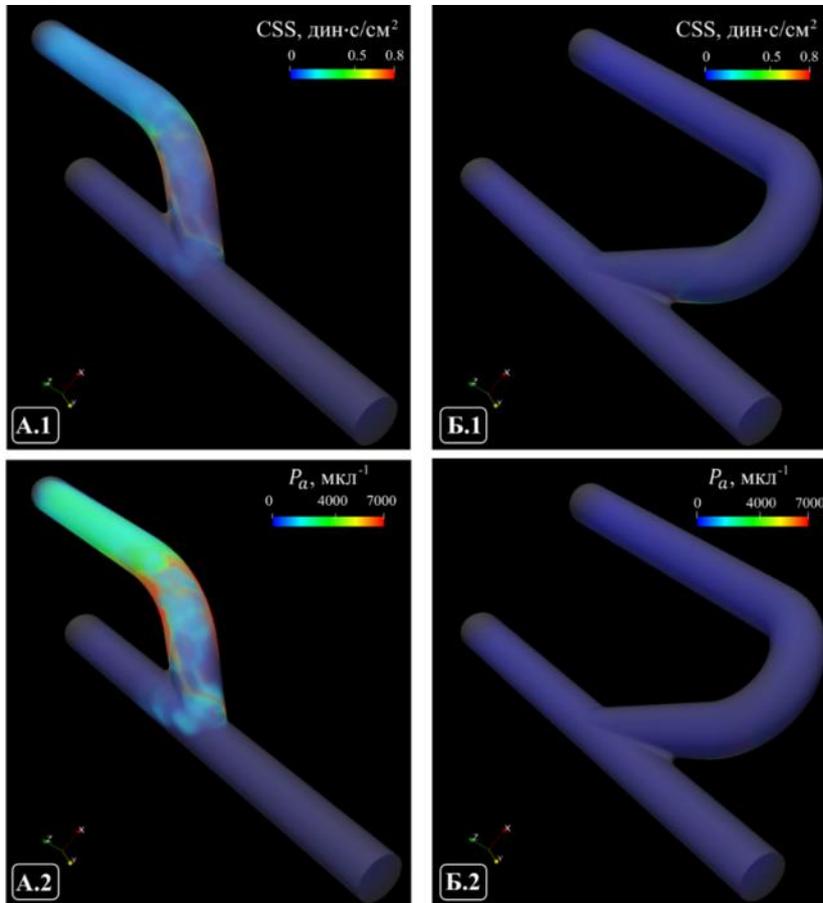


Рисунок 33 — Распределения кумулятивного напряжения сдвига (CSS) (А.1, Б.1) и концентрации активированных тромбоцитов (P_a) (А.2, Б.2) для углов сшивки сосудов в АВФ: 150° (кривая (а)), 30° (кривая (б)) в систолу для $Q = 1050$ мл/мин, $N = 10$. АВФ в конфигурации «конец вены в бок артерии». Красным выделены наибольшие значения CSS и P_a , синим – наименьшие.

Удалось визуализировать, как распределены кумулятивное напряжение сдвига (CSS) и концентрация активированных тромбоцитов (P_a) в модельной фистуле с углами сшивки сосудов 30° (рисунок 33А) и 150° (рисунок 33Б) в систолу. В АВФ с углом сшивки сосудов 30° образовывались области, где $CSS > CSS_{cr}$, а в АВФ с тупым углом сшивки такого рода зоны не возникали. Такого рода области были локализованы в районе места сшивки сосудов в фистуле и вблизи стенки фистульной вены (рисунок 33А.1). Следовательно, гидродинамическая активация тромбоцитов должна запускаться в АВФ с рассмотренным острым углом сшивки сосудов (рисунок 33А.2), в то время как в фистуле с тупым углом – отсутствовать (рисунок 33Б.2).

Оценка гидродинамической активации тромбоцитов позволила изучить, как влияет направление кровотока в дистальной артерии АВФ на уровень гидродинамической активации. Рассмотрена АВФ в наиболее используемой на практике конфигурации «конец вены в бок артерии» с углом сшивки сосудов 30° (рисунок 34).

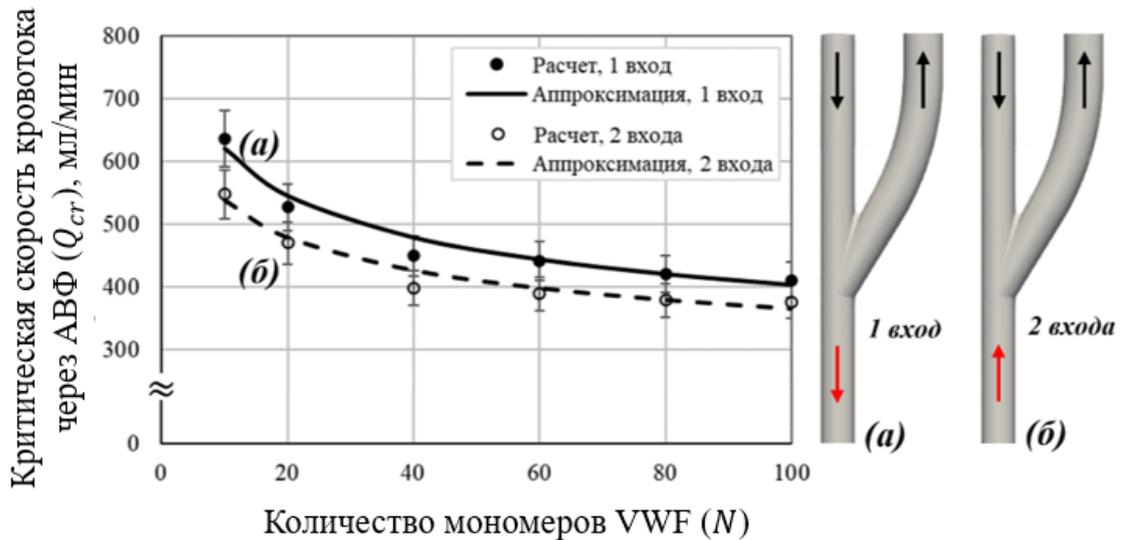


Рисунок 34 — Зависимость критической скорости кровотока от количества мономеров в VWF при различных направлениях кровотока в АВФ: 1 вход (кривая (а)), 2 входа (кривая (б)). Рассмотрена фистула с типом соединения сосудов «конец вены в бок артерии» и углом сшивки сосудов 30° . Движение крови указано на рисунке стрелками. Символами обозначены критические скорости кровотока Q_{cr} для каждого N , полученные в расчетах. Гидродинамическая активация тромбоцитов запускается в областях, расположенных выше критических кривых, и должна отсутствовать в соответствующих нижележащих областях.

На рисунке 34 определены области гидродинамической активации тромбоцитов в зависимости от Q_{cr} и N для двух направлений кровотока в АВФ (1 вход (кривая (а)) и 2 входа (кривая (б))). Символами отмечены рассчитанные критические объемные скорости кровотока через вену АВФ (Q_{cr}) для каждой величины количества мономеров в VWF (N). Критические кривые аппроксимируют полученные расчетные точки степенным законом вида: $Q_{cr} = Q_0 \cdot N^\gamma$. Значения параметров оказались равными: $\gamma_1 = -0.19$, $Q_{01} = 952$ мл/мин для кривой (а) и $\gamma_2 = -0.17$, $Q_{02} = 791$ мл/мин для кривой (б). Оказалось, что критические кривые не различаются в пределах погрешности расчетов при смене направления кровотока через дистальную часть артерии в фистуле.

Найденные критические кривые для различных углов сшивки сосудов в АВФ и конфигураций фистулы могут быть расположены на одном графике (рисунок 35). Это дает возможность определить наиболее безопасный тип фистулы в терминах инициации гидродинамической активации тромбоцитов.

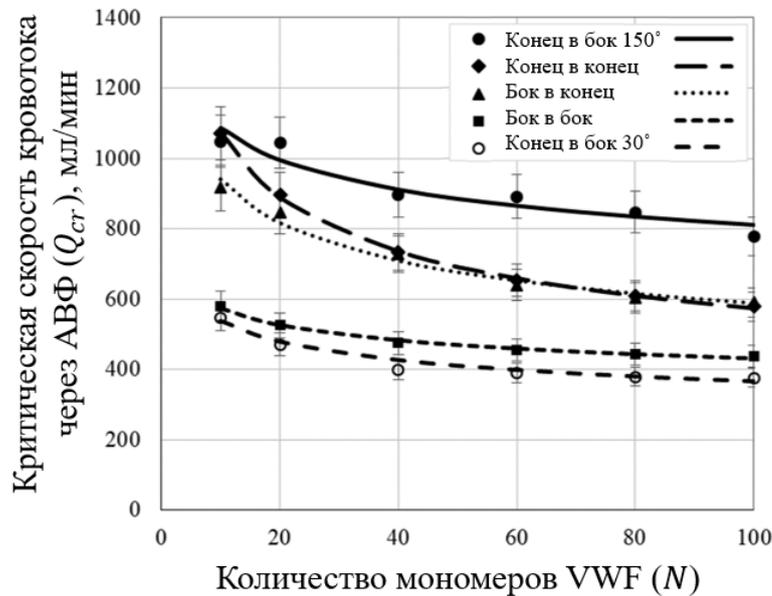


Рисунок 35 — Зависимость критической скорости кровотока от количества мономеров в VWF.

Отмечены критические скорости кровотока Q_{cr} для каждого N , полученные в расчетах, для типа соединения сосудов в АВФ «конец вены в бок артерии» с углом сшивки сосудов 150° (●), «конец вены в конец артерии» (◆), «бок вены в конец артерии» (▲), «бок вены в бок артерии» (■), «конец вены в бок артерии» с углом сшивки сосудов 30° (○). Гидродинамическая активация тромбоцитов запускается в областях, расположенных выше критических кривых, и должна отсутствовать в соответствующих нижележащих областях.

Из рисунка 35 следует, что критическая кривая для фистулы с типом соединения сосудов «конец вены в бок артерии» и углом сшивки сосудов 150° находится выше остальных исследованных кривых для рассмотренных N . Следовательно, использование на практике указанного типа АВФ должно приводить к меньшей гидродинамической активации тромбоцитов по сравнению с другими рассмотренными конструкциями АВФ при прочих равных.

4.3.3. Гидродинамическая активация тромбоцитов в используемых для гемодиализа катетерах

Оценка гидродинамической активации тромбоцитов была проведена также в катетерах, используемых для гемодиализа. Для процедуры гемодиализа используются два катетера. Через первый кровь забирается из вены фистулы в диализный аппарат (где происходит очистка крови от токсинов), а через второй она возвращается обратно в сосуд. Для данного типа катетеров характерны интенсивные потоки крови. Развиваемые в катетерах повышенные сдвиговые напряжения могут провоцировать запуск гидродинамической активации тромбоцитов с последующим тромбообразованием ниже по течению.

В работе рассмотрена модель вены АВФ, в которую вставлены две гемодиализные иглы (рисунок 36). Артериальная игла (справа) осуществляла забор крови из вены, а венозная игла (слева) – её возврат. Для исследований были выбраны используемые для гемодиализа иглы 15 размера (15G), внешний диаметр которых был равен 1.8288 мм, а внутренний – 1.3716 мм.

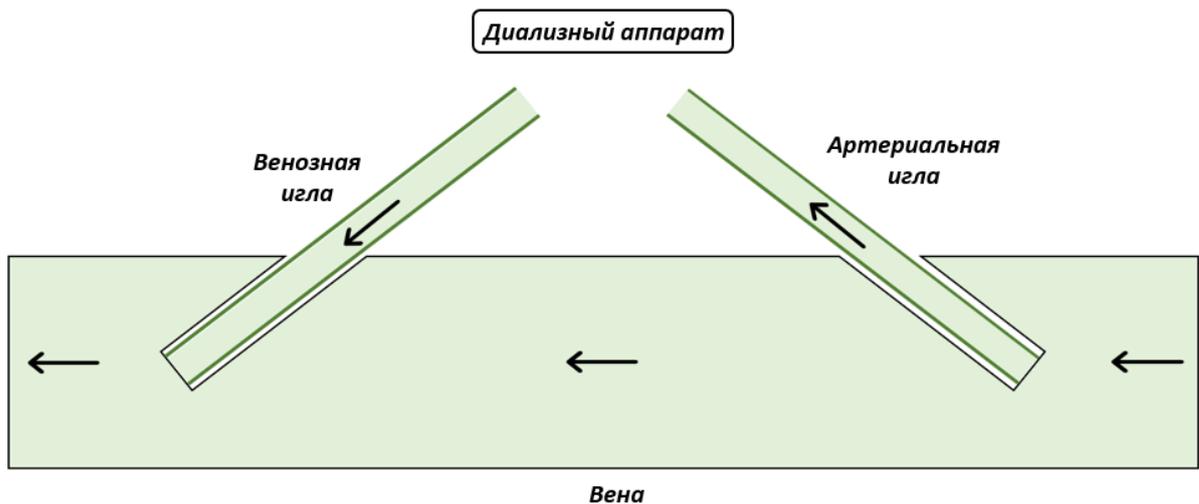


Рисунок 36 — Модель вены фистулы с двумя вставленными гемодиализными иглами. Кровь поступала из вены через артериальную иглу в диализный аппарат, в котором происходило её очищение. Затем кровь возвращалась в вену через венозную иглу. Стрелками указано направление течения крови.

Иглы помещались под углом 20° к поверхности сосуда. Диаметр вены составлял 8 мм, средний кровоток на входе в вену – 600 мл/мин. На входе задавался профиль скорости Пуазейля, а на выходном сечении ставилось условие равенства нулю давления. Иглы были помещены таким образом, чтобы обеспечить полностью развитые потоки. Объемная скорость кровотока в венозной и артериальной иглах на выходе/входе рассматриваемой геометрии в расчетах была фиксирована и не превышала 200 мл/мин (Quicken et al., 2020).

Исследовано влияние скорости кровотока через катетеры на уровень гидродинамической активации тромбоцитов. На рисунке 37 показано, как влияет увеличение скорости кровотока в два раза на распределение кумулятивного напряжения сдвига в рассмотренных геометриях. Кончики игл погружены в сосуд ниже центральной оси вены.

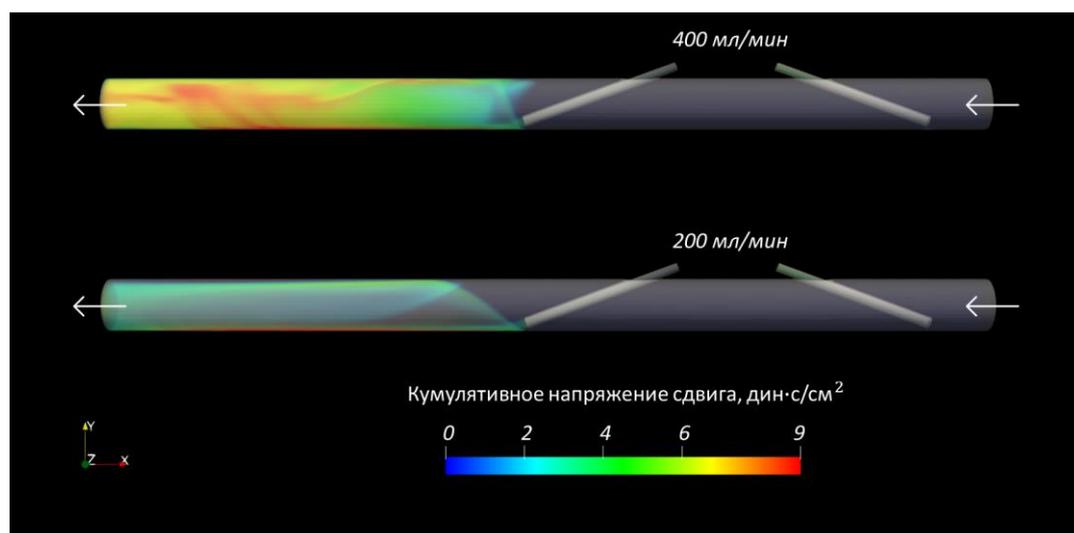


Рисунок 37 — Распределение кумулятивного напряжения сдвига при изменении кровотока через иглы. Кончики игл погружены в сосуд ниже центральной оси вены, $N = 40$.

При скорости кровотока 400 мл/мин наблюдались большие по величине значения кумулятивного напряжения сдвига, чем при 200 мл/мин, что свидетельствует в пользу большей гидродинамической активации тромбоцитов.

В ситуации, когда скорость кровотока через катетеры составляла 200 мл/мин, вычисленный уровень гидродинамической активации тромбоцитов оказался равным 1.4%, в то время как для 400 мл/мин – 16.6% (рисунок 38). Таким образом,

увеличение скорости кровотока через катетеры в 2 раза приводит к увеличению уровня гидродинамической активации более, чем в 10 раз. Можно сделать вывод, что для уменьшения тромботических осложнений необходимо производить забор и ввод крови через иглы с минимально возможной скоростью для эффективного гемодиализа.

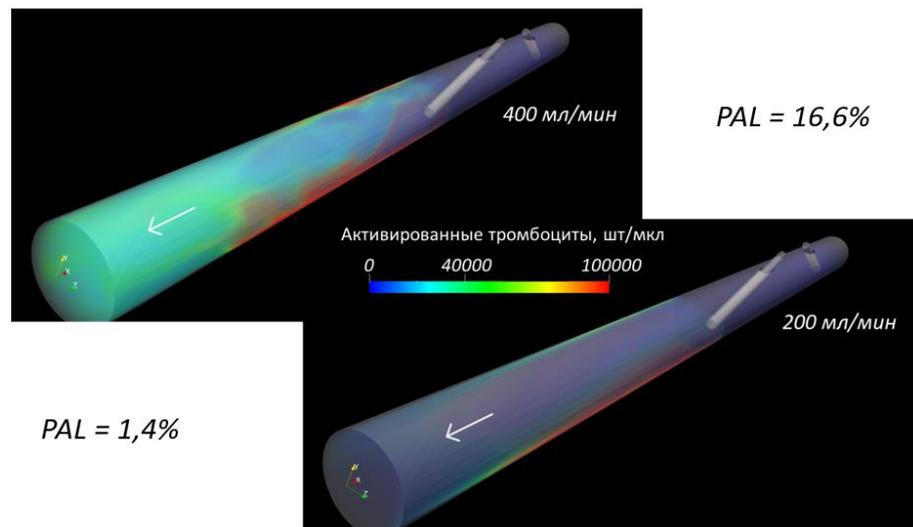


Рисунок 38 — Распределение активированных тромбоцитов при изменении кровотока через иглы. Кончики игл погружены в сосуд ниже центральной оси вены, $N = 40$.

На рисунке 39 приведено распределение активированных тромбоцитов при изменении глубины погружения иглы внутрь сосуда и соответствующие значения уровня активации тромбоцитов. В верхней части рисунка кончики игл погружены в центр сосуда, в нижней части – глубже на величину, равную четверти диаметра вены. Из расчетов следует, что при увеличении глубины погружения игл увеличивается величина уровня активации тромбоцитов (PAL). Таким образом, уменьшение глубины погружения игл может привести к уменьшению риска запуска тромбообразования в столь интенсивных течениях крови.

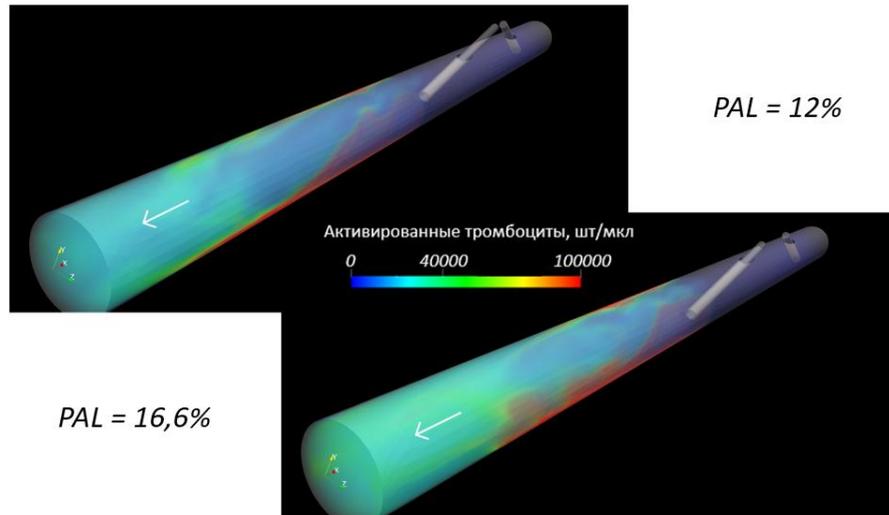


Рисунок 39 — Распределение активированных тромбоцитов при изменении положения игл. В верхней части рисунка кончики игл погружены в центр сосуда, в нижней – глубже на величину, равную четверти диаметра вены. Скорость кровотока через иглы равна 400 мл/мин, $N = 40$.

На рисунке 40 приведено сравнение распределения активированных тромбоцитов при изменении количества мономеров в VWF. Легко видеть, что при увеличении количества мономеров в VWF (N) уменьшается уровень гидродинамической активации тромбоцитов.

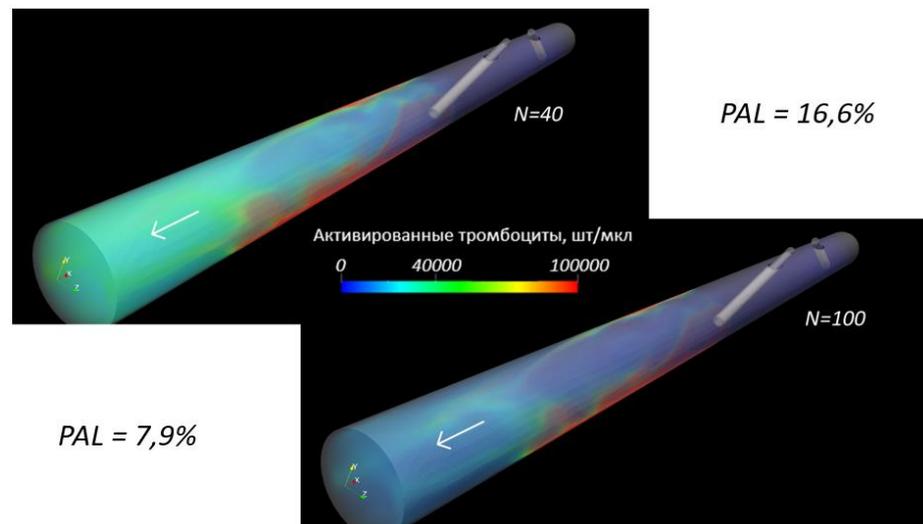


Рисунок 40 — Распределение активированных тромбоцитов при изменении количества мономеров в VWF. В верхней части рисунка $N = 40$, а в нижней – $N = 100$. Скорость кровотока через иглы равна 400 мл/мин, кончики игл погружены в сосуд ниже центральной оси вены.

Таким образом, медикаментозно регулируя количество мономеров в VWF, открывается возможность уменьшать уровень гидродинамической активации тромбоцитов в катетерах, используемых для гемодиализа.

Заключение к главе IV

В данной главе предложены этапы оценки гидродинамической активации тромбоцитов в сосудах со сложной геометрией. Проведение оценки продемонстрировано для персонализированных и модельных артериовенозных фистул и катетеров, используемых для гемодиализа, гемодинамика которых носит интенсивный характер. Проведена оценка влияния геометрии сосудов (АВФ) пациентов на гидродинамическую активацию тромбоцитов. Установлено, что уровень активации тромбоцитов (*PAL*) определяется комплексным влиянием скорости кровотока (*Q*), количества мономеров в VWF (*N*) и геометрией сосуда (АВФ). Разработанные модели дают возможность вырабатывать практические рекомендации по уменьшению уровня гидродинамической активации тромбоцитов в сосудах со сложной геометрией с интенсивной гемодинамикой.

К практически значимым приложениям результатов работы можно отнести полученную на основании моделирования информацию о месте запуска (локализации) гидродинамической активации тромбоцитов и её величине в сосудах со сложной геометрией, а также рекомендации по хирургической установке АВФ. Среди типов сшивки сосудов в АВФ наиболее безопасным является соединение «конец вены в конец артерии». Расчеты показали, что тупые углы сшивки сосудов в АВФ должны представлять меньшую опасность с точки зрения запуска гидродинамической активации тромбоцитов, чем острые.

Оценка уровня гидродинамической активации тромбоцитов может быть осуществлена для катетеров, используемых для проведения гемодиализа. Она позво-

ляет сравнивать различные постановки катетеров в терминах запуска тромбообразования в интенсивных течениях крови. Увеличение кровотока через иглы, глубины погружения игл и количества мономеров в VWF приводит к увеличению уровня гидродинамической активации тромбоцитов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В рамках представленного исследования разработаны математические модели, позволяющие исследовать механизм гидродинамической активации тромбоцитов в нестационарных интенсивных течениях крови в сосудах со сложной геометрией. В основе этого механизма – разворачивание макромолекул фактора фон Виллебранда (VWF) на поверхности тромбоцитов под действием нестационарных сдвиговых напряжений, которое и приводит к активации тромбоцитов. Показано, что для запуска активации тромбоцитов требуется превышение критического значения величины кумулятивного напряжения сдвига (CSS_{cr}), при котором мультимеры VWF разворачиваются на полную длину. Предложен показатель *PAL*, характеризующий уровень гидродинамической активации тромбоцитов при участии мультимеров VWF в зависимости от скорости кровотока Q . Найдены критические скорости кровотока (Q_{cr}), ниже которых активация тромбоцитов посредством мультимеров VWF не должна иметь место. Определена зависимость Q_{cr} от количества мономеров (N) в мультимере VWF и геометрии сосуда: $Q_{cr} \sim N^\gamma$, где γ определяется геометрией сосуда. Полученные на основе математических моделей выражения, таким образом, позволяют определять уровень гидродинамической активации тромбоцитов (*PAL*) в зависимости от критической скорости кровотока (Q_{cr}), количества мономеров (N) в мультимере VWF и области сосуда со сложной геометрией.

Проведена оценка гидродинамической активации тромбоцитов в сосудах, конфигурация которых соответствует реально существующим в медицинской практике типам сосудов. Реконструкция структуры сосуда человека, использование математической модели для расчета активации тромбоцитов и визуализация результатов моделирования обеспечивают выявление областей сосуда, где происходит активация тромбоцитов. На основе данных, полученных методами медицинской визуализации (магнитно-резонансной ангиографии), с помощью открытых программных средств осуществлялось восстановление персональных особенностей конфигурации сосуда человека. На следующем этапе

с помощью разработанных математических моделей осуществлялась оценка уровня гидродинамической активации тромбоцитов для определенной на предыдущем этапе конфигурации сосуда. На последнем этапе определялись области сосуда, где происходит активация тромбоцитов и, следовательно, существует максимальный риск тромбообразования.

Исследование влияния сложной геометрии на гидродинамическую активацию тромбоцитов позволило выбрать оптимальную конфигурацию хирургически модифицированного сосуда (артериовенозной фистулы, АВФ), соответствующей наименьшему риску тромбообразования. Результаты работы дают основания полагать, что тупые углы сшивки сосудов в АВФ являются более безопасными с точки зрения запуска гидродинамической активации тромбоцитов, чем традиционно используемые на практике острые. Расчеты показали, что среди рассмотренных сосудистых конфигураций АВФ наиболее безопасной является соединение «конец вены в конец артерии».

Проведенное в работе исследование на основе разработанных математических моделей показало, что уровень активации тромбоцитов (*PAL*) определяется комплексным влиянием скорости кровотока (*Q*), количества мономеров в VWF (*N*) и геометрией сосуда (АВФ). Кроме того, предложенная система оценки уровня гидродинамической активации тромбоцитов позволяет учитывать такие особенности геометрии сосудов в АВФ как изменение угла сшивки сосудов и тип сшивки сосудов, а также определять направление кровотока в таких сосудах.

Использование предложенных в работе моделей дает возможность вырабатывать практические рекомендации по уменьшению уровня гидродинамической активации тромбоцитов как путем управления биомеханическими параметрами кровотока (изменением геометрии АВФ), так и за счет регулирования количества мономеров в VWF. К перспективным практически значимым приложениям результатов работы можно отнести полученную на основании моделирования и визуализации решений модели информацию об источнике гидродинамической активации тромбоцитов и её величине, а также рекомендации по хирургической установке АВФ. Открываются перспективы для персонализированной оценки гидродинамической активации тромбоцитов не

только в артериовенозных фистулах, но и в сосудах, сопряженных с аппаратами вспомогательного кровообращения, в сосудах с высокой степенью стенозирования.

При исследовании процессов гидродинамической активации тромбоцитов в интенсивных течениях крови были сделаны некоторые упрощающие допущения. Не принималась во внимание активация плазменного звена системы свертывания крови вследствие того, что в интенсивных течениях крови, в частности в АВФ, преобладают тромбоцитарные тромбы. Исследование влияния плазменного звена ССК на активацию тромбообразования в АВФ является предметом дальнейшего изучения. Стенки сосудов АВФ полагались нерастяжимыми. Это предположение представляется справедливым, например, при отложении солей в медиальном слое сосудов, что приводит к увеличению их жесткости и снижению способности к растяжению. Другой возможный случай – когда в АВФ венозный сосуд уже растянут на предельно возможные значения вследствие усилившегося кровотока. Это дает основание полагать, что сделанные в работе выводы имеют практическое значение.

В работе рассматривалась активация тромбоцитов, происходящая в районе АВФ. Исследование событий на значительном удалении от АВФ и влияние гидродинамической активации тромбоцитов на системную гемодинамику не входило в рамки исследования. Использование персонализированных профилей потока, полученных с помощью методов медицинской визуализации, в будущем может быть усовершенствовано при появлении устройств детектирования с более высоким разрешением. Несмотря на сделанные допущения и некоторое несовершенство современных средств диагностики, настоящая работа позволила получить ряд важных результатов и представляется весьма перспективной.

ВЫВОДЫ

1. Разворачивание фактора фон Виллебранда (VWF) на полную длину в интенсивном, нестационарном кровотоке происходит, если действие кумулятивного напряжения сдвига больше критической величины (CSS_{cr}).
2. Зависимости критических значений напряжения сдвига (τ_{cr}) и кумулятивного напряжения сдвига (CSS_{cr}) от количества мономеров в VWF (N) подчиняются степенному закону: $\tau_{cr} \sim N^{-\frac{2}{3}}$ и $CSS_{cr} \sim N^{\frac{1}{3}}$.
3. Гидродинамическая активация тромбоцитов в сосудах со сложной геометрией может иметь место только в течениях, в которых скорость кровотока выше критического уровня (Q_{cr}).
4. Зависимость критического значения кровотока (Q_{cr}) от количества мономеров в VWF (N) подчиняются степенному закону: $Q_{cr} \sim N^\gamma$, где γ определяется геометрией сосуда.
5. Уровень активации тромбоцитов (PAL) определяется комплексным влиянием скорости кровотока (Q), количества мономеров в VWF (N) и геометрией сосуда.
6. Разработанные модели дают возможность вырабатывать практические рекомендации по уменьшению уровня гидродинамической активации тромбоцитов в сосудах со сложной геометрией.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АВФ – артериовенозная фистула

АДФ – аденозиндифосфат

ВГД – вычислительная гидродинамика

КТ – компьютерная томография

МРА – магнитно-резонансная ангиография

МРТ – магнитно-резонансная томография

ССК – система свертывания крови

УЗИ – ультразвуковое исследование

ТХА₂ – тромбоксан А₂

VWF (von Willebrand Factor) – фактор фон Виллебранда

Список литературы

1. Автаева Ю. Н., Мельников И. С., Васильев С. А., Габбасов З. А. Роль фактора фон Виллебранда в патологии гемостаза // Атеротромбоз. — 2023. — Т. 12, № 2. — С. 79–102.
2. Антонов В. Ф., Черныш А. М., Пасечник В. И. Биофизика. — М.: Владос. 2003.
3. Балуда В. П., Балуда М. В., Деянов И. И., Тлепшуков И. Л. Физиология системы гемостаза. — М. 1995.
4. Бернулли Д. Гидродинамика или записки о силах и движениях жидкостей. Классики науки. — М.: АН СССР. 1959.
5. Бокерия Л. А., Юрпольская Л. А., Матаева Т. В., Макаренко В. Н., Зеленикин М. М. 4D-flow магнитно-резонансная томография в изучении кровотока у пациентов с двунаправленным кавопульмональным анастомозом // Детские болезни сердца и сосудов. — 2016. — Т. 13, № 2. — С. 105–112.
6. Волькенштейн М. В. Биофизика. — М.: Наука. 1988.
7. Воробьев А. И., Городецкий В. М., Шулутко Е. М., Васильев С. А. Острая массивная кровопотеря. — М.: ГЭОТАР-Мед. 2001.
8. Гален К. О назначении частей человеческого тела. — М.: Медицина. 1971.
9. Гарвей В. Анатомическое исследование о движении сердца и крови у животных. Классики науки. — М.: АН СССР. 1948.
10. Герман И. Физика организма человека. — Долгопрудный: Интеллект. 2011.
11. Гросберг А. Ю., Хохлов А. Р. Статистическая физика макромолекул. Учеб. руководство. — М.: Наука. 1989.
12. Гурия Г. Т. Макроскопическое структурообразование в динамике крови в свете теории неравновесных структур // Диссертация на соискание ученой степени доктора физико-математических наук. — Москва. — 2002. — 375 с.
13. Давыдовский И. В. Общая патология человека. — М.: Книга по Требованию. 2012.

14. Ивлев Д. А., Ширинли Ш. Н., Узлова С. Г., Гурия К. Г. Ультразвуковой мониторинг процессов свертывания и фибринолиза в интенсивных потоках крови // Биофизика. — 2018. — Т. 63, № 4. — С. 803–811.
15. Казанцев А. Н., Виноградов Р. А., Захаров Ю. Н., Борисов В. Г., Чернявский М. А., Кравчук В. Н., Шматов Д. В., Черных К. П., Сорокин А. А., Багдавадзе Г. Ш., Артюхов С. В., Хубулава Г. Г. Прогнозирование рестеноза после каротидной эндартерэктомии методом компьютерного моделирования // Журнал им. Н. В. Склифосовского «Неотложная медицинская помощь». — 2021. — Т. 10, № 2. — С. 401–407.
16. Левтов В. А., Регирер С. А., Шадрин Н. Х. Реология крови. — М.: Медицина. 1982.
17. Лещенко В. Г., Ильич Г. К. Медицинская и биологическая физика. — М.: НИЦ ИНФРА-М. 2017.
18. Лобанов А. И., Старожилова Т. К., Гурия Г. Т. Численное исследование структурообразования при свертывании крови // Математическое моделирование». — 1997. — Т. 9, № 8. — С. 83–95.
19. Мазуров А. В. Физиология и патология тромбоцитов. — М.: Литтерра. 2011.
20. Мелькумянц А. М., Балашов С. А. Механочувствительность артериального эндотелия. — М.: Триада. 2005.
21. Нечипуренко Д. Ю., Пантелеев М. А., Синауридзе Е. И., Троянова К. С., Мегалинский А. Д., Подоплелова Н. А., Шибеко А. М., Баландина А. Н., Кольцова Е. В., Атауллаханов Ф. И. Механизмы регуляции свертывания крови: история исследований и перспективы // Биофизика. — 2023. — Т. 68, № 1. — С. 66–78.
22. Ньютон И. Математические начала натуральной философии. — М.: Наука. 1989.
23. Пантелеев М. А., Васильев С. А., Синауридзе Е. И., Воробьев А. И., Атауллаханов Ф. И. Практическая коагулология. — М.: Практическая медицина. 2011.

24. Ризниченко Г. Ю. Лекции по математическим моделям в биологии. — 2-е изд. испр. и доп. — М.– Ижевск: Институт компьютерных исследований, НИЦ «Регулярная и хаотическая динамика». 2010.
25. Ройтман Е. В., Шабалина А. А., Танащян М. М. Формализованная оценка системной тромбогенности у пациентов с ишемическим инсультом, развившимся на фоне истинной полицитемии. — 2020. — № 2. — С. 105–114.
26. Романовский Ю. М., Степанова Н. В., Чернавский Д. С. Математическая биофизика. — М.: Наука. 1984.
27. Рубин А. Б. Биофизика: в 3-х томах. Т. I. Теоретическая биофизика. — М.– Ижевск: Институт компьютерных исследований. 2013.
28. Салихова Т. Ю., Пушин Д. М., Гурия Г. Т. Исследование гидродинамической активации тромбоцитов в артериовенозных фистулах для гемодиализа // Компьютерные исследования и моделирование. — 2023. — Т. 15, № 3. — С. 703–721.
29. Сивухин Д. В. Общий курс физики. Механика. Том 1. — М.: Наука. 1979.
30. Синьков С. В., Заболотских И. Б., Ройтман Е. В. Диагностика и коррекция расстройств системы гемостаза. — М.: Практическая медицина. 2017.
31. Федоренко Р. П. Введение в вычислительную физику. — М.: Моск. физ. техн. ин-т. 1994.
32. Шмидт А. А. О волокнине и причинах ее свертывания // Военно-медицинский журнал. — 1864. — Т. 89. — С. 34–52.
33. Шмидт Р., Тевс Г., Ульмер Х.Ф. Физиология человека. Том 2. — М.: Мир. 2005.
34. Adams A., Osman A. Dialysis access steal syndrome // Journal of Emergency Nursing. — 2020. — Vol. 46, No. 4. — P. 524–526.
35. Adrian R. J., Westerweel J. Particle image velocimetry. Cambridge: Cambridge University Press, 2011.
36. Ahrens J., Geveci B., Law C. Paraview: an end-user tool for large data visualization // Visualization handbook. Burlington: Elsevier, 2005. — P. 717–731.

37. Akselrod B. A., Balashova E. N., Bautin A. E., Bakhovadinov B. B., Biryukova L. S. et al. Clinical guidelines for red blood cell transfusion // *Russian Journal of Hematology and Transfusiology*. — 2019. — Vol. 63, No. 4. — P. 372–435.
38. Aleman M. M., Walton B. L., Byrnes J. R., Wolberg A. S. Fibrinogen and red blood cells in venous thrombosis // *Thrombosis research*. — 2014. — Vol. 133, No. 1. — P. S38–S40.
39. Alexander-Katz A., Netz R. R. Dynamics and instabilities of collapsed polymers in shear flow // *Macromolecules*. — 2008. — Vol. 41, No. 9. — P. 3363–3374.
40. Allon M. Vascular access for hemodialysis patients: New data should guide decision making // *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. — 2019. — Vol. 14, No. 6. — P. 954–961.
41. Alnahhal K. I., Rowse J., Kirksey L. The challenging surgical vascular access creation // *Cardiovascular Diagnosis and Therapy*. — 2023. — Vol. 13, No. 1. — P. 162–172.
42. Anderson J. D., Wendt J. *Computational fluid dynamics*. New York: McGraw-Hill, 1995.
43. Antiga L., Piccinelli M., Botti L., Ene-Iordache B., Remuzzi A., Steinman D. A. An image-based modeling framework for patient-specific computational hemodynamics // *Medical & Biological Engineering & Computing*. — 2008. — Vol. 46, No. 11. — P. 1097–1112.
44. Avdonin P. P., Tsvetaeva N. V., Goncharov N. V., Rybakova E. Yu., Trufanov S. K., Tsitrina A. A., Avdonin P. V. Von Willebrand Factor in health and disease // *Biochemistry (Moscow), Supplement Series A: Membrane and Cell Biology*. — 2021. — Vol. 15, No. 3. — P. 201–218.
45. Ayyoub S., Orriols R., Oliver E., Ceide O. T. Thrombosis models: an overview of common in vivo and in vitro models of thrombosis // *International Journal of Molecular Sciences*. — 2023. — Vol. 24, No. 3. — P. 2569.
46. Bashar K., Medani M., Bashar H., Ahmed K., Aherne T., Moloney T., Walsh S. R. End-to-side versus side-to-side anastomosis in upper limb arteriovenous fistula for

- dialysis access: a systematic review and a meta-analysis // *Annals Vascular Surgery*. — 2018. — Vol. 47. — P. 43–53.
47. Batchelor C. K., Batchelor G. K. *An introduction to fluid dynamics*. Cambridge: Cambridge University Press, 2000.
 48. Belmont B., Park D. W., Shih A., Leavitt M., Plattner B., Henke P. K., Weitzel W. F. A pilot study to measure vascular compliance changes during fistula maturation using open-source software // *The Journal of Vascular Access*. — 2019. — Vol. 20, No. 1. — P. 41–45.
 49. Bloom A. L. *Physiology of blood coagulation* // *Pathophysiology of Haemostasis and Thrombosis*. — 1990. — Vol. 20, No. Suppl. 1. — P. 14–29.
 50. Bluestein D., Niu L., Schoephoerster R. T., Dewanjee M. K. Fluid mechanics of arterial stenosis: relationship to the development of mural thrombus // *Annals of biomedical engineering*. — 1997. — Vol. 25, No. 2. — P. 344–356.
 51. Bode A. S., Tordoir J. H. M. *Vascular access for hemodialysis therapy* // *Modelling and Control of Dialysis Systems. Volume 1: Modeling Techniques of Hemodialysis Systems*. Heidelberg: Springer, 2013. — P. 235–303.
 52. Botti L., Van Canneyt K., Kaminsky R., Claessens T., Planken R. N., Verdonck P., Remuzzi A., Antiga L. Numerical evaluation and experimental validation of pressure drops across a patient-specific model of vascular // *Cardiovascular Engineering and Technology*. — 2013. — Vol. 4, No. 4. — P. 485–499.
 53. Bozzetto M., Rota S., Vigo V., Casucci F., Lomonte C., Morale W., Senatore M., Tazza L., Lodi M., Remuzzi G., Remuzzi A. Clinical use of computational modeling for surgical planning of arteriovenous fistula for hemodialysis // *BMC Medical Informatics and Decision Making*. — 2017. — Vol. 17. — P. 26.
 54. Branchford B. R., Ng C. J., Neeves K. B., Di Paola J. Microfluidic technology as an emerging clinical tool to evaluate thrombosis and hemostasis // *Thrombosis research*. — 2015. — Vol. 136, No. 1. — P. 13–19.
 55. Brown C. H., Leverett L. B., Lewis W., Alferey Jr. C. P., Hellums J. D. Morphological, biochemical, and functional changes in human platelets subjected to shear

- stress // *Journal of Laboratory and Clinical Medicine*. — 1975. — Vol. 86, No. 3. — P. 462–471.
56. Browne L. D., Walsh M. T., Griffin P. Experimental and numerical analysis of the bulk flow parameters within an arteriovenous fistula // *Cardiovascular Engineering and Technology*. — 2015. — Vol. 6, No. 4. — P. 450–462.
57. Burton J. O., Corbett R. W., Kalra P. A., Vas P., Yiu V., Chrysochou C., Kir-mizis D. Recent advances in treatment of haemodialysis // *Journal of the Royal Society of Medicine*. — 2021. — Vol. 114, No. 1. — P. 30–37.
58. Cadroy Y., Houghten R. A., Hanson S. R. RGDV peptide selectively inhibits platelet-dependent thrombus formation in vivo. Studies using a baboon model // *Journal of Clinical Investigation*. — 1989. — Vol. 84, No. 3. — P. 939–944.
59. Cannon III, R. O. Role of nitric oxide in cardiovascular disease: focus on the endothelium // *Clinical chemistry*. — 1998. — Vol. 44, No. 8. — P. 1809–1819.
60. Caro C. G., Pedley T. J., Schroter R. C., Seed W. A. Basic ideas in fluid mechanics // *The Mechanics of the Circulation*. Second edition. Cambridge: Cambridge University Press, 2012.
61. Caroli A., Manini S., Antiga L., Passera K., Ene-Iordache B., Rota S., Remuzzi G., Bode A., Leermakers J., van de Vosse F. N., Vanholder R., Malovrh M., Tordoir J., Remuzzi A., ARCH project Consortium. Validation of a patient-specific hemodynamic computational model for surgical planning of vascular access in hemodialysis patients // *Kidney international*. — 2013. — Vol. 84, No. 6. — P. 1237–1245.
62. Carroll J. E., Colley E. S., Thomas S. D., Varcoe R. L., Simmons A., Barber T. J. Tracking geometric and hemodynamic alterations of an arteriovenous fistula through patient-specific modelling // *Computer methods and programs in biomedicine*. — 2020. — Vol. 186. — P. 105203.
63. Carroll J., Varco R. L., Barber T., Simmons A. Reduction in anastomotic flow disturbance within a modified end-to-side arteriovenous fistula configuration: Results of a computational flow dynamic model // *Nephrology*. — 2019. — Vol. 24, No. 2. — P. 245–251.

64. Casa L. D. C., Deaton D. H., Ku D. N. Role of high shear rate in thrombosis // *Journal of Vascular Surgery*. — 2015. — Vol. 61, No. 4. — P. 1068–1080.
65. Casa L. D., Ku D. N. High shear thrombus formation under pulsatile and steady flow // *Cardiovascular Engineering and Technology*. — 2014. — Vol. 5, No. 2. — P. 154–163.
66. Casa L. D., Ku, D. N. Thrombus formation at high shear rates // *Annual Review of Biomedical Engineering*. — 2017. — Vol. 19. — P. 415–433.
67. Cecchi E., Giglioli C., Valente S., Lazzeri C., Gensini G. F., Abbate R., Mannini L. Role of hemodynamic shear stress in cardiovascular disease // *Atherosclerosis*. — 2011. — Vol. 214, No. 2. — P. 249–256.
68. Celik I. B., Ghia U., Roache P. J., Freitas C. J. Procedure for estimation and reporting of uncertainty due to discretization in CFD applications // *Journal of Fluids Engineering*. — 2008. — Vol. 130, No. 7. — P. 078001.
69. Chan C. H., Simmonds M. J., Fraser K. H., Igarashi K., Ki K. K., Murashige T., Joseph M. T., Fraser J. F., Tansley G. D., Watanabe N. Discrete responses of erythrocytes, platelets, and von Willebrand factor to shear // *Journal of Biomechanics*. — 2022. — Vol. 130. — P. 110898.
70. Chen Z., Mondal N. K., Ding J., Koenig S. C., Slaughter M. S., Wu Z. J. Paradoxical effect of nonphysiological shear stress on platelets and von Willebrand factor // *Artificial Organs*. — 2016. — Vol. 40, No. 7. — P. 659–668.
71. Chiu W. C., Tran P. L., Khalpey Z., Lee E., Woo Y. R., Slepian M. J., Bluestein D. Device thrombogenicity emulation: an in silico predictor of in vitro and in vivo ventricular assist device thrombogenicity // *Scientific Reports*. — 2019. — Vol. 9. — P. 2946.
72. Colley E., Simmons A., Varcoe R., Thomas S., Barber T. Arteriovenous fistula maturation and the influence of fluid dynamics // *Proceedings of the Institution of Mechanical Engineers, Part H: Journal of Engineering in Medicine*. — 2020. — Vol. 234, No. 11. — P. 1197–1208.

73. Corral-Acero J., Margara F., Marciniak M., Rodero C., Loncaric F. et al. The 'Digital Twin' to enable the vision of precision cardiology // *European Heart Journal*. — 2020. — Vol. 41, No. 48. — P. 4556–4564.
74. Costa P. F., Albers H. J., Linssen J. E. A., Middelkamp H. H. T., van der Hout L., Passier R., van den Berg A., Malda J., van der Meer A. D. Mimicking arterial thrombosis in a 3D-printed microfluidic in vitro vascular model based on computed tomography angiography data // *Lab on a Chip*. — 2017. — Vol. 17, No. 16. — P. 2785–2792.
75. Crank J., Nicolson P. A practical method for numerical evaluation of solutions of partial differential equations of the heat-conduction type // *Advances in Computational Mathematics*. — 1996. — Vol. 6. — P. 207–226.
76. Davie E. W. Biochemical and molecular aspects of the coagulation cascade // *Thrombosis and haemostasis*. — 1995. — Vol. 74, No. 07. — P. 1–6.
77. Davie E.W., Ratnoff O.D. Waterfall sequence for intrinsic blood clotting // *Science*. — 1964. — Vol. 145, No. 3638. — P. 1310–1312.
78. Davies P. F. How do vascular endothelial cells respond to flow? // *Physiology*. — 1989. — Vol. 4, No. 1. — P. 22–25.
79. De Andrade Silva J., Karam-Filho J., Borges C. C. H. Computational analysis of anastomotic angles by blood flow conditions in side-to-end radio-cephalic fistulae used in hemodialysis // *Journal of Biomedical Science and Engineering*. — 2015. — Vol. 8, No. 3. — P. 131–141.
80. Decorato I., Kharboutly Z., Vassallo T., Penrose J., Legallais C., Salsac A. V. Numerical simulation of the fluid structure interactions in a compliant patient-specific arteriovenous fistula // *International journal for numerical methods in biomedical engineering*. — 2014. — Vol. 30, No. 2. — P. 143–159.
81. Demer L., Tintut Y. Vascular calcification: pathobiology of a multifaceted disease // *Circulation*. — 2008. — Vol. 117, No. 22. — P. 2938–2948.
82. Di Stasio E., De Cristofaro R. The effect of shear stress on protein conformation: Physical forces operating on biochemical systems: The case of von Willebrand factor // *Biophysical chemistry*. — 2010. — Vol. 153, No. 1. — P. 1–8.

83. Dixon B. Why don't fistulas mature? // *Kidney International*. — 2006. — Vol. 70, No. 8. — P. 1413–1422.
84. Dong J. F., Whitelock J., Bernardo A., Ball C., Cruz M. A. Variations among normal individuals in the cleavage of endothelial-derived ultra-large von Willebrand factor under flow // *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. — 2004. — Vol. 2, No. 8. — P. 1460–1466.
85. Ene-Iordache B., Cattaneo L., Dubini G., Remuzzi A. Effect of anastomosis angle on the localization of disturbed flow in 'side-to-end' fistulae for haemodialysis access // *Nephrology Dialysis Transplantation*. — 2013. — Vol. 28, No. 4. — P. 997–1005.
86. Ene-Iordache B., Remuzzi A. Blood flow in idealized vascular access for hemodialysis: a review of computational studies // *Cardiovascular engineering and technology*. — 2017. — Vol. 8, No. 3. — P. 295–312.
87. Ene-Iordache B., Remuzzi A. Disturbed flow in radial-cephalic arteriovenous fistulae for haemodialysis: low and oscillating shear stress locates the sites of stenosis // *Nephrology Dialysis Transplantation*. — 2012. — Vol. 27, No. 1. — P. 358–368.
88. Faull R., Rao N., Worthley M. Do arteriovenous fistulas increase cardiac risk? // *Seminars in Dialysis*. — 2018. — Vol. 31, No. 4. — P. 357–361.
89. Federici A. B., Berntorp E. E., Lillicrap D., Montgomery R. R. *Textbook of von Willebrand Disease. Basic and clinical aspects. Second edition.* Hoboken: John Wiley & Sons. 2024.
90. Fogarty H., Doherty D., O'Donnell J. S. New developments in von Willebrand disease // *British journal of haematology*. — 2020. — Vol. 191, No. 3. — P. 329–339.
91. Furie B., Furie B. C. Thrombus formation in vivo // *The Journal of clinical investigation*. — 2005. — Vol. 115, No. 12. — P. 3355–3362.
92. Gameiro J., Ibeas J. Factors affecting arteriovenous fistula dysfunction: a narrative review // *The Journal of Vascular Access*. — 2020. — Vol. 21, No. 2. — P. 134–147.

93. Gantner B. N., LaFond K. M., Bonini M. G. Nitric oxide in cellular adaptation and disease // *Redox Biology*. — 2020. — Vol. 34. — P. 101550.
94. Gavrish A. Y., Biryukova L. S., Galstyan G. M., Golobokov A.V., Polyanskaya T., Zorenko V. Yu., Konyashina N. I., Gorgidze L. A., Stolyarevich E. S. Features of renal replacement therapy in a patient with hemophilia A // *Nephrology and Dialysis*. — 2019. — Vol. 21, No. 3. — P. 362–369.
95. Gillespie A. H., Doctor A. Red blood cell contribution to hemostasis // *Frontiers in Pediatrics*. — 2021. — Vol. 9. — P. 629824.
96. Gogia S., Neelamegham S. Role of fluid shear stress in regulating VWF structure, function and related blood disorders // *Biorheology*. — 2015. — Vol. 52, No. 5-6. — P. 319–335.
97. Domingues M. M., Carvalho F. A., Santos N. C. Nanomechanics of blood clot and thrombus formation // *Annual Review of Biophysics*. — 2022. — Vol. 51. — P. 201–221.
98. Goto S., Ikeda Y., Saldívar E., Ruggeri Z. M. Distinct mechanisms of platelet aggregation as a consequence of different shearing flow conditions // *The Journal of clinical investigation*. — 1998. — Vol. 101, No. 2. — P. 479–486.
99. Goto S., Salomon D. R., Ikeda Y., Ruggeri Z. M. Characterization of the unique mechanism mediating the shear-dependent binding of soluble von Willebrand Factor to platelets // *Journal of Biological Chemistry*. — 1995. — Vol. 270, No. 40. — P. 23352–23361.
100. Guidelines Committee. 2003 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension // *Journal of Hypertension*. — 2003. — Vol. 21, No. 6. — P. 1011–1053.
101. Gunasekera S., Ng O., Thomas S., Varcoe R., de Silva C., Barber T. Tomographic PIV analysis of physiological flow conditions in a patient-specific arteriovenous fistula // *Experiments in Fluids*. — 2020. — Vol. 61, No. 12. — P. 1–14.
102. Guria K. G., Guria G. Th. Spatial aspects of blood coagulation: Two decades of research on the self-sustained traveling wave of thrombin // *Thrombosis Research*. — 2015. — Vol. 135, No. 3. — P. 423–433.

103. Guyton A. C., Hall J. E. Textbook of medical physiology. Eleventh edition. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2006.
104. Han J., Trumble D. R. Cardiac assist devices: early concepts, current technologies, and future innovations // *Bioengineering*. — 2019. — Vol. 6, No. 1. — P. 18.
105. Hansen K. B., Arzani A., Shadden S. C. Mechanical platelet activation potential in abdominal aortic aneurysms // *Journal of Biomechanical Engineering*. — 2015. — Vol. 137, No. 4. — P. 041005.
106. Hansen C. D., Johnson C. R. The visualization handbook. Burlington: Elsevier Butterworth Heinemann, 2005.
107. Hayward C. P. M., Harrison P., Cattaneo et al., 2019, Ortel T. L., Rao A. K. Platelet function analyzer (PFA)-100 closure time in the evaluation of platelet disorders and platelet function // *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. — 2006. — Vol. 4, No. 2. — P. 312–319.
108. He Y., Shiu Y. T., Pike D. B., Roy-Chaudhury P., Cheung A. K., Berceli S. A. Comparison of hemodialysis arteriovenous fistula blood flow rates measured by Doppler ultrasound and phase-contrast magnetic resonance imaging // *Journal of Vascular Surgery*. — 2018. — Vol. 68, No. 6. — P. 1848–1857.
109. Hellums J. D., Peterson D. M., Stathopoulos N. A., Moake J. L., Giorgio T. D. Studies on the mechanisms of shear-induced platelet activation // *Cerebral Ischemia and Hemorheology*. Berlin: Springer, 1987. — P. 80–89.
110. Hemker H. C., Al Dieri R., De Smedt E., Béguin S. Thrombin generation, a function test of the haemostatic-thrombotic system // *Thrombosis and haemostasis*. — 2006. — Vol. 96, No. 11. — P. 553–561.
111. Hentschel D. M. Determinants of arteriovenous fistula maturation // *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. — 2018. — Vol. 13, No. 9. — P. 1307–1308.
112. Himburg H. A., Grzybowski D. M., Hazel A. L., LaMack J. A., Li X. M., Friedman M. H. Spatial comparison between wall shear stress measures and porcine arterial endothelial permeability // *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*. — 2004. — Vol. 286, No. 5. — P. H1916–H1922.

113. Himmelfarb J., Vanholder R., Mehrotra R., Tonelli M. The current and future landscape of dialysis // *Nature Reviews Nephrology*. — 2020. — Vol. 16, No. 10. — P. 573–585.
114. Hoffman M., Monroe III D. M. A cell-based model of hemostasis // *Thrombosis and haemostasis*. — 2001. — Vol. 85, No. 6. — P. 958–965.
115. Holme P. A., Orvim U., Hamers M. J., Solum N. O., Brosstad F. R., Barstad R. M., Sakariassen K. S. Shear-induced platelet activation and platelet microparticle formation at blood flow conditions as in arteries with a severe stenosis // *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. — 1997. — Vol. 17, No. 4. — P. 646–653.
116. Horiuchi H., Doman T., Kokame K., Saiki Y., Matsumoto M. Acquired von Willebrand syndrome associated with cardiovascular diseases // *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis*. — 2019. — Vol. 26, No. 4. — P. 303–314.
117. Hose D. R., Lawford P. V., Huberts W., Hellevik L. R., Omholt S. W., van de Vosse F. N. Cardiovascular models for personalised medicine: Where now and where next? // *Medical Engineering & Physics*. — 2019. — Vol. 72. — P. 38–48.
118. Huck V., Schneider M. F., Gorzelanny C., Schneider S. W. The various states of von Willebrand factor and their function in physiology and pathophysiology // *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. — 2014. — Vol. 111, No. 4. — P. 598–609.
119. Hull J. E., Balakin B. V., Kellerman B. M., Wrolstad D. K. Computational fluid dynamic evaluation of the side-to-side anastomosis for arteriovenous fistula // *Journal of Vascular Surgery*. — 2012. — Vol. 58, No. 1. — P. 187–193.
120. Issa R. I. Solution of the implicitly discretised fluid flow equations by operator-splitting // *Journal of Computational Physics*. — 1986. — Vol. 62, No. 1. — P. 40–65.
121. Jasak H. OpenFOAM: open source CFD in research and industry // *International Journal of Naval Architecture and Ocean Engineering*. — 2009. — Vol. 1, No. 2. — P. 89–94.

122. Jiang Y., Fu H., Springer T. A., Wong W. P. Electrostatic steering enables flow-activated von Willebrand Factor to bind platelet glycoprotein, revealed by single-molecule stretching and imaging // *Journal of Molecular Biology*. — 2019. — Vol. 431, No. 7. — P. 1380–1396.
123. Jigar Panchal H., Kent N. J., Knox A. J., Harris L. F. Microfluidics in haemostasis: a review // *Molecules*. — 2020. — Vol. 25, No. 4. — P. 833.
124. Jin W. T., Zhang G. F., Liu H. C., Zhang H., Li B., Zhu X. Q. Non-contrast-enhanced MR angiography for detecting arteriovenous fistula dysfunction in haemodialysis patients // *Clinical Radiology*. — 2015. — Vol. 70, No. 8. — P. 852–857.
125. Jones R. G., Morgan R. A. Review of the current status of percutaneous endovascular arteriovenous fistula creation for haemodialysis access // *CardioVascular and Interventional Radiology*. — 2019. — Vol. 42, No. 1. — P. 1–9.
126. Kannan M., Ahmad F., Saxena R. Platelet activation markers in evaluation of thrombotic risk factors in various clinical settings // *Blood Reviews*. — 2019. — Vol. 37. — P. 100583.
127. Keesler D. A., Flood V. H. Current issues in diagnosis and treatment of von Willebrand disease // *Research and Practice in Thrombosis and Haemostasis*. — 2018. — Vol. 2, No. 1. — P. 34–41.
128. Keshavarz-Motamed Z., Del Alamo J. C., Bluestein D., Edelman E. R., Wentzel J. J. Novel methods to advance diagnostic and treatment value of medical imaging for cardiovascular disease // *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*. — 2022. — Vol. 10. — P. 987326.
129. Kharboutly Z., Deplano V., Bertrand E., Legallais C. Numerical and experimental study of blood flow through a patient-specific arteriovenous fistula used for hemodialysis // *Medical Engineering & Physics*. — 2010. — Vol. 32, No. 2. — P. 111–118.
130. Kim D., Bresette C., Liu Z., Ku D. N. Occlusive thrombosis in arteries // *APL Bioengineering*. — 2019. — Vol. 3, No. 4. — P. 041502.

131. Kim D. A., Ku D. N. Structure of shear-induced platelet aggregated clot formed in an in vitro arterial thrombosis model // *Blood Advances*. — 2022. — Vol. 6, No. 9. — P. 2872–2883.
132. Konner K., Lomonte C., Basile C. Placing a primary arteriovenous fistula that works — more or less known aspects, new ideas // *Nephrology Dialysis Transplantation*. — 2013. — Vol. 28, No. 4. — P. 781–784.
133. Koupenova M., Kehrel B. E., Corkrey H. A., Freedman J. E. Thrombosis and platelets: an update // *European Heart Journal*. — 2017. — Vol. 38, No. 11. — P. 785–791.
134. Kroll M. H., Hellums J. D., McIntire L. V., Schafer A. I., Moake J. L. Platelets and shear stress // *Blood*. — 1996. — Vol. 88, No. 5. — P. 1525–1541.
135. Lancellotti S., Sacco M., Basso M., De Cristofaro R. Mechanochemistry of von Willebrand factor // *Biomolecular Concepts*. — 2019. — Vol. 10, No. 1. — P. 194–208.
136. Lawson J. H., Niklason L. E., Roy-Chaudhury P. Challenges and novel therapies for vascular access in haemodialysis // *Nature Reviews Nephrology*. — 2020. — Vol. 16, No. 10. — P. 586–602.
137. Lee H., Kim G., Lim C., Lee B., Shin S. A simple method for activating the platelets used in microfluidic platelet aggregation tests: Stirring-induced platelet activation // *Biomicrofluidics*. — 2016. — Vol. 10, No. 6. — P. 064118.
138. Lee J., Kim S., Kim S. M., Song R., Kim H. K., Park J. S., Park S. C. Assessing radiocephalic wrist arteriovenous fistulas of obtuse anastomosis using computational fluid dynamics and clinical application // *Journal of Vascular Access*. — 2016. — Vol. 17, No. 6. — P. 512–520.
139. Lee S. W., Steinman D. A. On the relative importance of rheology for image-based CFD models of the carotid bifurcation // *Journal of Biomechanical Engineering*. — 2007. — Vol. 129, No. 2. — P. 273–279.
140. Lesage D., Angelini E. D., Bloch I., Funke-Lea G. A review of 3D vessel lumen segmentation techniques: Models, features and extraction schemes // *Medical Image Analysis*. — 2009. — Vol. 13, No. 6. — P. 819–845.

141. Lewington S., Clarke R., Qizilbash N., Peto R., Collins R., Prospective Studies Collaboration. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies // *Lancet*. — 2002. — Vol. 360, No. 9349. — P. 1903–1913.
142. Löf A., Müller J. P., Brehm M. A. A biophysical view on von Willebrand factor activation // *Journal of Cellular Physiology*. — 2018. — Vol. 233, No. 2. — P. 799–810.
143. Lok C. E., Huber T. S., Lee T., Shenoy S., Yevzlin A. S., Abreo K., Allon M., Asif A., Astor B. C., Glickman M. H., Graham J. KDOQI clinical practice guideline for vascular access: 2019 update // *American Journal of Kidney Diseases*. — 2020. — Vol. 75, No. 4 Suppl 2. — P. S1–S164.
144. Long B., Robertson J., Koyfman A., Brady W. Left ventricular assist devices and their complications: a review for emergency clinicians // *American Journal of Emergency Medicine*. — 2019. — Vol. 37, No. 8. — P. 1562–1570.
145. Luraghi G., Migliavacca F., García-González A., Chiastra C., Rossi A., Cao D., Stefanini G., Rodriguez Matas J. F. On the modeling of patient-specific transcatheter aortic valve replacement: a fluid-structure interaction approach // *Cardiovascular Engineering and Technology*. — 2019. — Vol. 10, No. 3. — P. 437–455.
146. MacFarlane R. G. An enzyme cascade in the blood clotting mechanism, and its function as a biochemical amplifier // *Nature*. — 1964. — Vol. 202. — P. 498–499.
147. Malone G., Abdelsayed G., Bligh F., Al Qattan F., Syed S., Varatharajullu P., Msellati A., Mwipatayi D., Azhar M., Malone A., Fatimi S. H., Conway C., Hameed A. Advancements in left ventricular assist devices to prevent pump thrombosis and blood coagulopathy // *Journal of Anatomy*. — 2023. — Vol. 242, No. 1. — P. 29–49.
148. Mangin P. H., Gardiner E. E., Nesbitt W. S., Kerrigan S. W., Korin N., Lam W. A., Panteleev M. A. In vitro flow based systems to study platelet function and thrombus formation: recommendations for standardization: communication from

- the SSC on Biorheology of the ISTH // *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. — 2020. — Vol. 18, No. 3. — P. 748–752.
149. Mangrum A., Okusa M. D. Mechanisms underlying vascular access dysfunction // *Drug Discovery Today: Disease Mechanisms*. — 2007. — Vol. 4, No. 3. — P. 147–151.
150. Manov J. J., Mohan P. P., Vazquez-Padron R. Arteriovenous fistulas for hemodialysis: Brief review and current problems // *Journal of Vascular Access*. — 2022. — Vol. 23, No. 5. — P. 839–846.
151. Manukhina E. B., Smirin B. V., Malyshev I. Y., Stoclet J. C., Muller B., Solodkov A. P., Shebeko V. I., Vanin A. F. Nitric oxide storage in the cardiovascular system // *Biology Bulletin of the Russian Academy of Sciences*. — 2002. — Vol. 29, No. 5. — P. 477–486.
152. Markl M., Frydrychowicz A., Kozerke S., Hope M., Wieben O. 4D flow MRI // *Journal of Magnetic Resonance Imaging*. — 2012. — Vol. 36, No. 5. — P. 1015–1036.
153. Marom G., Bluestein D. Lagrangian methods for blood damage estimation in cardiovascular devices — How numerical implementation affects the results // *Expert Review of Medical Devices*. — 2016. — Vol. 13, No. 2. — P. 113–122.
154. McCullough J. W. S., Coveney P. V. High fidelity blood flow in a patient-specific arteriovenous fistula // *Scientific Reports*. — 2021. — Vol. 11, No. 1. — P. 22301.
155. McGah P. M., Leotta D. F., Beach K. W., Aliseda A. Effects of wall distensibility in hemodynamic simulations of an arteriovenous fistula // *Biomechanics and Modeling in Mechanobiology*. — 2014. — Vol. 13, No. 3. — P. 679–695.
156. McGrath R. T., McRae E., Smith O. P., O'Donnell J. S. Platelet von Willebrand factor—structure, function and biological importance // *British Journal of Haematology*. — 2010. — Vol. 148, No. 6. — P. 834–843.
157. Melkumyants A. M., Balashov S. A., Khayutin V. M. Endothelium dependent control of arterial diameter by blood viscosity // *Cardiovascular Research*. — 1989. — Vol. 23, No. 9. — P. 741–747.
158. Michelson A. Platelets. Third edition. Amsterdam: Academic Press, 2013.

159. Michelson A., Cattaneo M., Frelinger A., Newman P. Platelets. Fourth Edition. Cambridge: Academic Press, 2019.
160. Mickley V. Steal syndrome — strategies to preserve vascular access and extremity // *Nephrology Dialysis Transplantation*. — 2008. — Vol. 23, No. 1. — P. 19–24.
161. Moake J. L., Turner N. A., Stathopoulos N. A., Nolasco L. H., Hellums J. D. Involvement of large plasma von Willebrand factor (vWF) multimers and unusually large vWF forms derived from endothelial cells in shear stress-induced platelet aggregation // *Journal of Clinical Investigation*. — 1986. — Vol. 78, No. 6. — P. 1456–1461.
162. Moccia S., De Momi E., El Hadji S., Mattos L. S. Blood vessel segmentation algorithms — review of methods, datasets and evaluation metrics // *Computer Methods and Programs in Biomedicine*. — 2018. — Vol. 158. — P. 71–91.
163. Morawitz P. Die Chemie der Blutgerinnung // *Ergebnisse der Physiologie*. — 1905. — Vol. 4. — P. 307–423.
164. Morris P. D., Narracott A., von Tengg-Kobligk H., Silva Soto D. A., Hsiao S., Lungu A., Evans P., Bressloff N. W., Lawford P. V., Hose D. R., Gunn J. P. Computational fluid dynamics modelling in cardiovascular medicine // *Heart*. — 2016. — Vol. 102, No. 1. — P. 18–28.
165. Moukalled F., Mangani L., Darwish M. Boundary Conditions in OpenFOAM and uFVM // *The Finite Volume Method in Computational Fluid Dynamics*. Cham: Springer, 2016. — P. 745–759.
166. Murphy E. A., Ross R. A., Jones R. G., Gandy S. J., Aristokleous N., Salsano M., Weir-McCall J. R., Matthew S., Houston J. G. Imaging in vascular access // *Cardiovascular Engineering and Technology*. — 2017. — Vol. 8, No. 3. — P. 255–272.
167. Nesbitt W. S., Westein E., Tovar-Lopez F. J., Tolouei E., Mitchell A., Fu J., Carberry J., Fouras A., Jackson S. P. A shear gradient-dependent platelet aggregation mechanism drives thrombus formation // *Nature Medicine*. — 2009. — Vol. 15, No. 6. — P. 665–673.

168. Newby A. C., Zaltsman A. B. Molecular mechanisms in intimal hyperplasia // *Journal of Pathology*. — 2000. — Vol. 190, No. 3. — P. 300–309.
169. Ng O., Gunasekera S. D., Thomas S. D., Varcoe R. L., Barber T. J. The effect of assumed boundary conditions on the accuracy of patient-specific CFD arteriovenous fistula model // *Computer Methods in Biomechanics and Biomedical Engineering: Imaging & Visualization*. — 2022. — Vol. 11, No. 12. — P. 1–13.
170. O'Brien J. R. Shear-induced platelet aggregation // *The Lancet*. — 1990. — Vol. 335, No. 8691. — P. 711–713.
171. Okhota S., Melnikov I., Avtaeva Y., Kozlov S., Gabbasov Z. Shear stress-induced activation of von Willebrand factor and cardiovascular pathology // *International Journal of Molecular Sciences*. — 2020. — Vol. 21, No. 20. — P. 7804.
172. Orvim U., Barstad R. M., Vlasuk G. P., Sakariassen K. S. Effect of selective factor Xa inhibition on arterial thrombus formation triggered by tissue factor/factor VIIa or collagen in an ex vivo model of human shear dependent thrombus formation // *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. — 1995. — Vol. 15, No. 12. — P. 2188–2194.
173. Pahlavanian M. H., Ganji D. D. Computational assessment of venous anastomosis angles and graft configurations in arteriovenous graft // *Results in Engineering*. — 2023. — Vol. 17. — P. 100944.
174. Panzer S., Gilma P. Methods for testing platelet function for transfusion medicine // *Vox Sanguinis*. — 2011. — Vol. 101, No. 1. — P. 1–9.
175. Papaioannou T. G., Stefanadis C. Vascular wall shear stress: basic principles and methods // *Hellenic Journal of Cardiology*. — 2005. — Vol. 46, No. 1. — P. 9–15.
176. Parshin D. V., Kuyanov Y. O., Kislitsin D. S., Windberger U., Chupakhin A. P. On the impact of flow-diverters on the hemodynamics of human cerebral aneurysms // *Journal of Applied Mechanics and Technical Physics*. — 2018. — Vol. 59, No. 6. — P. 963–970.
177. Patankar S. V. Numerical heat transfer and fluid flow. New York: McGraw Hill, 1980.

178. Patel S. D., Waltham M., Wadoodi A., Burnand K. G., Smith A. The role of endothelial cells and their progenitors in intimal hyperplasia // *Therapeutic Advances in Cardiovascular Disease*. — 2010. — Vol. 4, No. 2. — P. 129–141.
179. Peiffer V., Sherwin S. J., Weinberg P. D. Does low and oscillatory wall shear stress correlate spatially with early atherosclerosis? A systematic review // *Cardiovascular Research*. — 2013. — Vol. 99, No. 2. — P. 242–250.
180. Platton S., Baker P., Bowyer A., Keenan C., Lawrence C., Lester W., Riddell A., Sutherland M. Guideline for laboratory diagnosis and monitoring of von Willebrand disease: A joint guideline from the United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organisation and the British Society for Haematology // *British Journal of Haematology*. — 2024. — Vol. 00. — P. 1–18.
181. Poiseuille J. L. M. Recherches expérimentales sur le mouvement des liquides dans les tubes de très petits diamètre // *Comptes rendus des séances de l'Académie des Sciences*. — 1840. — Vol. 11. — P. 1041–1048.
182. Pushin D. M., Salikhova T. Yu., Biryukova L. S., Guria G. Th. Loss of stability of the blood liquid state and assessment of shear-induced thrombosis risk // *Radio-physics and Quantum Electronics*. — 2021. — Vol. 63, No. 9–10. — P. 804–825.
183. Pushin D. M., Salikhova T. Y., Zlobina K. E., Guria G. Th. Platelet activation via dynamic conformational changes of von Willebrand factor under shear // *PLoS ONE*. — 2020. — Vol. 15, No. 6. — P. e0234501.
184. Qian J. Z., McAdams-DeMarco M., Ng D. K., Lau B. Arteriovenous fistula placement, maturation, and patency loss in older patients initiating hemodialysis // *American Journal of Kidney Diseases*. — 2020. — Vol. 76, No. 4. — P. 480–489.
185. Qiu Y., Ciciliano J., Myers D. R., Tran R., Lam W. A. Platelets and physics: How platelets “feel” and respond to their mechanical microenvironment // *Blood Reviews*. — 2015. — Vol. 29, No. 6. — P. 377–386.
186. Qiu Y., Ahn B., Sakurai Y., Hansen C. E., Tran R., Mimche P. N., Mannino R. G., Ciciliano J. C., Lamb T. J., Joiner C. H., Ofori-Acquah S. F., Lam W. A. Microvasculature-on-a-chip for the long-term study of endothelial barrier dysfunction

- and microvascular obstruction in disease // *Nature Biomedical Engineering*. — 2018. — Vol. 2, No. 6. — P. 453–463.
187. Quarteroni A., Veneziani A., Vergara C. Geometric multiscale modeling of the cardiovascular system, between theory and practice // *Computer Methods in Applied Mechanics and Engineering*. — 2016. — Vol. 302. — P. 193–252.
188. Quencer K. B., Oklu R. Hemodialysis access thrombosis // *Cardiovascular Diagnosis and Therapy*. — 2017. — Vol. 7, No. Suppl 3. — P. S299–S308.
189. Quicken S., Huberts W., Tordoir J., van Loon M., Delhaas T., Mees B. Computational modelling based recommendation on optimal dialysis needle positioning and dialysis flow in patients with arteriovenous grafts // *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*. — 2020. — Vol. 59, No. 2. — P. 288–294.
190. Rahman S. M., Eichinger C. D., Hlady V. Effects of upstream shear forces on priming of platelets for downstream adhesion and activation // *Acta biomaterialia*. — 2018. — Vol. 73. — P. 228–235.
191. Rahman S., Fogelson A., Hlady V. Effects of elapsed time on downstream platelet adhesion following transient exposure to elevated upstream shear forces // *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*. — 2020. — Vol. 193. — P. 111118.
192. Rahman S. M., Hlady V. Microfluidic assay of antiplatelet agents for inhibition of shear-induced platelet adhesion and activation // *Lab on a Chip*. — 2021. — Vol. 21, No. 21. — P. 174–183.
193. Ramstack J. M., Zuckerman L., Mockros L. F. Shear-induced activation of platelets // *Journal of Biomechanics*. — 1979. — Vol. 12, No. 2. — P. 113–125.
194. Rana A., Westein E., Niego B. E., Hagemeyer C. E. Shear-dependent platelet aggregation: mechanisms and therapeutic opportunities // *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. — 2019. — Vol. 6. — P. 141.
195. Rand M. L., Leung R., Packham M. A. Platelet function assays // *Transfusion and Apheresis Science*. — 2003. — Vol. 28, No. 3. — P. 307–317.
196. Reininger A. J. The function of ultra-large von Willebrand factor multimers in high shear flow controlled by ADAMTS13 // *Hämostaseologie*. — 2015. — Vol. 35, No. 3. — P. 225–233.

197. Remuzzi A., Bozzetto M. Biological and physical factors involved in the maturation of arteriovenous fistula for hemodialysis // *Cardiovascular Engineering and Technology*. — 2017. — Vol. 8, No. 3. — P. 273–279.
198. Reynolds O. An experimental investigation of the circumstances which determine whether the motion of water shall be direct or sinuous, and of the law of resistance in parallel channels // *Philosophical Transactions of the Royal Society*. — 1883. — Vol. 174. — P. 935–982.
199. Robbin M. L., Greene T., Cheung A. K., Allon M., Berceli S. A., Kaufman J. S., Allen M., Imrey P. B., Radeva M. K., Shiu Y. T., Umphrey H. R., Young C. J. Arteriovenous fistula development in the first 6 weeks after creation // *Radiology*. — 2016. — Vol. 279, No. 2. — P. 620–629.
200. Rodriguez S. *Applied Computational Fluid Dynamics and Turbulence Modeling: Practical Tools, Tips and Techniques*. Cham: Springer Nature Switzerland AG, 2019.
201. Roe P. L. Characteristic-based schemes for the Euler equations // *Annual Review of Fluid Mechanics*. — 1986. — Vol. 18. — P. 337–365.
202. Roux E., Bougaran P., Dufourcq P., Couffinhall T. Fluid shear stress sensing by the endothelial layer // *Frontiers in Physiology*. — 2020. — Vol. 11. — P. 861.
203. Ruggeri Z. M. Mechanisms of shear-induced platelet adhesion and aggregation // *Thrombosis and Haemostasis*. — 1993. — Vol. 70, No. 1. — P. 119–123.
204. Ruggeri Z. M., Zimmerman T. S. The complex multimeric composition of factor VIII/von Willebrand factor // *Blood*. — 1981. — Vol. 57. — P. 1140–1143.
205. Ruggeri Z. M. Platelet interactions with vessel wall components during thrombogenesis // *Blood Cells, Molecules, and Diseases*. — 2006. — Vol. 36, No. 2. — P. 145–147.
206. Ruggeri Z. M. Platelet adhesion under flow // *Microcirculation*. — 2009. — Vol. 16, No. 1. — P. 58–83.
207. Rukhlenko O. S., Dudchenko O. A., Zlobina K. E., Guria G. Th. Mathematical modeling of intravascular blood coagulation under wall shear stress // *PLoS ONE*. — 2015. — Vol. 10, No. 7. — P. e0134028.

208. Saad Y. Iterative methods for sparse linear systems. Second edition. Philadelphia: Society for Industrial and Applied Mathematics, 2003.
209. Sachs U. J., Nieswandt B. In vivo thrombus formation in murine models // *Circulation Research*. — 2007. — Vol. 100, No. 7. — P. 979–991.
210. Sadaghianloo N., Jean-Baptiste E., Rajhi K., François E., Declémy S., Dardik A., Hassen-Khodja R. Increased reintervention in radial-cephalic arteriovenous fistulas with anastomotic angles of less than 30 degrees // *Journal of Vascular Surgery*. — 2015. — Vol. 62, No. 6. — P. 1583–1589.
211. Sadler J. E. New concepts in von Willebrand disease // *Annual Review of Medicine*. — 2005. — Vol. 56. — P. 173–191.
212. Sadler J. E. Pathophysiology of thrombotic thrombocytopenic purpura // *Blood*. — 2017. — Vol. 130, No. 10. — P. 1181–1188.
213. Sadler J. E. Von Willebrand factor, ADAMTS13, and thrombotic thrombocytopenic purpura // *Blood*. — 2008. — Vol. 112, No. 1. — P. 11–18.
214. Salikhova T. Yu., Pushin D. M., Nesterenko I. V., Biryukova L. S., Guria G. Th. Patient specific approach to analysis of shear-induced platelet activation in haemodialysis arteriovenous fistula // *PLoS ONE*. — 2022. — Vol. 17, No. 10. — P. e0272342.
215. Sakariassen K. S., Joss R., Muggli R., Kuhn H, Tschopp T. B., Sage H., Baumgartner H. R. Collagen type III induced ex vivo thrombogenesis in humans. Role of platelets and leukocytes in deposition of fibrin // *Arteriosclerosis*. — 1990. — Vol. 10, No. 2. — P. 276–284.
216. Sakariassen K. S., Orning L., Turitto V. T. The impact of blood shear rate on arterial thrombus formation // *Future science OA*. — 2015. — Vol. 1, No. 4. — P. FSO30.
217. Sang Y., Roest M., de Laat B., de Groot P. G., Huskens D. Interplay between platelets and coagulation // *Blood Reviews*. — 2021. — Vol. 46. — P. 100733.
218. Savage B., Saldívar E., Ruggeri Z. M. Initiation of platelet adhesion by arrest onto fibrinogen or translocation on von Willebrand factor // *Cell*. — 1996. — Vol. 84, No. 2. — P. 289–297.

219. Schmidli J., Widmer M. K., Basile C., de Donato G., Gallieni M. et al. Editor's choice-vascular access: 2018 clinical practice guidelines of the European Society for Vascular Surgery (ESVS) // *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*. — 2018. — Vol. 55, No. 6. — P. 757–818.
220. Schmutz M., Rand M. L., Freedman J. Platelets and von Willebrand factor // *Transfusion and Apheresis Science*. — 2003. — Vol. 28, No. 3. — P. 269–277.
221. Schneider S. W., Nuschele S., Wixforth A., Gorzelanny C., Alexander-Katz A., Netz R. R., Schneider M. F. Shear-induced unfolding triggers adhesion of von Willebrand factor fibers // *Proceedings of the National Academy of Sciences*. — 2007. — Vol. 104, No. 19. — P. 7899–7903.
222. Scholz S. S., Vukadinović D., Lauder L., Ewen S., Ukena C., Townsend R. R., Wagenpfeil S., Böhm M., Mahfoud F. Effects of arteriovenous fistula on blood pressure in patients with end-stage renal disease: A systematic meta-analysis // *Journal of the American Heart Association*. — 2019. — Vol. 8, No. 4. — P. e011183.
223. Shahri J. J., Saberianpour S., Kazemzadeh G. Arteriovenous fistula aneurysm: bench to bedside // *Indian Journal of Surgery*. — 2022. — Vol. 85, No. Suppl 1. — P. S219–S227.
224. Shaligram S. S., Winkler E., Cooke D., Su H. Risk factors for hemorrhage of brain arteriovenous malformation // *CNS Neuroscience & Therapeutics*. — 2019. — Vol. 25, No. 10. — P. 1085–1095.
225. Shankaran H., Alexandridis P., Neelamegham S. Aspects of hydrodynamic shear regulating shear-induced platelet activation and self-association of von Willebrand factor in suspension // *Blood*. — 2003. — Vol. 101, No. 7. — P. 2637–2645.
226. Sheriff J., Soares J. S., Xenos M., Jesty J., Bluestein D. Evaluation of shear-induced platelet activation models under constant and dynamic shear stress loading conditions relevant to devices // *Annals of Biomedical Engineering*. — 2013. — Vol. 41, No. 6. — P. 1279–1296.

227. Sivanesan S., How T. V., Bakran A. Characterizing flow distributions in AV fistulae for haemodialysis access // *Nephrology Dialysis Transplantation*. — 1998. — Vol. 13, No. 12. — P. 3108–3110.
228. Sivanesan S., How T. V., Bakran A. Sites of stenosis in AV fistulae for haemodialysis access // *Nephrology Dialysis Transplantation*. — 1999. — Vol. 14, No. 1. — P. 118–120.
229. Sivanesan S., How T. V., Black R. A., Bakran A. Flow patterns in the radiocephalic arteriovenous fistula: an in vitro study // *Journal of Biomechanics*. — 1999. — Vol. 32, No. 9. — P. 915–925.
230. Slepian M. J., Sheriff J., Hutchinson M., Tran P., Bajaj N., Garcia J. G., Saavedra S. S., Bluestein D. Shear-mediated platelet activation in the free flow: Perspectives on the emerging spectrum of cell mechanobiological mechanisms mediating cardiovascular implant thrombosis // *Journal of Biomechanics*. — 2017. — Vol. 50. — P. 20–25.
231. Smits A. J. *A physical introduction to fluid mechanics*. New York: John Wiley & Sons, 1999.
232. Souilhol C., Serbanovic-Canic J., Fragiadaki M., Chico T. J., Ridger V., Roddie H., Evans P. C. Endothelial responses to shear stress in atherosclerosis: a novel role for developmental genes // *Nature Reviews Cardiology*. — 2020. — Vol. 17, No. 1. — P. 52–63.
233. Schmidt A. A. *Weitere Beitrage zur Blutlehre*. — Wiesbaden, 1895.
234. Springer T. A. von Willebrand factor, Jedi knight of the bloodstream // *Blood*. — 2014. — Vol. 124, No. 9. — P. 1412–1425.
235. Stanziale R., Lodi M., D'Andrea E., Sammartino F., Di Luzio V. Arteriovenous fistula: end-to-end or end-to side anastomosis? // *Hemodialysis International*. — 2011. — Vol. 15, No. 1. — P. 100–103.
236. Stefanini G., Luraghi G., Sturla M., Migliavacca F. Use of computer models in cardiovascular therapy to advance precision medicine // *European Heart Journal*. — 2023. — P. ehad270.

237. Stegmayr B., Willems C., Groth T., Martins A., Neves N. M., Mottaghy K., Remuzzi A., Walpoth B. Arteriovenous access in hemodialysis: a multidisciplinary perspective for future solutions // *International Journal of Artificial Organs*. — 2021. — Vol. 44, No. 1. — P. 3–16.
238. Steinman D. A., Taylor C. A. Flow imaging and computing: large artery hemodynamics // *Annals of Biomedical Engineering*. — 2005. — Vol. 33, No. 12. — P. 1704–1709.
239. Stocksclaeder M., Schneppenheim R., Budde U. Update on von Willebrand factor multimers: focus on high-molecular-weight multimers and their role in hemostasis // *Blood Coagulation & Fibrinolysis*. — 2014. — Vol. 25, No. 3. — P. 206–216.
240. Suqin L., Mingli Z., Shiteng S., Honglan M., Lan Z., Qihong N., Qing L. Assessment of the hemodynamics of autogenous arteriovenous fistulas with 4D phase contrast-based flow quantification MRI in dialysis patients // *Journal of Magnetic Resonance Imaging*. — 2020. — Vol. 51, No. 4. — P. 1272–1280.
241. Suter S. P., Skalak R. The history of Poiseuille's law // *Annual Review of Fluid Mechanics*. — 1993. — Vol. 25. — P. 1–20.
242. Takehara Y. 4D Flow when and how? // *La Radiologia Medica*. — 2020. — Vol. 125, No. 9. — P. 838–850.
243. Tambasco M., Steinman D. A. Path-dependent hemodynamics of the stenosed carotid bifurcation // *Annals of Biomedical Engineering*. — 2003. — Vol. 31, No. 9. — P. 1054–1065.
244. Taylor C. A., Figueroa C. A. Patient-specific modeling of cardiovascular mechanics // *Annual Review of Biomedical Engineering*. — 2009. — Vol. 11. — P. 109–134.
245. Tesch K. On invariants of fluid mechanics tensors // *Task Quarterly*. — 2013. — Vol. 17, No. 3–4. — P. 223–230.

246. Ting L. H., Fegghi S., Taparia N., Smith A. O., Karchin A., Lim E., John A. S., Wang X., Rue T., White N. J., Sniadecki N. J. Contractile forces in platelet aggregates under microfluidic shear gradients reflect platelet inhibition and bleeding risk // *Nature Communications*. — 2019. — Vol. 10. — P. 1204.
247. Tischer A., Madde P., Blancas-Mejia L. M., Auton M. A molten globule intermediate of the von Willebrand factor A1 domain firmly tethers platelets under shear flow // *Proteins: Structure, Function, and Bioinformatics*. — 2014. — Vol. 82, No. 5. — P. 867–878.
248. Tomaiuolo M., Brass L. F., Stalker T. J. Regulation of platelet activation and coagulation and its role in vascular injury and arterial thrombosis // *Interventional Cardiology Clinics*. — 2017. — Vol. 6, No. 1. — P. 1–12.
249. Totorean A. F., Bernad S. I., Ciocan T., Totorean I. C., Bernad E. S. Computational fluid dynamics applications in cardiovascular medicine — from medical image-based modeling to simulation: Numerical analysis of blood flow in abdominal aorta // *Advances in Fluid Mechanics: Modelling and Simulations*. — Singapore: Springer Nature Singapore, 2022. — P. 1–42.
250. Tovar-Lopez F. J., Rosengarten G., Westein E., Khoshmanesh K., Jackson S. P., Mitchell A., Nesbitt W. S. A microfluidics device to monitor platelet aggregation dynamics in response to strain rate micro-gradients in flowing blood // *Lab on a Chip*. — 2010. — Vol. 10, No. 3. — P. 291–302.
251. Trevisan B. M., Porada C. D., Atala A., Almeida-Porada G. Microfluidic devices for studying coagulation biology // *Seminars in Cell & Developmental Biology*. — 2021. — Vol. 112. — P. 1–7.
252. Tuddenham E. G. D. von Willebrand factor and its disorders: an overview of recent molecular studies // *Blood Reviews*. — 1989. — Vol. 3, No. 4. — P. 251–262.
253. Updegrove A., Wilson N. M., Merkow J., Lan H., Marsden A. L., Shadden S. C. SimVascular: an open source pipeline for cardiovascular simulation // *Annals of Biomedical Engineering*. — 2017. — Vol. 45, No. 3. — P. 525–541.

254. Van Canneyt K., Pourchez T., Eloot S., Guillame C., Bonnet A., Segers P., Verdonck P. Hemodynamic impact of anastomosis size and angle in side-to-end arteriovenous fistulae: a computer analysis // *Journal of Vascular Access*. — 2010. — Vol. 11, No. 1. — P. 52–58.
255. Van Den Berg A., Mummery C. L., Passier R., Van der Meer A. D. Personalised organs-on-chips: functional testing for precision medicine // *Lab on a Chip*. — 2019. — Vol. 19, No. 2. — P. 198–205.
256. Van der Meijden P. E., Heemskerk J. W. Platelet biology and functions: new concepts and clinical perspectives // *Nature Reviews Cardiology*. — 2019. — Vol. 16, No. 3. — P. 166–179.
257. Van Kruchten R., Cosemans J. M., Heemskerk J. W. Measurement of whole blood thrombus formation using parallel-plate flow chambers — a practical guide // *Platelets*. — 2012. — Vol. 23, No. 3. — P. 229–242.
258. Van Rooij B. J. M., Závodszy G., Hoekstra A. G., Ku D. N. Haemodynamic flow conditions at the initiation of high-shear platelet aggregation: a combined in vitro and cellular in silico study // *Interface Focus*. — 2021. — Vol. 11, No. 1. — P. 20190126.
259. Vardhan M., Randles A. Application of physics-based flow models in cardiovascular medicine: Current practices and challenges // *Biophysics Reviews*. — 2021. — Vol. 2, No. 1. — P. 011302.
260. Varshney A. S., DeFilippis E. M., Cowger J. A., Netuka I., Pinney S. P., Givertz M. M. Trends and outcomes of left ventricular assist device therapy: JACC focus seminar. — 2022. — Vol. 79, No. 11. — P. 1092–1107.
261. Vassilevsky Y., Olshanskii M., Simakov S., Kolobov A., Danilov A. Personalized computational hemodynamics: models, methods, and applications for vascular surgery and antitumor therapy. Cambridge: Academic Press, 2020.
262. Vergauwe R. M., Uji-i H., De Ceunynck K., Vermant J., Vanhoorelbeke K., Hofkens J. Shear-stress-induced conformational changes of von willebrand factor in a water–glycerol mixture observed with single molecule microscopy // *Journal of Physical Chemistry B*. — 2014. — Vol. 118, No. 21. — P. 5660–5669.

263. Versteeg H. K., Malalasekera W. An introduction to computational fluid dynamics: the finite volume method. Second edition. Harlow: Pearson education, 2007.
264. Virchow R. Der atheromatose Prozess der Arterien // Wiener medizinische Wochenschrift. — 1856. — Vol. 6. — P. 809–825.
265. Vogler E. A., Siedlecki C. A. Contact activation of blood-plasma coagulation // Biomaterials. — 2009. — Vol. 30, No. 10. — P. 1857–1869.
266. Webb A. Introduction to biomedical imaging. Hoboken: John Wiley & Sons, 2022.
267. Weigang T., Wei X., Lifeng G., Jingkui L., Yani L., Huaqin J., Hui L. A meta-analysis of traditional and functional end-to-side anastomosis in radiocephalic fistula for dialysis access // International Urology and Nephrology. — 2021. — Vol. 53, No. 7. — P. 1373–1382.
268. Westein E., van der Meer A. D., Kuijpers M. J., Frimat J. P., van den Berg A., Heemskerk J. W. Atherosclerotic geometries exacerbate pathological thrombus formation poststenosis in a von Willebrand factor-dependent manner // Proceedings of the National Academy of Sciences. — 2013. — Vol. 110, No. 4. — P. 1357–1362.
269. White F. M. Fluid Mechanics. Seventh edition. New York: McGraw-Hill, 2011.
270. Wittek A., Grosland N. M., Joldes G. R., Magnotta V., Miller K. From finite element meshes to clouds of points: a review of methods for generation of computational biomechanics models for patient-specific applications // Annals of Biomedical Engineering. — 2016. — Vol. 44, No. 1. — P. 3–15.
271. Wolbarst A. B., Capasso P., Wyant A. R. Medical imaging: essentials for physicians. Hoboken: John Wiley & Sons, 2013.
272. Womersley J. R. Method for the calculation of velocity, rate of flow and viscous drag in arteries when the pressure gradient is known // The Journal of Physiology. — 1955. — Vol. 127. — P. 553–562.
273. Wurzinger L. J., Opitz R., Blasberg P., Schmid-Schönbein H. Platelet and coagulation parameters following millisecond exposure to laminar shear stress // Thrombosis and haemostasis. — 1985. — Vol. 54, No. 6. — P. 381–386.

274. Yang C. Y., Li M. C., Lan C. W., Lee W. J., Lee C. J., Wu C. H., Tang J. M., Niu Y. Y., Lin Y. P., Shiu Y. T., Cheung A. K., Lee Y. W., Lee O. K., Chien S., Tarng D. C. The Anastomotic angle of hemodialysis arteriovenous fistula is associated with flow disturbance at the venous stenosis location on angiography // *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*. — 2020. — Vol. 8. — P. 846.
275. Yun S. H., Sim E. H., Goh R. Y., Park J. I., Han J. Y. Platelet activation: the mechanisms and potential biomarkers // *BioMed Research International*. — 2016. — Vol. 2016. — P. 1–5.
276. Zhang X., Halvorsen K., Zhang C. Z., Wong W. P., Springer T. A. Mechanoenzymatic cleavage of the ultralarge vascular protein von Willebrand factor // *Science*. — 2009. — Vol. 324, No. 5932. — P. 1330–1334.
277. Zhang C., Kelkar A., Neelamegham S. von Willebrand factor self-association is regulated by the shear-dependent unfolding of the A2 domain // *Blood Advances*. — 2019. — Vol. 3, No. 7. — P. 957–968.
278. Zhang Y., Ramasundara S. D. Z., Preketes-Tardiani R. E., Cheng V., Lu H., Ju L. A. Emerging microfluidic approaches for platelet mechanobiology and interplay with circulatory systems // *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. — 2021. — Vol. 8. — P. 766513.
279. Zhang Y., Yi J., Zhang R., Peng Y., Dong J., Sha L. Risk factors for arteriovenous fistula thrombus development: a systematic review and meta-analysis // *Kidney and Blood Pressure Research*. — 2022. — Vol. 47, No. 11. — P. 643–653.
280. Zhao F., Chen Y., Hou Y., He X. Segmentation of blood vessels using rule-based and machine-learning-based methods: a review // *Multimedia Systems*. — 2019. — Vol. 25, No. 2. — P. 109–118.
281. Zhao Y. C., Vatankhah P., Goh T., Michelis R., Kyanian K., Zhang Y., Li Z., Ju L. A. Hemodynamic analysis for stenosis microfluidic model of thrombosis with refined computational fluid dynamics simulation // *Scientific Reports*. — 2021. — Vol. 11, No. 1. — P. 6875.

282. Zhu S., Diamond S. L. Contact activation of blood coagulation on a defined kaolin/collagen surface in a microfluidic assay // *Thrombosis research*. — 2014. — Vol. 134, No. 6. — P. 1335–1343.
283. Zilberman-Rudenko J., Sylman J. L., Lakshmanan H. H. S., McCarty O. J. T., Madala J. Dynamics of blood flow and thrombus formation in a multi-bypass microfluidic ladder network // *Cellular and Molecular Bioengineering*. — 2017. — Vol. 10, No. 1. — P. 16–29.
284. Zlobina K. E., Guria G. Th. Platelet activation risk index as a prognostic thrombosis indicator // *Scientific reports*. — 2016. — Vol. 6. — P. 6875.