

УДК: 51-76, 577.38, 577.359

Исследование гидродинамической активации тромбоцитов в артериовенозных фистулах для гемодиализа

Т. Ю. Салихова^{1,2}, Д. М. Пушин¹, Г. Т. Гурия^{1,2,a}

¹Национальный медицинский исследовательский центр гематологии Минздрава России,
Россия, 125167, г. Москва, Новый Зыковский проезд, 4

²Московский физико-технический институт,
Россия, 141700, Московская обл., г. Долгопрудный, Институтский пер., 9

E-mail: ^a guria@blood.ru

Получено 02.11.2022, после доработки — 03.02.2023.

Принято к публикации 27.02.2023.

Методами математического моделирования изучена гидродинамическая активация тромбоцитов в артериовенозных фистулах, используемых для проведения гемодиализа. Цель работы — найти те конфигурации артериовенозных фистул, риск активации в которых снижен при типичных для фистул скоростях течения. В рамках развитого подхода условием гидродинамической активации считалось превышение кумулятивным напряжением сдвига определенного порога. Величина порога зависела от степени мультимерности макромолекул фактора фон Виллебранда, играющих роль гидродинамических сенсоров у тромбоцитов. В работе было изучено влияние ряда представляющих интерес параметров артериовенозных фистул, таких как величина анастомозного угла, интенсивность кровотока, а также мультимерность макромолекул фактора фон Виллебранда, на активацию тромбоцитов. Построены параметрические диаграммы, позволяющие выделять области параметров, соответствующие наличию или отсутствию гидродинамической активации тромбоцитов. Получены скейлинговые соотношения, характеризующие критические кривые на параметрических диаграммах. Анализ влияния величины анастомозного угла на гидродинамическую активацию тромбоцитов показал, что тупые анастомозные углы должны в меньшей мере приводить к активации, чем острые. Исследование различных типов соединения артерий и вен в артериовенозных фистулах показало, что к числу наиболее безопасных относится конфигурация «конец вены в конец артерии». Для всех исследованных конфигураций артериовенозных фистул критические кривые, разделяющие области на параметрических диаграммах, являются монотонно убывающими функциями от степени мультимерности фактора фон Виллебранда. Выяснилось, что интенсивность кровотока через фистульную вену оказывает существенное влияние на вероятность запуска тромбообразования, в то время как направление течения через дистальную артерию значимо не сказывается на активации тромбоцитов. Полученные результаты позволяют определять конфигурации фистул, наиболее безопасные с точки зрения запуска тромбообразования. Авторы полагают, что результаты работы могут представлять интерес для врачей, выполняющих хирургические операции по созданию артериовенозных фистул для гемодиализа. В заключении обсуждается ряд клинических приложений результатов.

Ключевые слова: математическое моделирование, артериовенозная фистула, напряжение сдвига, активация тромбоцитов, фактор фон Виллебранда

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (грант № 19-11-00260).

UDC: 51-76, 577.38, 577.359

Investigation of shear-induced platelet activation in arteriovenous fistulas for haemodialysis

T. Yu. Salikhova^{1,2}, D. M. Pushin¹, G. Th. Guria^{1,2,a}

¹National Medical Research Center for Hematology,
4 Novyy Zykovskiy proezd, Moscow, 125167, Russia

²Moscow Institute of Physics and Technology,
9 Institutskiy per., Dolgoprudny, Moscow region, 141700, Russia

E-mail: ^a guria@blood.ru

Received 02.11.2022, after completion — 03.02.2023.

Accepted for publication 27.02.2023.

Numerical modeling of shear-induced platelet activation in haemodialysis arteriovenous fistulas was carried out in this work. The goal was to investigate the mechanisms of threshold shear-induced platelet activation in fistulas. For shear-induced platelet activation to take place, shear stress accumulated by platelets along corresponding trajectories in blood flow had to exceed a definite threshold value. The threshold value of cumulative shear stress was supposed to depend on the multimer size of von Willebrand factor macromolecules acting as hydrodynamic sensors for platelets. The effect of arteriovenous fistulas parameters, such as the anastomotic angle, blood flow rate, and the multimer size of von Willebrand factor macromolecules, on platelet activation risk was studied. Parametric diagrams have been constructed that make it possible to distinguish the areas of parameters corresponding to the presence or absence of shear-induced platelet activation. Scaling relations that approximate critical curves on parametric diagrams were obtained. Analysis showed that threshold fistula flow rate is higher for obtuse anastomotic angle than for sharp ones. This means that a fistula with obtuse angle can be used in wider flow rate range without risk of platelet activation. In addition, a study of different anastomosis configurations of arteriovenous fistulas showed that the configuration “end of vein to end of artery” is among the safest. For all the investigated anastomosis configurations, the critical curves on the parametric diagrams were monotonically decreasing functions of von Willebrand factor multimer size. It was shown that fistula flow rate should have a significant impact on the probability of thrombus formation initiation, while the direction of flow through the distal artery did not affect platelet activation. The obtained results allowed to determine the safest fistula configurations with respect to thrombus formation triggering. The authors believe that the results of the work may be of interest to doctors performing surgical operations for creation of arteriovenous fistulas for haemodialysis. In the final section of the work, possible clinical applications of the obtained results by means of mathematical modeling are discussed.

Keywords: mathematical modeling, arteriovenous fistula, shear stress, platelet activation, von Willebrand factor

Citation: *Computer Research and Modeling*, 2023, vol. 15, no. 3, pp. 703–721 (Russian).

The work was supported by Russian Science Foundation (grant No. 19-11-00260).

1. Введение

Математическое моделирование гидродинамической активации тромбоцитов в последнее время активно развивается [Wu et al., 2020; Roka-Moia et al., 2020; Liu, Ku, Aidun, 2021]. В большинстве случаев результатом моделирования является определение наиболее тромбогенно опасных зон в кровотоке при варьировании условий гемодинамики. В качестве меры сдвиговых воздействий на тромбоциты в интенсивных нестационарных течениях принято использовать суммарную сдвиговую нагрузку, получаемую тромбоцитом за время своего перемещения в сосуде [Bluestein et al., 1997; Hansen, Arzani, Shadden, 2015]. Эта величина называется кумулятивным напряжением сдвига (CSS). Считается, что в случае превышения CSS своего порогового (критического) значения тромбоциты активируются и приобретают агрегационную способность, что повышает риск развития дистального внутрисосудистого тромбообразования. Ранее было показано, каким образом критическое значение кумулятивного напряжения сдвига зависит от мультимерности макромолекул фактора фон Виллебранда (VWF), находящихся в плазме крови [Zlobina, Guria, 2016; Pushin et al., 2020]. Под мультимерностью VWF понимают число идентичных субъединиц (мономеров) в макромолекуле VWF.

В ряде клинических случаев используются искусственно создаваемые сосудистые конструкции, обеспечивающие шунтирование кровотока в критически важных участках циркуляции крови, а также фистулы, обеспечивающие сопряжение массопереноса в артериальном и венозном русле [Moore et al., 2021]. Артериовенозные фистулы (АВФ) создаются хирургически путем сшивки участка артерии и вены пациента для обеспечения эффективного гемодиализа [Schmidli et al., 2018; Moya-Rodríguez et al., 2022]. Однако функционирование АВФ часто сопряжено с возникновением тромботических осложнений [Gameiro, Ibeas, 2020; Lawson, Niklason, Roy-Chaudhury, 2020]. Было выдвинуто предположение, что развиваемые в АВФ повышенные сдвиговые напряжения могут провоцировать запуск гидродинамической активации тромбоцитов и дальнейшее тромбообразование в сосудах ниже по течению [Salikhova et al., 2022]. Систематический анализ процессов активации тромбообразования в условиях интенсивных течений в артериовенозных фистулах для гемодиализа до настоящего времени не проводился. В этой связи представляет интерес вопрос о том, в какой мере интенсивные течения, наблюдающиеся в АВФ для гемодиализа, могут влиять на гидродинамическую активацию тромбоцитов. Исследования такого рода представляются крайне актуальными в связи с тем, что микросгустки, образующиеся в результате активации тромбоцитов, могут приводить к ряду серьезных осложнений, в том числе к летальным исходам.

В настоящей работе используется вычислительный подход, основанный на идеях, предложенных ранее [Zlobina, Guria, 2016; Pushin et al., 2020]. В рамках развиваемого подхода анализируются гидродинамические условия активации тромбоцитов в модельных АВФ для гемодиализа. В ходе рассмотрения учитываются механизмы пороговой гидродинамической активации тромбообразования и исследуется влияние представляющих интерес параметров АВФ на уровень гидродинамической активации. Удалось установить, в какой мере гидродинамическая активация тромбоцитов зависит от конфигурации строения АВФ, анастомозного угла АВФ, объемного потока крови и его направления через сопрягаемые сосуды, а также от мультимерности фактора фон Виллебранда. В заключении обсуждаются возможности интерпретации клинических данных, относящихся к процессам внутрисосудистого тромбообразования, в свете результатов, полученных путем математического моделирования.

2. Постановка задачи

Гидродинамическая активация тромбоцитов является важным механизмом инициации тромбообразования в условиях интенсивного кровотока [Kroll et al., 1996; Holme et al., 1997;

Rahman, Hlady, 2021]. Этот механизм основан на связывании рецепторов GPIb тромбоцитов со специальными макромолекулами фактора фон Виллебранда (VWF), чья нативная глобулярная конформация теряет устойчивость при превышении напряжением сдвига определенной критической величины [Schneider et al., 2007; Zlobina, Guria, 2016]. Макромолекула VWF представляет собой линейную цепочку из мономерных субъединиц, каждая из которых имеет сайт связывания с одним рецептором GPIb [Okhota et al., 2020]. Разворачивание VWF на поверхности тромбоцита увеличивает вероятность мультивалентного связывания с рецепторами GPIb и последующего запуска внутриклеточных процессов, ведущих к активации тромбоцитов ниже по потоку от места действия повышенных сдвиговых напряжений. Известно, что в крови имеет место гетеродисперсное распределение макромолекул VWF по числу субъединиц, причем макромолекулы с малым числом субъединиц (малой мультимерностью) не способны вызывать активацию тромбоцитов [Shankaran, Alexandridis, Neelamegham, 2003; Stockschlaeder, Schneppenheim, Budde, 2014]. Другими словами, изменение числа субъединиц в макромолекуле VWF способно влиять на вероятность активации тромбоцита в условиях кровотока.

Условие активации тромбоцитов в нестационарных течениях крови заключается в том, чтобы величина напряжения сдвига, накопленного вдоль пролетной траектории тромбоцита через зону повышенных сдвиговых напряжений (кумулятивное напряжение сдвига), превысила критическую величину, для которой была найдена зависимость от степени мультимерности VWF [Pushin et al., 2020]. Распределение сдвиговых напряжений и кумулятивных сдвиговых напряжений существенным образом зависит от геометрии строения сосудов. Потому в ситуациях, когда сосудистая конфигурация создается искусственно, имеет смысл выбирать конфигурацию, при которой риск запуска гидродинамической активации минимален. В настоящей работе рассмотрена задача определения безопасной конфигурации АВФ с точки зрения запуска гидродинамической активации тромбоцитов.

Анализ гидродинамической активации в настоящей работе базируется на подходе, предложенном в статьях [Pushin et al., 2020; Pushin et al., 2021; Salikhova et al., 2022]. Он позволяет строить параметрические диаграммы гидродинамической активации тромбоцитов, в которых в качестве осей выступали объемный кровоток через рассматриваемый объект (Q_{cr}) и мультимерность VWF (N). В цитируемой работе показано, что область значений параметров разбивается на две зоны, одна из которых соответствует состояниям, в которых запуск гидродинамической активации тромбоцитов может иметь место, тогда как другая зона отражает состояния, в которых активации тромбоцитов происходить не должно. Граница между областями описывается скейлинговым соотношением вида

$$Q_{cr} = \delta \cdot N^\gamma, \quad (1)$$

где Q_{cr} обозначает пороговый объемный поток; N — мультимерность VWF; δ , γ — постоянные. Значения порогового объемного потока определяются особенностями распределения сдвиговых напряжений в исследуемой геометрии. Изменение геометрии или характера распределения потоков между различными ее частями будет приводить к изменению распределения напряжения сдвига и, соответственно, изменению параметров зависимости $Q_{cr}(N)$.

В рамках данной работы проводился анализ влияния ряда биомеханических факторов на запуск гидродинамической активации тромбоцитов в фистулах. АВФ представляет собой сшивку артерии и вены пациента для обеспечения необходимого потока крови при проведении процедуры гемодиализа [Lawson, Niklason, Roy-Chaudhury, 2020]. После ее создания давление и объемная скорость кровотока через фистулу увеличиваются до значений, в норме не характерных для венозного русла. В течение так называемого периода созревания АВФ происходит адаптация сосудов под изменившиеся гемодинамические условия. Однако даже после периода созревания в АВФ могут иметь место значения напряжений сдвига, превышающие пороговые, необходимые для запуска активации тромбоцитов [Colley et al., 2020]. Сравнение влияния биомеханических

факторов на положение критической кривой на параметрической диаграмме должно позволить определять конфигурации с наименьшим риском тромбообразования, запускаемого в результате гидродинамической активации тромбоцитов.

В работе исследуется влияние следующих параметров: угла между артерией и веной (анастомозного угла), типа соединения между артерией и веной (анастомозной конфигурации АВФ), направления потока в фистуле и мультимерности VWF. Для этого при каждом наборе значений производится расчет параметров критической кривой, разделяющей режимы на параметрической диаграмме.

В качестве базового случая выступает набор значений параметров, характерный для радиоцефалической АВФ, образованной из лучевой артерии и головной вены руки [Lok et al., 2020]. Параметры базовой конфигурации, использованные в работе, выбраны на основе экспериментальных данных [Belmont et al., 2019]: диаметр вены равен 0,8 см, а диаметр артерии — 0,68 см. Величина анастомозного угла [Van Canneyt, 2010], определяемого как угол в месте сшивки между артерией и веной (рис. 1), полагалась равной 30° . Анастомозный угол задается хирургическим путем при создании АВФ. На практике анастомозные углы менее 30° не используются при создании АВФ, так как уменьшают вероятность созревания фистулы и приводят к развитию серьезных осложнений [Sadaghianloo et al., 2015]. Возможности использования тупых (больше 90°) анастомозных углов в настоящее время недостаточно изучены на практике. В настоящей работе исследование проводилось для значений анастомозных углов, равных 30° и 150° .

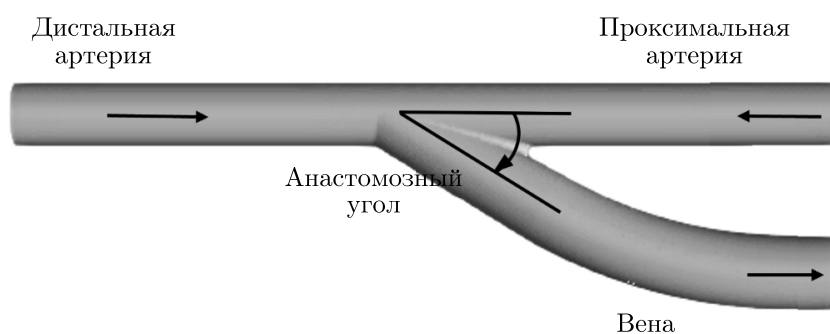


Рис. 1. Геометрия АВФ, базовый случай. Конец вены сшивается с боком артерии (end-to-side-конфигурация). Угол в месте сшивки между артерией и веной называется анастомозным углом. Стрелками указано направление течения крови

В качестве базового случая выбрана конфигурация созревшей АВФ «конец в бок» (end-to-side), когда конец вены соединяется с боком артерии (рис. 2, в). Выбор обусловлен тем, что данная конфигурация является общепринятой радиоцефалической АВФ среди хирургов [Lok et al., 2020]. Кроме данной конфигурации возможны следующие типы соединений между артерией и веной (анастомозные конфигурации АВФ) (рис. 2):

- анастомоз «бок в бок» (side-to-side), когда соединяется бок артерии с боком вены (рис. 2, а);
- анастомоз «конец в конец» (end-to-end), когда конец артерии соединяется с концом вены (рис. 2, б);
- анастомоз «конец в бок» (end-to-side), когда конец вены соединяется с боком артерии (рис. 2, в);
- анастомоз «бок в конец» (side-to-end), когда соединяется бок вены с концом артерии (рис. 2, г).

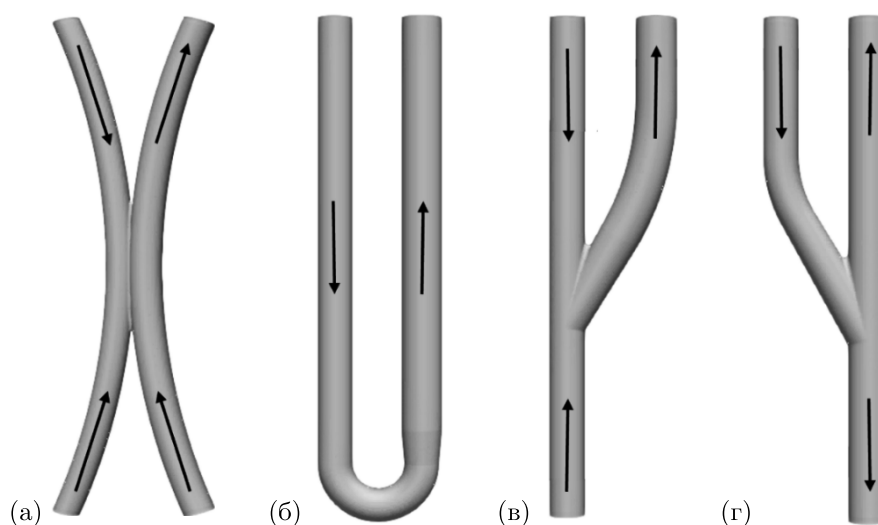


Рис. 2. Анастомозные конфигурации АВФ: а) «бок в бок» (side-to-side); б) «конец в конец» (end-to-end); в) «конец в бок» (end-to-side); г) «бок в конец» (side-to-end). Стрелками показано направление течения крови в фистулах

В анастомозной конфигурации «бок в бок» (side-to-side) кровь поступала в АВФ через три входа: проксимальную и дистальную артерии и дистальную вену, а покидала ее через проксимальную вену (рис. 2, а). Деление потока в АВФ происходило следующим образом: $\frac{5}{6}$ крови поступало через проксимальную артерию, $\frac{1}{6}$ — через дистальную артерию, 15 мл/мин — через дистальную вену. На рис. 2, б показана анастомозная конфигурация АВФ «конец в конец» (end-to-end). В этом случае кровь поступала в фистулу через проксимальную артерию, а выходила через вену. Согласно литературным данным, в end-to-side-конфигурации поток в дистальной части артерии составляет до 30% от венозного и может быть направлен в обе стороны [Sivanesan, Now, Vakran, 1998]. В базовой конфигурации «конец в бок» (end-to-side) кровь полагалась втекающей в АВФ через два входа — проксимальную и дистальную артерии, а вытекающей — через вену (рис. 2, в). Деление потока в фистуле происходило следующим образом: $\frac{5}{6}$ крови поступало через проксимальную артерию, $\frac{1}{6}$ часть — через дистальную, вся кровь вытекала через вену. Угол между артерией и веной полагался равным 30° . В анастомозной конфигурации АВФ «бок в конец» (side-to-end) (рис. 2, г) кровь полагалась втекающей в фистулу через проксимальную артерию, а вытекающей — из проксимальной и дистальной вен. Угол между артерией и веной также полагался равным 30° . Конфигурация side-to-end используется редко и добавлена для полноты анализа. Для нее распределение потоков оставлено соответствующим конфигурации end-to-side.

Геометрия подлежащих исследованию АВФ строилась с помощью открытого программного пакета Salome (<https://www.salome-platform.org/>). Строились неструктурированные сетки из шестигранных ячеек. Построение велось в программе CF-MESH (№ 128 14790459). Для разрешения пограничного слоя строились 6 призматических слоев, толщина которых увеличивалась в геометрической прогрессии со знаменателем 1,2, считая от стенки. Расчетная сетка содержала порядка 10^6 элементов во всей области. Средний характерный размер ячейки составлял 0,019 мм. Для определения ошибки аппроксимации использовался метод нахождения индекса сходимости [Celik et al., 2008]. В качестве переменной выступала критическая объемная скорость потока через АВФ (Q_{cr}) при $N = 10$. Ошибка в исследуемой конфигурации оказалась равной 6%, что было сочтено приемлемой точностью. Для всех прочих конфигураций строились сетки со схожим числом ячеек.

В основе подхода к оценке гидродинамической активации тромбоцитов в модельных АВФ лежали результаты статей [Pushin et al., 2020; Pushin et al., 2021; Salikhova et al., 2022]. Вычислительные эксперименты проводились в открытом программном пакете OpenFOAM [Jasak, 2009]. Принималось во внимание, что активация тромбоцитов происходит пороговым образом при превышении кумулятивным напряжением сдвига критической величины, при этом пороговая величина считалась зависящей от размера VWF.

Расчет уровня гидродинамической активации тромбоцитов состоял из нескольких этапов. На первом этапе решались нестационарные уравнения Навье – Стокса для определения распределений скорости и давления во всей исследуемой области с использованием метода конечных объемов [Patankar, 1980; Versteeg, Malalasekera, 2007]. Стенки АВФ полагались неподвижными. На стенках задавалось условие прилипания. Кровь моделировалась как ньютоновская жидкость с плотностью (ρ) 1,056 г/см³ и динамической вязкостью (η) 3 сП. В качестве граничных условий по скорости на всех сечениях фистулы, кроме выходного сечения вены, задавался профиль скорости Пуазейля. Средние скорости, входящие в выражения для профилей, полагались функциями времени заданного вида [Ene-Iordache, Remuzzi, 2012]. Направление потока крови зависело от конфигурации фистулы. Величина радиуса сосудов полагалась неизменной. На выходе фистульной вены задавалось условие равенства нулю градиента скорости, а величина статического давления полагалась фиксированной. При описанном наборе граничных условий задача об отыскании решения уравнений Навье – Стокса является корректно поставленной [Anderson, 1995; Hirsch, 2007].

На следующем этапе по найденному полю скорости вычислялся модуль тензора сдвиговых напряжений (τ) [Bessonov et al., 2016]. Полученное поле сдвиговых напряжений использовалось для вычисления распределения кумулятивных напряжений сдвига (CSS) в АВФ. Величина кумулятивного напряжения сдвига представляла собой интеграл от напряжения сдвига вдоль траектории движения тромбоцита. А именно, в рамках подхода при расчете CSS учитывались только те напряжения сдвига, значение которых превышали пороговое значение ($\tau_{\#}$), зависящее от размера мультимеров фактора фон Виллебранда (VWF) — N . Вид зависимости $\tau_{\#}$ от N был найден ранее [Pushin et al., 2020].

На последнем этапе проводился расчет уровня гидродинамической активации тромбоцитов. Считалось, что тромбоциты, имеющие начальную концентрацию P_0 , могут активироваться, если кумулятивное напряжение сдвига больше критического (CSS_0), то есть при условии $CSS > CSS_0$ [Bluestein et al., 1997; Tambasco, Steinman, 2003; Bark, Ku, 2010; Hansen, Arzani, Shadden, 2015]. Величина CSS_0 считалась зависящей от N . Явный вид указанной зависимости был установлен ранее [Pushin et al., 2020]. В качестве величины, характеризующей степень гидродинамической активации тромбоцитов в АВФ, принималась величина PAL (Platelet Activation Level) [Pushin et al., 2021]:

$$PAL = \left[\frac{1}{\Delta t} \int_{t_0}^{t_0+\Delta t} \frac{J_a}{J_{\Sigma}} dt \right] \cdot 100 \%, \quad (2)$$

где Δt — длительность сердечного цикла, t_0 — момент начала сердечного сокращения, в течение которого проводилось усреднение; символами J_a и J_{Σ} обозначены конвективный поток активированных тромбоцитов и общий конвективный поток тромбоцитов через выходное сечение фистулы. По смыслу эта величина характеризует усредненную за сердечный цикл долю активированных тромбоцитов на выходе из вены АВФ. Параметры модели гидродинамической активации тромбоцитов, использованные в расчетах, представлены в таблице 1. Уравнения модели решались с помощью разделения по физическим процессам [Лобанов, Старожилова, Гурия, 1997]. Подробное описание использованных численных методов дается в приложении.

Таблица 1. Параметры модели

Параметр	Значение	Размерность
η	3	сП
ρ	1,056	г·см ⁻³
$\tau_{\#}(10)$	235	дин·см ⁻²
$\tau_{\#}(20)$	175	
$\tau_{\#}(40)$	123	
$\tau_{\#}(60)$	99	
$\tau_{\#}(80)$	84	
$\tau_{\#}(100)$	74	
$CS S_0$	50	дин·с·см ⁻²
P_0	$2 \cdot 10^5$	мкл ⁻¹

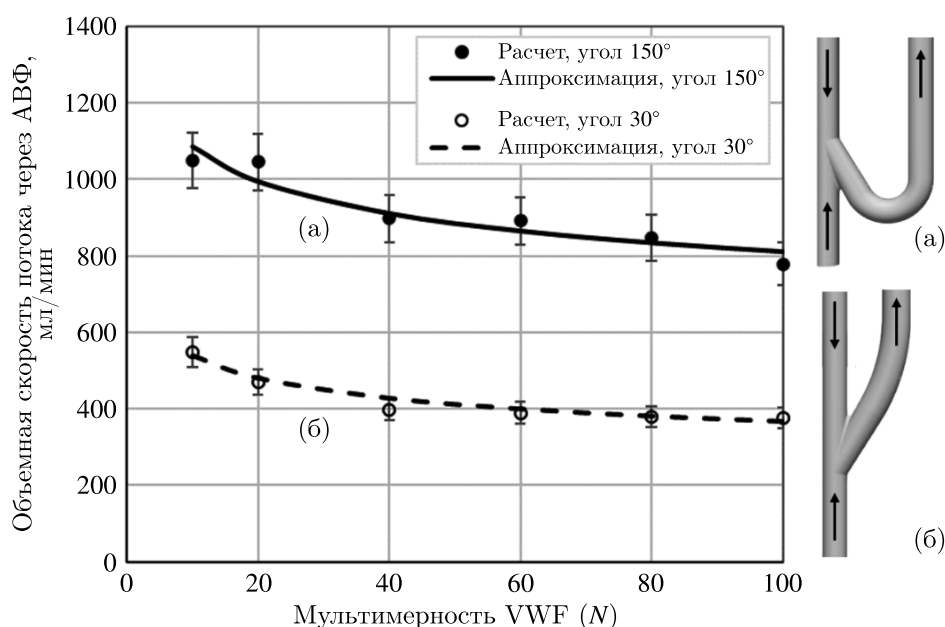


Рис. 3. Параметрическая диаграмма гидродинамической активации тромбоцитов. Положение критических кривых для двух различных значений анастомозных углов: 150° (кривая (а)), 30° (кривая (б)). АВФ в конфигурации end-to-side. В обоих случаях кровь поступает из проксимальной и дистальной артерий и выходит через вену АВФ. Точками отмечены найденные в расчетах критические объемные скорости потока через вену АВФ при соответствующем значении мультимерности VWF. Кривые аппроксимируют полученные расчетные точки степенным законом вида (1). Значения параметров: $\gamma_{150} = -0,13$, $\delta_{150} = 1456$ для кривой (а) и $\gamma_{30} = -0,17$, $\delta_{30} = 791$ для кривой (б). Области значений параметров, расположенные выше каждой из построенных критических кривых, соответствуют наличию гидродинамической активации тромбоцитов, а ниже — ее отсутствию

3. Результаты

Рассмотрено влияние величины анастомозного угла на уровень гидродинамической активации тромбоцитов в базовой конфигурации АВФ (end-to-side). На рис. 3 показано, как влияет изменение анастомозного угла на положение критической кривой на параметрической диаграмме гидродинамической активации тромбоцитов, у которой в качестве осей выступали средний поток крови в фистульной вене и мультимерность VWF. При угле 150° критическая кривая лежит выше для всех исследованных значений мультимерности, чем кривая для угла 30°. Это означает,

что для запуска гидродинамической активации тромбоцитов в АВФ с анастомозным углом 150° требуются более высокие значения потока, чем для АВФ с острым углом 30° . При этом разница между значениями критического потока составляет более 400 мл/мин. Из полученного графика следует, что в АВФ конфигурации end-to-side большая величина анастомозного угла должна быть более безопасной с точки зрения запуска гидродинамической активации тромбоцитов.

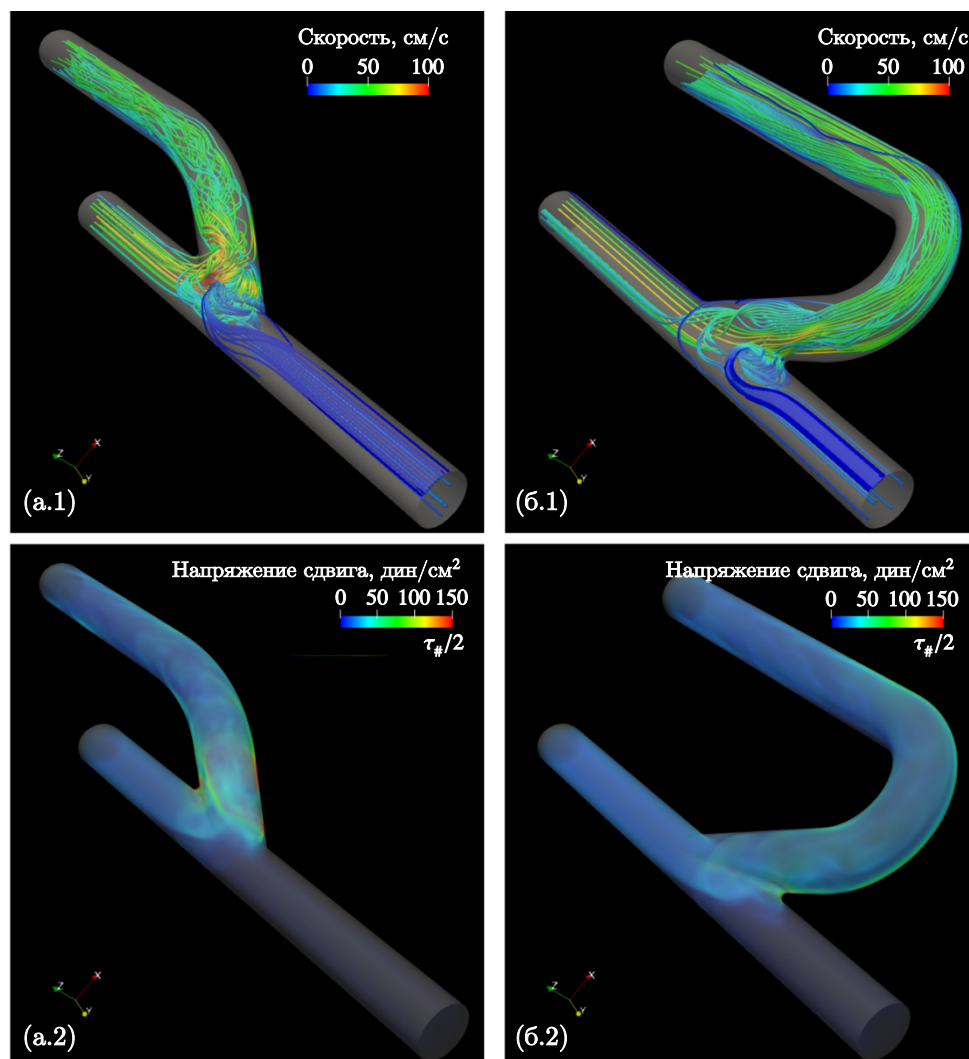


Рис. 4. Распределения скорости течения (а.1, б.1) и напряжения сдвига (а.2, б.2) в конфигурации АВФ end-to-side для анастомозных углов 30° (слева) и 150° (справа). Красный цвет соответствует наибольшим значениям визуализируемой величины, а синий — наименьшим. Средний поток через вену АВФ был равен 1050 мл/мин, а мультимерность VWF — 10

Причина отличий в значениях критических потоков, вызванных изменением анастомозного угла, следует из картины распределения ключевых рассчитываемых переменных, представленной на рис. 4 и рис. 5. Рис. 4 иллюстрирует особенности течения в фистулах с анастомозными углами 30° (рис. 4, а) и 150° (рис. 4, б) в систолу. Из рис. 4, а.1 и рис. 4, б.1 следует, что величины скоростей в обеих моделях различаются не более чем на 20 %, в то время как топологические структуры полей скоростей отличаются качественно. Построенные линии тока демонстрируют направление потока, движущегося в АВФ. Оказалось, что при остром анастомозном угле на внешней стенке АВФ формируется зона повышенных напряжений сдвига ($\tau > \tau_{\#}$), вызванных

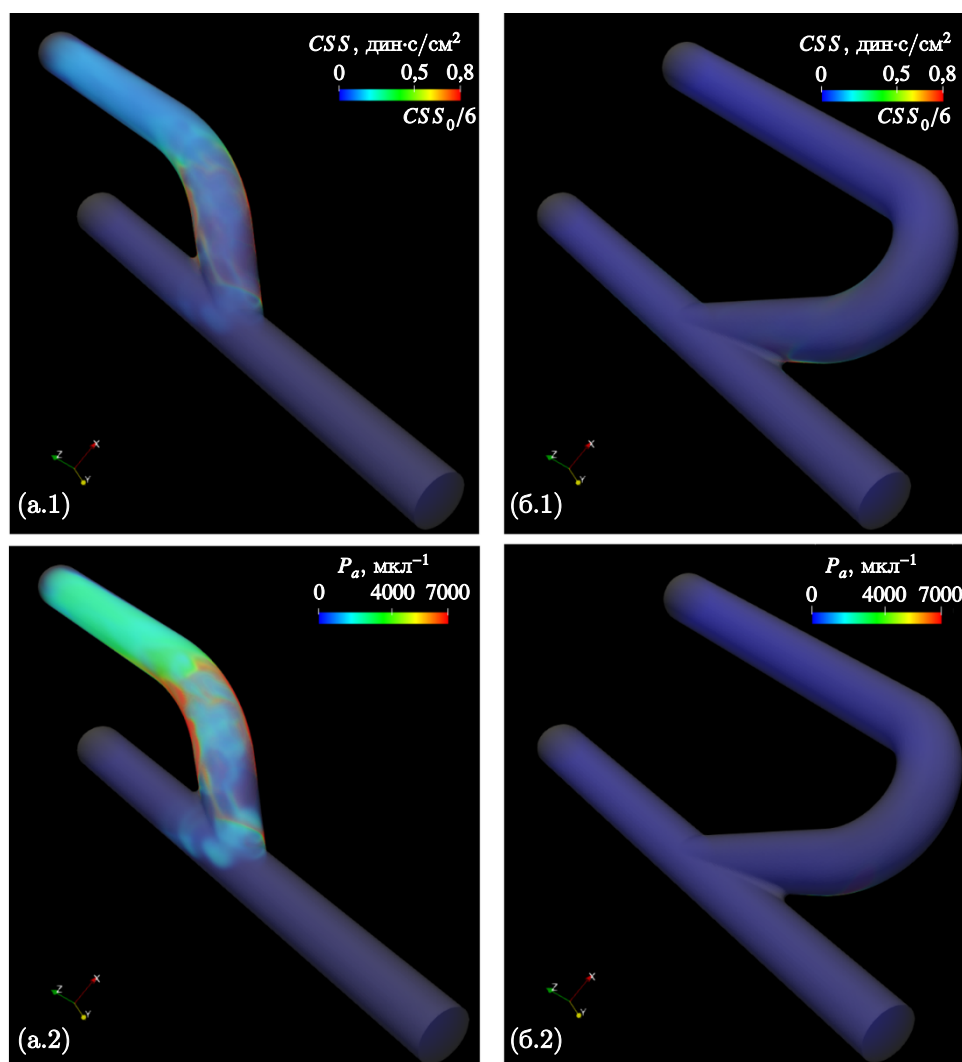


Рис. 5. Распределение кумулятивного напряжения сдвига (CSS) (а.1, б.1) и концентрации активированных тромбоцитов (P_a) (а.2, б.2) в конфигурации АВФ end-to-side для анастомозных углов 30° и 150° . Красный цвет соответствует наибольшим значениям визуализируемой переменной, синий — наименьшим. Средний поток через вену АВФ составлял 1050 мл/мин, мультимерность VWF была равна 10

резкой сменой направления течения. В то же время в АВФ с тупым углом такие зоны не образуются. При этом в АВФ с углом 30° (рис. 4, а.2) зоны сверхкритического напряжения сдвига ($\tau > \tau_{\#}$) наблюдались в области анастомоза около стенки проксимальной артерии и внешней стенки фистульной вены, а в фистуле с углом 150° такого рода зоны отсутствовали (рис. 4, б.2).

На рис. 5 приведены распределения кумулятивного напряжения сдвига (CSS) и концентрации активированных тромбоцитов (P_a) в АВФ с анастомозными углами 30° (рис. 5, а) и 150° (рис. 5, б) во время систолы. Зоны сверхкритического кумулятивного напряжения сдвига, удовлетворяющие условию: $CSS > CSS_0$, в фистуле с анастомозным углом 30° наблюдались рядом с анастомозом около стенки проксимальной артерии и стенки фистульной вены (рис. 5, а.1), в то время как в АВФ с анастомозным углом 150° указанные зоны не возникали. Из этого следует, что в конфигурации АВФ с острым углом гидродинамическая активация тромбоцитов может иметь место (рис. 5, а.2), а в конфигурации фистулы с тупым углом — отсутствовать (рис. 5, б.2).

Далее рассматривалось влияние направления потока через АВФ в базовой конфигурации с анастомозным углом 30° . Сравнилось, влияет ли направление потока в дистальной части фистульной артерии (рис. 6) на положение критической кривой. На рис. 6 показаны параметрические диаграммы гидродинамической активации тромбоцитов для двух указанных случаев. Выяснилось, что при изменении направления потока через дистальную артерию АВФ параметрические диаграммы активации не меняются в пределах погрешности вычислений.

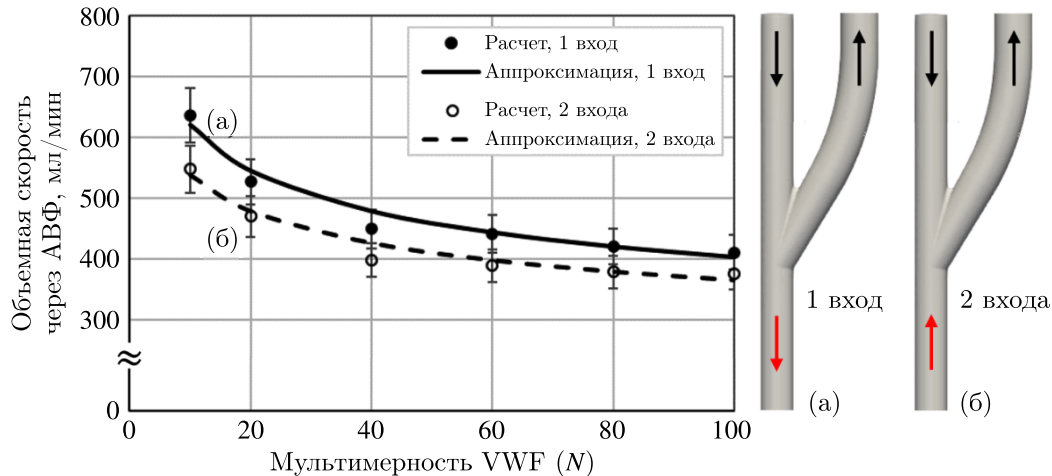


Рис. 6. Параметрические диаграммы гидродинамической активации тромбоцитов при различных направлениях потока в АВФ. АВФ в конфигурации end-to-side. Анастомозный угол равен 30° . Положение критических кривых показано для двух различных направлений течения крови в АВФ: 1 вход (кривая (а)), 2 входа (кривая (б)). Стрелками показано направление течения крови в фистулах. Точками отмечены найденные в расчетах критические объемные скорости потока через вену АВФ при соответствующем значении мультимерности VWF. Кривые аппроксимируют полученные расчетные точки степенным законом вида (1). Значения параметров: $\gamma_1 = -0,19$, $\delta_1 = 952$ для кривой (а) и $\gamma_2 = -0,17$, $\delta_2 = 791$ для кривой (б). Области значений параметров, расположенные выше каждой из построенных критических кривых, соответствуют наличию гидродинамической активации тромбоцитов, а ниже — ее отсутствию

Влияние структуры анастомозных конфигураций АВФ на гидродинамическую активацию тромбоцитов представлено на рис. 7. Сопоставление рассчитанных параметрических диаграмм гидродинамической активации тромбоцитов для всех рассмотренных анастомозных конфигураций показано на рис. 7. Расчетные точки для каждой конфигурации аппроксимировались степенными кривыми вида (1), значения параметров которых сведены в таблицу 2.

Таблица 2. Значение аппроксимационных параметров для различных конфигураций АВФ

Параметр	Значение для конфигураций АВФ			
	Side-to-side	End-to-end	End-to-side	Side-to-end
γ	-0,13	-0,27	-0,17	-0,21
δ	768	2009	791	1510

Из полученных результатов следует, что критическая кривая, разделяющая две области для каждой конфигурации АВФ, является монотонно убывающей функцией от мультимерности VWF. То есть чем больше степень мультимерности VWF, тем меньше должна быть величина критического потока, необходимого для запуска гидродинамической активации тромбоцитов. Из проведенных расчетов следует, что тромбоциты тем легче активируются, чем больше степень мультимерности VWF.

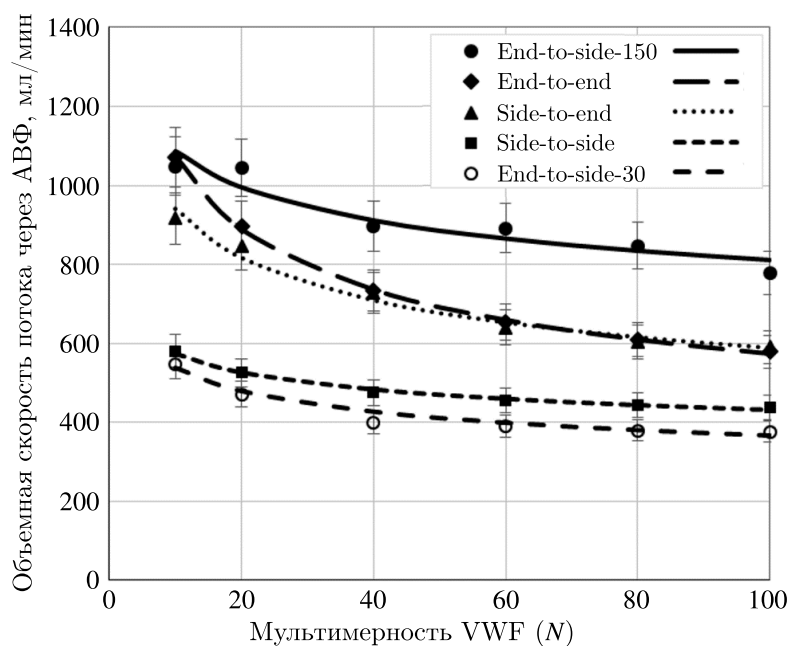


Рис. 7. Параметрическая диаграмма гидродинамической активации тромбоцитов. Кругами обозначена конфигурация «конец в бок» (end-to-side) с анастомозным углом 150° , ромбами — «конец в конец» (end-to-end), треугольниками — «бок в конец» (side-to-end), квадратами — «бок в бок» (side-to-side), окружностями — «конец в бок» (end-to-side) с анастомозным углом 30° . Геометрическими фигурами отмечены критические скорости потока для каждой мультимерности VWF, полученные в расчетах. Приведенные на графике критические кривые соответствуют аппроксимации расчетных данных кривыми степенного вида. В областях, находящихся выше критических кривых, гидродинамическая активация тромбоцитов отсутствует, ниже — запускается

Легко видеть, что критические кривые для конфигураций end-to-end и side-to-end лежат выше, чем для конфигураций side-to-side и end-to-side (анастомозный угол 30°). Кроме того, из рисунка следует, что для двух из конфигураций (end-to-end и side-to-end) значения критического потока при $N > 40$ практически совпадают. При этом критическая кривая для side-to-end-конфигурации находится несколько ниже при мультимерностях VWF, меньших 40. В то же время для end-to-side-конфигурации критическая кривая, разделяющая две области, лежит существенно ниже для всех значений мультимерности VWF по сравнению со всеми другими типами конфигураций АВФ. Это свидетельствует в пользу того, что данная конфигурация является более опасной с точки зрения гидродинамической активации, так как ее запуск оказывается возможным при меньших значениях интенсивности кровотока в АВФ.

На рис. 8 представлены распределения скорости (1) и напряжения сдвига (2) в конфигурациях АВФ end-to-side (а) и end-to-end (б) для среднего потока через вену АВФ, равного 1075 мл/мин, мультимерности VWF $N = 10$ в систолу. Наблюдается плавное (ламинарное) поведение линий тока в конфигурации end-to-end (рис. 8, б.2) по сравнению со сложным, вихреобразным в конфигурации end-to-side (рис. 8, б.1). Скорости потока через фистулу в обеих конфигурациях сравнимы. Зоны сверхкритического напряжения сдвига наблюдаются около анастомозного участка, где поток меняет свое направление (рис. 8, а.2, рис. 8, б.2).

На рис. 9 изображены распределения кумулятивного напряжения сдвига (CSS) (1) и концентрации активированных тромбоцитов (P_a) (2) в конфигурациях АВФ end-to-side (а) и end-to-end (б) в систолу. Зоны сверхкритического кумулятивного напряжения сдвига в фистуле в конфигурации end-to-end отсутствовали (рис. 9, б.1), в то время как в базовой конфигурации они

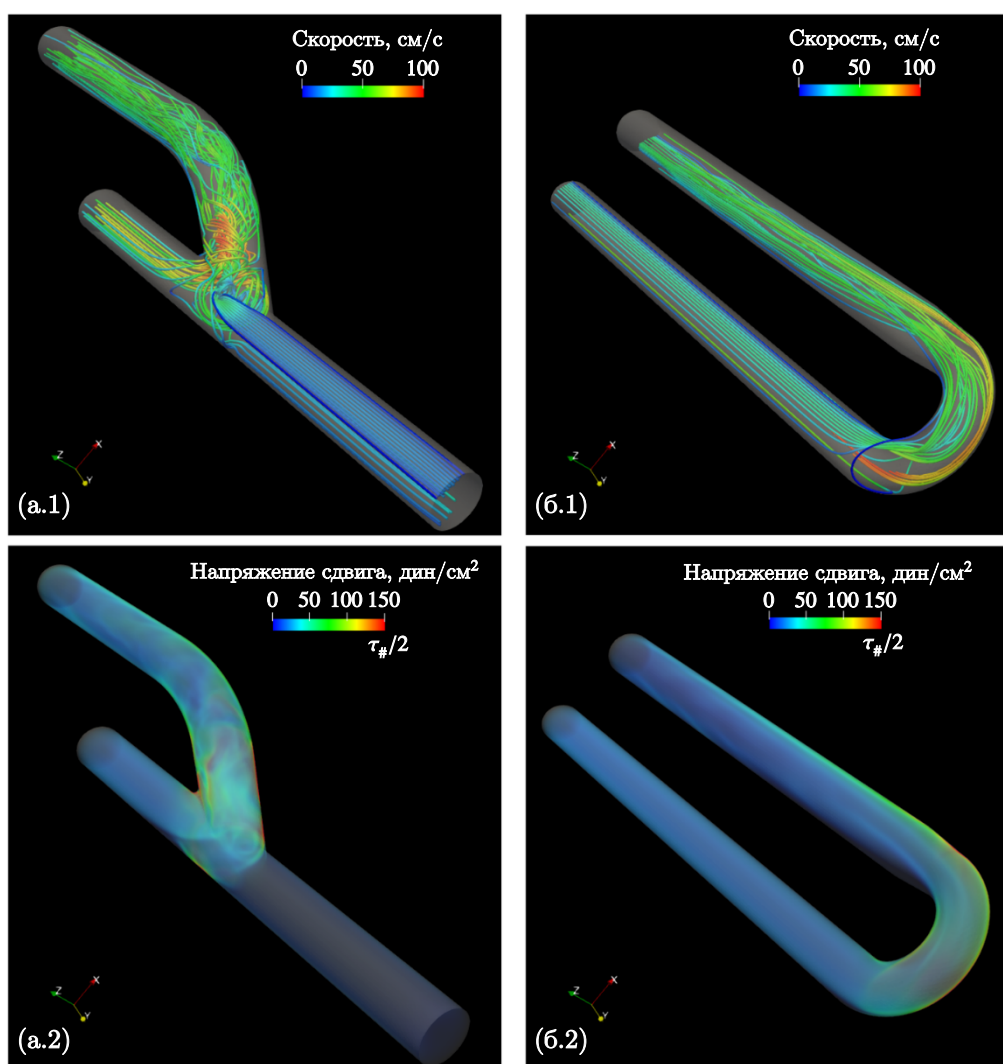


Рис. 8. Распределения скорости течения (а.1, б.1) и напряжения сдвига (а.2, б.2) в конфигурациях АВФ end-to-side (слева) и end-to-end (справа). Красный цвет соответствует наибольшим значениям визуализируемой величины, синий — наименьшим. Средний поток через вену АВФ был равен 1075 мл/мин, мультимерность VWF — 10

наблюдались вблизи стенки фистульной вены (рис. 9, а.1). На рис. 9, а.2 и рис. 9, б.2 показано распределение активированных тромбоцитов в обеих АВФ. Можно видеть, что в отличие от конфигурации end-to-side в конфигурации end-to-end активация отсутствует.

Размещение критических кривых для различных изменяемых параметров на одном графике позволяет выделить наиболее безопасную конфигурацию АВФ с точки зрения запуска гидродинамической активации тромбоцитов (рис. 7). Можно видеть, что в АВФ с конфигурацией end-to-side и углом 150° критическая кривая лежит выше прочих для всех исследованных значений мультимерности. Это означает, что постановка АВФ в заданной конфигурации должна снижать риск развития тромботических осложнений, вызванных активацией тромбоцитов, по сравнению с прочими исследованными конфигурациями.

4. Обсуждение и заключение

В данной работе проведено изучение эффектов гидродинамической активации тромбоцитов в артериовенозных фистулах для гемодиализа. Методами численного моделирования иссле-

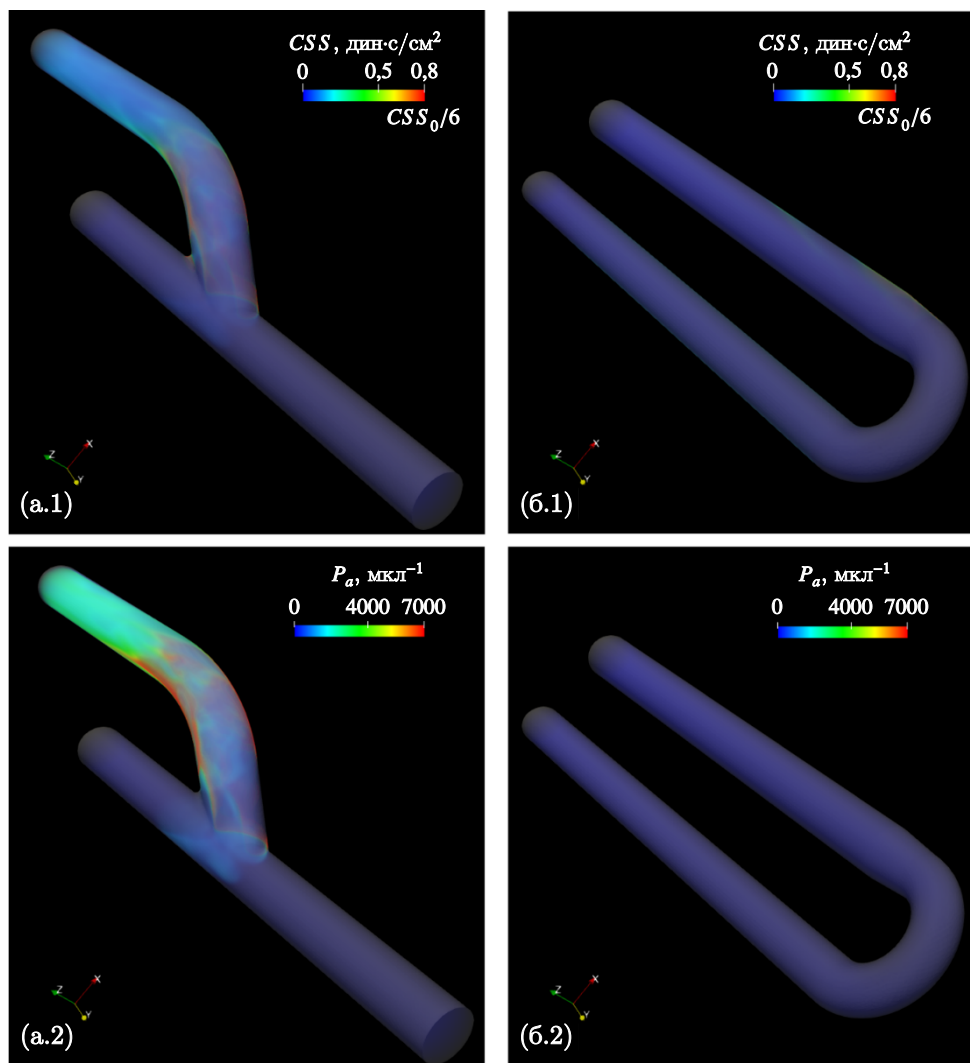


Рис. 9. Распределения кумулятивного напряжения сдвига (CSS) (а.1, б.1) и концентрации активированных тромбоцитов (P_a) (а.2, б.2) в конфигурациях АВФ end-to-side (слева) и end-to-end (справа). Красный цвет соответствует наибольшим значениям визуализируемой величины, синий — наименьшим. Средний поток через вену АВФ был равен 1075 мл/мин, а мультимерность VWF — 10

довано влияние ряда биомеханических факторов (конфигураций строения фистул, анастомозного угла АВФ, объемного потока крови и его направления через сопрягаемые сосуды, а также мультимерности фактора фон Виллебранда) на уровень гидродинамической активации тромбоцитов.

Построены соответствующие параметрические диаграммы гидродинамической активации (рис. 3, 6, 7), состоящие из двух областей: одна из которых отображает значения параметров, при которых возможен запуск гидродинамической активации тромбоцитов, а другая — область значений, в которой активации тромбоцитов происходить не должно. Получены скейлинговые соотношения, описывающие границу между областями (формула (1), таблица 2). Найден набор параметров, описывающих строение АВФ, при которых риск развития тромботических осложнений является наиболее низким по сравнению с прочими исследованными конструкциями АВФ.

Анализ влияния анастомозного угла на уровень гидродинамической активации тромбоцитов показал существенные различия в положении критической кривой, разделяющей области на параметрической диаграмме, между углами 150° и 30° (рис. 3). Выяснилось, что чем больше

величина анастомозного угла, тем ниже величина гидродинамической активации тромбоцитов в АВФ в базовой конфигурации end-to-side. К такому же выводу можно прийти, проанализировав рис. 4 и рис. 5. Полученные результаты указывают на то, что при хирургическом создании фистул тупые анастомозные углы АВФ представляются более предпочтительными.

В пользу справедливости этого вывода свидетельствует работа, в которой впервые величина анастомозного угла анализировалась в качестве фактора, влияющего на уровень проходимости АВФ в рамках клинического исследования [Lee et al., 2016]. 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 является предпочтительной из-за меньшего уровня осложнений в течение двух лет наблюдений.

В настоящей работе анализировалось влияние направления потока через дистальную артерию на уровень активации тромбоцитов (рис. 6). У конкретного пациента направление потока зависит от особенностей строения его сердечно-сосудистой системы, определяющих соотношение давления в анастомозном участке и в дистальной артерии. Согласно клиническим данным, в трети случаев поток направлен к сердцу, а в остальных случаях — в руку [Sivanesan, How, Bakran, 1998]. Проведенный в данной работе анализ показал, что направление потока не оказывает влияния на вероятность запуска активации тромбоцитов.

В то же время анализ различных типов соединения артерий и вен в АВФ показал, что наиболее безопасной является конфигурация end-to-end. В пользу этого свидетельствует то обстоятельство, что соответствующая критическая кривая на параметрической диаграмме активации лежит выше остальных (рис. 7). То есть активация тромбоцитов в этом случае будет иметь место при больших потоках через фистульную вену по сравнению с остальными конфигурациями АВФ для каждой степени мультимерности VWF. На рис. 8 и рис. 9 проведено сравнение исследованных величин для двух конфигураций, свидетельствующее о заметно большем уровне активации в базовой конфигурации end-to-side по сравнению с end-to-end. Полученный результат может иметь практическое значение: для снижения уровня тромбообразования имеет смысл переходить от базовой конфигурации к наиболее безопасной end-to-end путем перекрытия (лигирования) дистальной артерии [Tolba, Maresch, Kamal, 2020].

В работе использовался подход, позволяющий находить положение критических кривых, отделяющих режимы на параметрической диаграмме. Сравнение положения критических кривых позволило выявить наиболее безопасную конфигурацию АВФ с точки зрения запуска гидродинамической активации тромбоцитов (рис. 7). Выяснилось, что таковой является базовая конфигурация АВФ end-to-side с анастомозным углом 150° , так как соответствующая критическая кривая лежит выше остальных из числа проанализированных. В свете полученных результатов увеличение числа постановок стандартных конфигураций АВФ типа end-to-side с тупым анастомозным углом представляется перспективным методом снижения тромботических осложнений, связанных с гидродинамической активацией тромбоцитов.

Для всех исследованных конфигураций АВФ критические кривые, разделяющие области на параметрических диаграммах, являются монотонно убывающими функциями от степени мультимерности VWF. Это значит, что чем больше мультимерность VWF, тем меньше должна быть величина критического потока, необходимого для запуска гидродинамической активации тромбоцитов. Иными словами, тромбоциты должны тем легче активироваться, чем больше степень мультимерности VWF. За счет медикаментозной коррекции распределения VWF по степеням мультимерности (путем использования препаратов на основе ADAMTS-13 [Zhao et al., 2009; Chen et al., 2019]) можно добиться существенного увеличения порогового значения потока

через фистульную вену. В такого рода ситуациях должен уменьшаться риск запуска тромбообразования.

Критические кривые, найденные в работе, с хорошей точностью удается аппроксимировать скейлинговым выражением вида (1). В таблице 2 приведены найденные значения аппроксимационных параметров для различных конфигураций АВФ.

При выполнении работы использовался ряд упрощающих допущений. Предполагалось, что распределение макромолекул VWF по степени мультимерности является монодисперсным. Кроме того, мы ограничились рассмотрением АВФ с недеформируемыми стенками, полагая, что в «созревших фистулах» эластичность стенок меняется незначительно в течение сердечного цикла [McGah et al., 2014]. Отметим, что моделирование течения крови в АВФ, учитывающее эластичность стенок сосудов, проводилось ранее в работе [Lee et al., 2016]. Было показано, что максимальное растяжение сосудов на стадии систолы было незначительным (не превышает 5,5 %).

В настоящей работе в центре внимания находились процессы, в которых изменение собственно гидродинамических условий течения выступало в качестве первопричины активации внутрисосудистого тромбообразования. При этом иные риски [Gameiro, Ibeas, 2020; MacRae et al., 2016], в частности обусловленные патологическими нарушениями сосудистых стенок, в работе не рассматривались. К числу таких рисков, возникающих в результате хирургических, в том числе эндоваскулярных, операций в фистулах, относятся адгезия тромбоцитов к месту повреждения и последующее развитие тромбообразования. Другим потенциальным риском является образование стенозированных участков вследствие развития интимальной гиперплазии, сопровождающееся возникновением зон возвратного течения в кровотоке [Ene-Iordache, Remuzzi, 2012], что повышает риск активации тромбообразования. В последнее время исследователи стали обращать больше внимания на роль уремических токсинов, присутствующих в крови пациентов с почечной недостаточностью, способных приводить к увеличению экспрессии тканевого фактора в месте повреждения эндотелиального слоя, что запускает внешний путь активации системы свертывания крови и ведет к формированию тромбов [Oe, Takahashi, 2022].

Использованный в данной работе подход может быть применен для анализа гидродинамической активации и в других объектах с интенсивной гемодинамикой (крупные сосуды со стенозом, аппараты вспомогательного кровообращения, катетеры для проведения гемодиализа) [Holme et al., 1997; Maul, Kameneva, 2015; Salikhova et al., 2022]. Он позволяет оценить влияние как биомеханических, так и биохимических факторов на запуск процессов тромбообразования в ряде представляющих клинический интерес постановок.

Благодарности

Работа была выполнена с использованием оборудования центра коллективного пользования «Комплекс моделирования и обработки данных исследовательских установок мега-класса» НИЦ «Курчатовский институт» (субсидия Минобрнауки, идентификатор работ RFMEFI62117X0016), <http://ckp.nrcki.ru/>.

Список литературы (References)

- Лобанов А. И., Старожилова Т. К., Гурия Г. Т. Численное исследование структурообразования при свертывании крови // Математическое моделирование. — 1997. — Т. 9, № 8. — С. 83–95.
Lobanov A. I., Starozhilova T. K., Guria G. T. Chislennoe issledovanie strukturoobrazovaniya pri svertyvaniy krovei [Numerical investigation of pattern formation in blood coagulation] // Matem. Mod. — 1997. — Vol. 9, Issue 8. — P. 83–95 (in Russian).
- Anderson J. D. Computational fluid dynamics. The basics with applications. — New York: McGraw-Hill, 1995.

- Bark D.L. Jr., Ku D.N.* Wall shear over high degree stenoses pertinent to atherothrombosis // *Journal of biomechanics*. — 2010. — Vol. 43, No. 15. — P. 2970–2977. — <https://www.doi.org/10.1016/j.jbiomech.2010.07.011>
- 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. — <https://doi.org/10.1177/1129729818773307>
- Bessonov N., Sequeira A., Simakov S., Vassilevskii Y., Volpert V.* Methods of blood flow modelling // *Mathematical modelling of natural phenomena*. — 2016. — Vol. 11, No. 1. — P. 1–25. — <https://doi.org/10.1051/mmnp/201611101>
- 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. — <https://doi.org/10.1007/BF02648048>
- 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. — <https://doi.org/10.1115/1.2960953>
- Chen X., Cheng X., Zhang S., Wu D.* ADAMTS13: an emerging target in stroke therapy // *Frontiers in Neurology*. — 2019. — Vol. 10. — P. 772. — <https://doi.org/10.3389/fneur.2019.00772>
- 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. — <https://doi.org/10.1177/0954411920926077>
- 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. — <https://doi.org/10.1093/ndt/gfr342>
- 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. — <https://doi.org/10.1177/1129729819845562>
- 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. — <https://doi.org/10.1115/1.4029580>
- Hirsch C.* Numerical computation of internal and external flows: The fundamentals of computational fluid dynamics. — Second edition. — Burlington: Butterworth-Heinemann, 2007.
- Holme P.A., Ørvm 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. — <https://doi.org/10.1161/01.ATV.17.4.646>
- 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. — <https://doi.org/10.2478/IJNAOE-2013-0011>
- 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. — <https://doi.org/10.1182/blood.V88.5.1525.1525>
- 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. — <https://doi.org/10.1038/s41581-020-0333-2>

- 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 // *The Journal of Vascular Access*. — 2016. — Vol. 17, No. 6. — P. 512–520. — <https://doi.org/10.5301/jva.5000607>
- Liu Z.L., Ku D.N., Aidun C.K. Mechanobiology of shear-induced platelet aggregation leading to occlusive arterial thrombosis: A multiscale in silico analysis // *Journal of Biomechanics*. — 2021. — Vol. 120. — P. 110349. — <https://doi.org/10.1016/j.jbiomech.2021.110349>
- 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., Moist L.M., Rajan D.K., Roberts C., Vachharajani T.J., Valentini R.P. KDOQI clinical practice guideline for vascular access: 2019 update // *American Journal of Kidney Diseases*. — 2020. — Vol. 75, No. 4. — P. S1–S164. — <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2019.12.001>
- MacRae J.M., Dipchand C., Oliver M., Moist L., Lok C., Clark E., Hiremath S., Kappel J., Kiaii M., Luscombe R., Miller L.M. Arteriovenous access failure, stenosis, and thrombosis // *Canadian journal of kidney health and disease*. — 2016. — Vol. 3. — P. 1–11. — <https://doi.org/10.1177/2054358116669126>
- Maul T.M., Kameneva M.V. Mechanical blood trauma in circulatory-assist devices. — New York: Momentum Press, 2015.
- 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. — <https://doi.org/10.1007/s10237-013-0527-7>
- Moore M.J., Tan R.P., Yang N., Rnjak-Kovacina J., Wise S.G. Bioengineering artificial blood vessels from natural materials // *Trends in Biotechnology*. — 2021. — Vol. 40, No. 6. — P. 693–707. — <https://doi.org/10.1016/j.tibtech.2021.11.003>
- Moya-Rodríguez A., Xie B., Cook D., Klineberg M., Nathan S., Hammes M., Basu A. Creating patient-specific vein models to characterize wall shear stress in hemodialysis population // *Computational and Structural Biotechnology Journal*. — 2022. — Vol. 20. — P. 5729–5739. — <https://doi.org/10.1016/j.csbj.2022.10.010>
- Oe Y., Takahashi N. Tissue factor, thrombosis, and chronic kidney disease // *Biomedicines*. — 2022. — Vol. 10, No. 11. — P. 2737. — <https://doi.org/10.3390/biomedicines10112737>
- 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. — <https://doi.org/10.3390/ijms21207804>
- Patankar S.V. Numerical heat transfer and fluid flow. — New York: McGraw Hill, 1980.
- Pushin D.M., Salikhova T.Yu., 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. — <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0234501>
- 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 // *Radiophysics and Quantum Electronics*. — 2021. — Vol. 63, No. 9. — P. 804–825. — <https://doi.org/10.1007/s11141-021-10097-5>
- 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. — P. 174–183. — <https://doi.org/10.1039/D0LC00756K>
- Roka-Moïia Y., Walk R., Palomares D.E., Ammann K.R., Dimasi A., Italiano J.E., Sheriff J., Bluestein D., Slepian M.J. Platelet activation via shear stress exposure induces a differing pattern of biomarkers of activation versus biochemical agonists // *Thrombosis and haemostasis*. — 2020. — Vol. 120, No. 05. — P. 776–792. — <https://doi.org/10.1055/s-0040-1709524>

- 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. — <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2015.07.074>
- 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. — <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0272342>
- Schmidli J., Widmer M. K., Basile C., de Donato G., Gallieni M., Gibbons C. P., Haage P., Hamilton G., Hedin U., Kamper L., Lazarides M. K.* 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. — <https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2018.02.001>
- 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 // *PNAS*. — 2007. — Vol. 104, No. 19. — P. 7899–7903. — <https://doi.org/10.1073/pnas.0608422104>
- 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. — <https://doi.org/10.1182/blood-2002-05-1550>
- Sivanesan S., How T. V., Bakran A.* Characterizing flow distributions in AV fistulae for haemodialysis access // *Nephrology, dialysis, transplantation: official publication of the European Dialysis and Transplant Association – European Renal Association*. — 1998. — Vol. 13, No. 12. — P. 3108–3110. — <https://doi.org/10.1093/ndt/13.12.3108>
- Stockschlaeder 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. — <https://doi.org/10.1097/MBC.0000000000000065>
- 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. — <https://doi.org/10.1114/1.1603257>
- Tolba M., Maresch M., Kamal D.* Distal radial artery ligation for treatment of steal syndrome associated with radiocephalic arteriovenous fistula // *Journal of Surgical Case Reports*. — 2020. — Vol. 2020, No. 9. — P. rjaa314. — <https://doi.org/10.1093/jscr/rjaa314>
- Van Canneyt K., Pourchez T., Eloit 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 // *The journal of vascular access*. — 2010. — Vol. 11, No. 1. — P. 52–58. — <https://doi.org/10.1177/112972981001100>
- Versteeg H. K., Malalasekera W.* An introduction to computational fluid dynamics: the finite volume method. — Second edition. — Harlow: Pearson education, 2007.
- Wu W. T., Zhussupbekov M., Aubry N., Antaki J. F., Massoudi M.* Simulation of thrombosis in a stenotic microchannel: The effects of vWF-enhanced shear activation of platelets // *International journal of engineering science*. — 2020. — Vol. 147. — P. 103206. — <https://doi.org/10.1016/j.ijengsci.2019.103206>
- Zhao B. Q., Chauhan A. K., Canault M., Patten I. S., Yang J. J., Dockal M., Scheiflinger F., Wagner D. D.* von Willebrand factor–cleaving protease ADAMTS13 reduces ischemic brain injury in experimental stroke // *Blood, the Journal of the American Society of Hematology*. — 2009. — Vol. 114, No. 15. — P. 3329–3334. — <https://doi.org/10.1182/blood-2009-03-213264>
- Zlobina K. E., Guria G. Th.* Platelet activation risk index as a prognostic thrombosis indicator // *Scientific reports*. — 2016. — Vol. 6, No. 1. — P. 30508. — <https://doi.org/10.1038/srep30508>