Приложение

I. Уравнения модели

Для определения полей скорости $\vec{V}(x,y,z,t)$ и давления $p(x,y,z,t)$ в исследуемых объектах решались нестационарные уравнения Навье-Стокса [Versteeg, Malalasekera, 2007]:

$$\frac{\partial \vec{V}}{\partial t} + (\vec{V}, \vec{\nabla})\vec{V} = -\frac{1}{\rho}\vec{\nabla}p + \nu\Delta\vec{V} \qquad \text{(I)}$$

$$(\vec{\nabla}, \vec{V}) = 0 \qquad \text{(II)}$$

где t – время, $\vec{\nabla}$ – оператор Гамильтона, ρ – плотность, ν – кинематическая вязкость крови, Δ – оператор Лапласа.

Далее, используя найденное поле скорости, вычислялось распределение скорости сдвига ($\dot{\gamma}$) [Bessonov et al., 2016]:

$$\dot{\gamma} = \sqrt{2tr(D^2)} \qquad \text{(III)}$$

где $D = \frac{1}{2}(\vec{\nabla}\vec{V} + (\vec{\nabla}\vec{V})^T)$, D – тензор скоростей деформации, *tr()* – оператор взятия следа.

Распределение сдвиговых напряжений (τ) вычислялся согласно следующему выражению:

$$\tau = \eta \cdot \dot{\gamma} \qquad \text{(IV)}$$

Полученное поле сдвиговых напряжений использовалось для вычисления распределения кумулятивных напряжений сдвига (CSS) в АВФ:

$$\frac{D(\mathrm{CSS})}{Dt} = \tau \cdot H(\tau - \tau_{\#}) \qquad \text{(V)}$$

где *D/Dt* – материальная производная, $H(\tau - \tau_{\#})$ – функция Хевисайда, $\tau_{\#} \equiv \tau_{\#}(N)$ – пороговое значение напряжения сдвига для заданного числа мономерных субъединиц (N) VWF. Величина $\tau_{\#}$ для заданного N определялась на основании зависимости, заданной ранее [Pushin et al., 2020]. При решении уравнения (V) на проксимальном сечении артерии ставилось условие равенства кумулятивного напряжения сдвига нулю. На выходном сечении вены ставилось условие равенства нулю градиента CSS. На дистальном конце артерии ставилось условие равенства нулю градиента в случае постановки с антероградным (из артерии) кровотоком или условие равенства нулю в случае ретроградного (в артерию) кровотока.

Затем проводился расчет концентрации активированных тромбоцитов (P_a):

$$\frac{D(P_a)}{Dt} = k \cdot P \cdot H(\mathrm{CSS} - \mathrm{CSS}_0) \qquad \text{(VI)}$$

где P – концентрация неактивированных тромбоцитов с закрепленными на их поверхности мультимерами VWF в компактной конформации, $\mathrm{CSS}_0 \equiv \mathrm{CSS}_0(N)$ – критическое значение кумулятивного напряжения сдвига для данной степени мультимерности VWF, k – константа скорости, P_0 – начальная концентрация тромбоцитов, $P_0 = P + P_a$. В рамках работы необходимым условием активации тромбоцитов являлось выполнение условия $\mathrm{CSS} > \mathrm{CSS}_0$, при котором макромолекулы VWF заданной мультимерности должны перейти из глобулярной в полностью размотанную конформацию на поверхности тромбоцита. Значения CSS_0 при фиксированном N рассчитывались на основании выражения, полученного в работе [Pushin et al., 2020]. Для заданной степени мультимерности N величина CSS_0 определялась на основании выражения:

$$\mathrm{CSS}_0 \approx C \cdot \left(\frac{3N}{2}\right)^{\frac{1}{3}} \sqrt{\frac{7}{4} + \frac{1}{4}\left(\frac{3N}{2}\right)^{-\frac{8}{3}} - 2\left(\frac{3N}{2}\right)^{-\frac{1}{3}}} \qquad \text{(VII)}$$

где C – множитель с размерностью кумулятивного напряжения сдвига. При решении уравнения (VII) на входном сечении артерии АВФ ставилось условие равенства концентрации активированных тромбоцитов нулю. На выходном сечении вены ставилось условие равенства нулю градиента концентрации активированных тромбоцитов. На дистальном конце артерии ставилось условие равенства нулю градиента в случае постановки с антероградным (из артерии) кровотоком или условие равенства нулю в случае ретроградного (в артерию) кровотока.

II. Численные методы

Уравнения (I) и (II) решались численно методом конечных объемов, используя технику расщепления по физическим процессам [Patankar, 1980; Лобанов и др., 1997]. Для дискретизации конвективного члена в уравнениях Навье-Стокса была использована схема MINMOD, относящаяся к классу схем с уменьшением полной вариации [Roe, 1986]. Схема с разностями против потока применялась для дискретизации конвективных членов в уравнениях (V) и (VII) [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 предобуславливаением по методу неполного разложения Холецкого, а для расчета остальных полей применялся стабилизированный метод бисопряженных градиентов с предобуславливанием по методу неполного LU-разложения [Saad, 2003].

Список литературы

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. Numerical investigation of pattern formation in blood coagulation // Matem. Mod. – 1997. – Vol. 9, Issue 8. – P. 83-95. (Original Russian paper: *Lobanov A. I., Starozhilova T. K., Guriya G. T.* Chislennoe issledovanie strukturoobrazovaniya pri svertyvanii krovi // Matematicheskoe modelirovanie. – 1997. – Vol. 9, No. 8. – P. 83-95).

Федоренко Р. П. Введение в вычислительную физику. – М.: Изд-во Моск. физ.-техн. ин-та. 1994.
Fedorenko R. P. Vvedenie v vychislitel'nuyu fiziku [An introduction to computational physics] // M. “Izd-vo Mosk. fiz.-tekhn. in-ta”, 1994 (in Russian).

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

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. – https://doi.org/10.1007/BF02127704

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. – https://doi.org/10.1016/0021-9991(86)90099-9

Moukalled F., Mangani L., Darwish M. The finite volume method in computational fluid dynamics: an advanced introduction with OpenFoam and Matlab. Cham: Springer; 2016.

Patankar S. V. Numerical heat transfer and fluid flow. New York: McGraw Hill; 1980.

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. – https://doi.org/10.1371/journal.pone.0234501

Roe P. L. Characteristic-based schemes for the Euler equations // Annual Review of Fluid Mechanics. – 1986. – Vol. 18. – P. 337-365. – https://doi.org/10.1146/annurev.fl.18.010186.002005

Saad Y. Iterative methods for sparse linear systems. Second edition. Philadelphia: Society for Industrial and Applied Mathematics; 2003.

Versteeg H. K., Malalasekera W. An introduction to computational fluid dynamics: the finite volume method. Second edition. Harlow: Pearson education, 2007.