КОМПЬЮТЕРНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ
И МОДЕЛИРОВАНИЕ 2012 Т. 4 № 1 С. 185–200

Ки&М

АНАЛИЗ И МОДЕЛИРОВАНИЕ СЛОЖНЫХ ЖИВЫХ СИСТЕМ

УДК: 577.38

Транспорт и адгезия тромбоцитов в сдвиговом потоке крови: роль эритроцитов

А. А. Токарев[1,2,a], А. А. Бутылин[1,2,3], Ф. И. Атауллаханов[1,2,3,4]

[1] Гематологический научный центр Минздравсоцразвития России,
Россия, 125167, г. Москва, Новый Зыковский проезд, д. 4А
[2] Федеральный научно-клинический центр детской гематологии,
онкологии и иммунологии Минздравсоцразвития России,
Россия, 117198, г. Москва, ул. Саморы Машела, д. 1
[3] Московский государственный Университет им. М. В. Ломоносова, Физический факультет,
Россия, 119991, ГСП-1, г. Москва, Ленинские горы, д. 1, стр. 2
[4] Центр теоретических проблем физикохимической фармакологии РАН,
Россия, 119991, г. Москва, ул. Косыгина, д. 4

[a] E-mail: alexey.tokarev@mail.ru

Получено 1 января 2012 г.

Система гемостаза служит организму для экстренного восстановления целостности стенок кровеносных сосудов при их повреждении. Главные компоненты этой системы – тромбоциты (самые маленькие клетки крови) – постоянно содержатся в крови и быстро адгезируют к месту повреждения. Миграция тромбоцитов поперёк потока крови и их попадание на место адгезии определяются характером течения крови и, в частности, физическим присутствием в крови других клеток – эритроцитов. В данном обзоре рассматриваются основные закономерности этого влияния и имеющиеся в литературе математические модели миграции тромбоцитов поперёк потока крови и их адгезии к стенке сосуда, основанные на дифференциальных уравнениях в частных производных вида «конвекция-диффузия». Обсуждаются недавние достижения в данной области. Понимание механизмов указанных процессов необходимо для построения адекватных математических моделей работы гемостатической системы в условиях потока крови в норме и патологии.

Ключевые слова: тромбоциты, течение крови, сдвиговое течение, сегрегация суспензий, адгезия клеток, дифференциальные уравнения типа «конвекция-диффузия»

Platelet transport and adhesion in shear blood flow: the role of erythrocytes

A. A. Tokarev[1,2], A. A. Butylin[1,2,3], and F. I. Ataullakhanov[1,2,3,4]

[1] National Research Center for Haematology, Ministry of Health and Social Development of Russian Federation, Novii Zykovskii pr., 4A, Moscow, 125167, Russia
[2] Federal Research and Clinical Centre of Paediatric Haematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health and Social Development of Russian Federation, Samori Marshela str., 1, Moscow, 117198, Russia
[3] Faculty of Physics, M. V. Lomonosov Moscow State University, 1-2 Leninskiye Gory, Moscow, GSP-1, 119991, Russia,
[4] Center for Theoretical Problems of Physicochemical Pharmacology, Russian Academy of Sciences, Kosygin str., 4, Moscow, 119991, Russia

Abstract. – Hemostatic system serves the organism for urgent repairs of damaged blood vessel walls. Its main components – platelets, the smallest blood cells, – are constantly contained in blood and quickly adhere to the site of injury. Platelet migration across blood flow and their hit with the wall are governed by blood flow conditions and, in particular, by the physical presence of other blood cells – erythrocytes. In this review we consider the main regularities of this influence, available mathematical models of platelet migration across blood flow and adhesion based on "convection-diffusion" PDEs, and discuss recent advances in this field. Understanding of the mechanisms of these processes is necessary for building of adequate mathematical models of hemostatic system functioning in blood flow in normal and pathological conditions.

Keywords: platelets, blood flow, shear flow, segregation of suspensions, cell adhesion, convection-diffusion partial differential equations

Citation: *Computer Research and Modeling*, 2012, vol. 4, no. 1, pp. 185–200 (Russian).

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (гранты 10-01-91055, 11-04-00303 и 11-04-12080 и 12-04-00438) и НЦНИ Франции (PICS).

© 2012 Алексей Александрович Токарев, Андрей Александрович Бутылин, Фазоил Иноятович Атауллаханов

Введение

Гемостаз – это защитная система организма, основная задача которой состоит в минимизации кровопотери при нарушении целостности кровеносной системы, т. е. при повреждении стенки какого-либо кровеносного сосуда. В результате работы этой системы повреждённое место достаточно быстро оказывается закрыто гемостатической пробкой, состоящей из прочно агрегировавших тромбоцитов и фибриновой сети. Гемостатическая пробка препятствует вытеканию крови из сосуда на протяжении всего времени восстановления повреждённых тканей сосудистой стенки, а затем лизируется.

Для образования гемостатической пробки тромбоциты должны попасть из потока крови на место будущей адгезии (активную стенку) – повреждённую стенку сосуда или уже прилипшие и активированные тромбоциты. Для этого они должны мигрировать поперёк потока, преодолевая вязкое сопротивление окружающей плазмы крови. Поскольку при характерной для организма пристеночной скорости сдвига ($\dot\gamma_w = 10^2...10^3$ с$^{-1}$) числа Рейнольдса и Пекле тромбоцита[1] $\mathrm{Re_p}\sim10^{-4}...10^{-3} \ll 1$, $\mathrm{Pe_p}\sim10^{3}...10^{4} \gg 1$, инерция и броуновская диффузия тромбоцита не могут обеспечить необходимую скорость его миграции поперёк потока.

Многочисленные экспериментальные исследования показали, что физическое присутствие в крови других клеток крови, напрямую (биохимически) в гемостазе не участвующих, – эритроцитов – драматическим образом влияет на поведение тромбоцитов в потоке. Присутствие эритроцитов вызывает интенсивное хаотическое движение тромбоцитов поперёк потока крови [Goldsmith, Turitto, 1986], обогащение тромбоцитами пристеночного слоя потока [Eckstein и др., 1987; Aarts и др., 1988], резко усиливает скорость адгезии тромбоцитов к различным поверхностям [Turitto, Baumgartner, 1975b; Aarts и др., 1983]. Объяснение этих явлений требует создания соответствующих математических моделей, учитывающих влияние эритроцитов на тромбоциты. В этом обзоре мы рассмотрим указанные экспериментальные зависимости и основные теоретические достижения в данной области.

1. Сдвиг-вызванная диффузия (дисперсия) крови и тромбоцитов

Тщательно выполненная микроскопия движущейся крови и восстановленной эритроцитарной суспензии показывает существование в них сильной хаотической миграции всех клеток, обусловленной непрерывными столкновениями эритроцитов в сдвиговом потоке [Bernstein, Blackshear, Jr., Keller, 1967; Goldsmith, 1971; Goldsmith, Marlow, 1979; Zydney, Colton, 1988; Wang, Hwang, 1992; Bishop и др., 2001b; Bishop и др., 2002]. Такое же поведение присуще и концентрированным суспензиям твёрдых частиц [Karnis, Goldsmith, Mason, 1966; Eckstein, Bailey, Shapiro, 1977; Nott, Brady, 1994]. Столкновения частиц в ламинарном сдвиговом потоке суспензии происходят из-за того, что движущиеся по близким параллельным линиям тока частицы имеют различную скорость, т. е. скорость сдвига больше нуля (рисунок 1). Поэтому такую хаотическую миграцию принято называть сдвиговой, или сдвиг-вызванной, дисперсией (или просто сдвиговой диффузией). Иногда её называют «псевдотурбулентностью» [Левтов, Регирер, Шадрина, 1982]: приставка «псевдо-» подчеркивает отличие этого явления, присущего ламинарному в среднем потоку ($Re\sim1$), от истинной турбулентности. Эксперименты показывают, что интенсивность сдвиговой диффузии частиц микрометрового и более размера (в частности, тромбоцитов) на 2–3 порядка превосходит интенсивность их броуновской диффузии. Поэтому броуновская диффузия тромбоцитов практически не вносит вклада в их движение при существующих в кровотоке условиях.

[1] Числа Рейнольдса и Пекле частицы (тромбоцита) равны $\mathrm{Re}_p = \rho d_p^2 \dot\gamma_w / 4\mu$, $\mathrm{Pe_p} = \dot\gamma_w d_p^2 / 4D_{Br}$, где ρ=1 г/см^3 и μ=1 сП – плотность и вязкость плазмы крови, d_P=1 мкм и $D_{Br}\sim$0.1 мкм^2/с – характерный размер и коэффициент броуновской диффузии тромбоцита, соответственно [Goldsmith, Turitto, 1986].

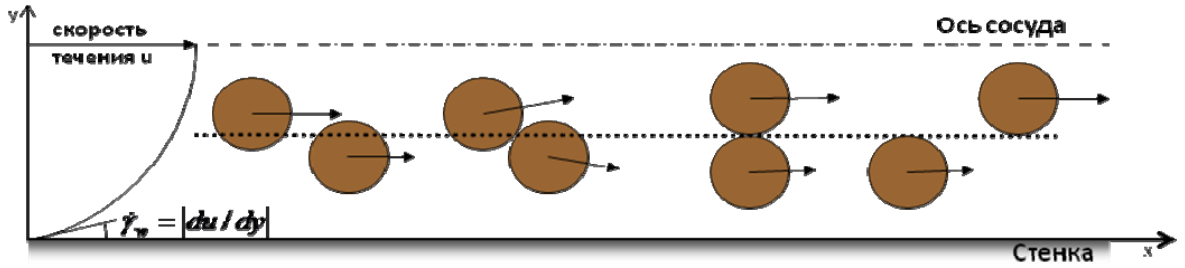

Рис. 1. Схема, иллюстрирующая определение скорости сдвига и механизм необратимых столкновений частиц в сдвиговом потоке. Скорость течения u максимальна на оси потока и равна нулю на стенке (при $y = 0$). Скорость сдвига $\dot{\gamma}$ равна скорости увеличения u по мере удаления от стенки и максимальна на стенке. Столкновения частиц при ненулевой скорости сдвига происходят из-за разности их линейных скоростей и конечности размеров. Стрелки показывают векторы скоростей частиц

Хаотичность траекторий частиц в плотной суспензии является следствием случайности конфигураций их взаимного расположения при столкновениях [Karnis, Goldsmith, Mason, 1966; Eckstein, Bailey, Shapiro, 1977; Zydney, Colton, 1988; Wang, Hwang, 1992; Nott, Brady, 1994]. Эта хаотичность имеет иную физическую природу, чем броуновская диффузия [Wang, Hwang, 1992]. Последняя обусловлена термическим движением молекул растворителя, толкающих частицу, поэтому является полностью необратимой. Сдвиговая же дисперсия (диффузия) наблюдается не только в суспензиях эритроцитов, столкновения которых необратимы из-за их деформируемости [Goldsmith, Marlow, 1979], но и в суспензиях твёрдых частиц, парные и многоцентровые столкновения которых существенно обратимы[2]. Поэтому применять уравнения типа «конвекция-диффузия» для описания движения частиц в сдвиговом потоке (см. ниже уравнения 2, 7 и 8) можно лишь с той оговоркой, что диффузионный член в них описывает случайный процесс, подчиняющийся тем же уравнениям, что и броуновская диффузия [Eckstein, Bailey, Shapiro, 1977; Wang, Hwang, 1992].

Интенсивность латеральных блужданий эритроцитов зависит от локальных параметров потока: она максимальна на расстоянии (0.4…0.8) радиусов сосуда от его оси и гематокрите ~40%. Эффективные коэффициенты диффузии частиц (коэффициенты дисперсии) в сдвиговом потоке могут быть определены экспериментально как отношение среднего квадрата радиального перемещения меченой частицы к удвоенному времени между наблюдениями. Экспериментальные данные по сдвиговой диффузии эритроцитов и других деформируемых частиц в сдвиговом потоке были обобщены в работе [Zydney, Colton, 1988] следующей формулой:

$$\mathrm{D}_{\mathrm{RBC}} = k a_{\mathrm{RBC,m}}^2 \cdot \dot{\gamma} \cdot \Phi_{RBC} \cdot \left(1 - \Phi_{RBC}\right)^n . \qquad (1)$$

Здесь $\dot{\gamma}$ – локальная скорость сдвига, Φ_{RBC} – локальная объёмная доля эритроцитов, $a_{\mathrm{RBC,m}} = 4.2$ мкм – главный радиус эритроцита, k=0.15±0.03, n=0.8±0.3. При $\dot{\gamma}$ ~100…2000 1/с получаем D_{RBC}=10^{-6}…10^{-5} см^2/с, что на несколько порядков больше коэффициента броуновской диффузии эритроцита $D_{RBC,Br}$=(4…7)·10^{-10} см^2/с [Goldsmith, Marlow, 1979; Goldsmith, Turitto, 1986]. Отметим, что вследствие экспериментальных трудностей (ограниченность радиального пути частицы стенками трубки, неравномерность распределения поперёк потока скорости сдвига и объёмной доли частиц, необходимость использования длинных трубок и т. д.) подобные измерения дают достаточно большой разброс измеряемой величины ($\sim \pm 25\%$) [Eckstein, Bailey, Shapiro, 1977].

Поскольку эритроциты полностью диктуют характер движения потока крови, они определяют также и интенсивность дисперсионного (диффузионного) движения других клеток кро-

[2] Обратимость поступательного и вращательного движения твёрдых шариков и дисков в концентрированных суспензиях была экспериментально показана группой проф. Мэйсона [Karnis, Goldsmith, Mason, 1966; Anczurowski, Cox, Mason, 1967] на малых скоростях потока, порядка 1 мм/с, или Re_p~10^{-5}–10^{-4}, и временах десятки секунд. Однако на временах, превосходящих время броуновской диффузии частиц в данном растворителе, обратимость постепенно пропадает из-за накопления ошибки от броуновской диффузии [Heller, 1960; Aref, Jones, 1989; Wang, Hwang, 1992].

ви и плазмы [Goldsmith, Turitto, 1986; Zydney, Colton, 1988; Diller, 1988]. Теоретические выкладки показывают, что коэффициенты сдвиговой дисперсии (диффузии) частиц суспензии и окружающей их несущей фазы должны быть близки [Zydney, Colton, 1988]. Прямые измерения [Goldsmith, 1971] и численные симуляции [Crowl, Fogelson, 2011] также показывают, что коэффициент сдвиговой дисперсии (диффузии) тромбоцитов близок к эритроцитарному. Он на 2–3 порядка больше броуновского коэффициента диффузии. Интересно, что самой броуновской диффузии тромбоцитов эритроциты мешают: D_{Br}~$1.6 \cdot 10^{-9}$ см^2/с по уравнению Стокса–Эйнштейна и ~$0.7 \cdot 10^{-9}$ см^2/с в крови [Diller, 1988].

Известно несколько способов определения эффективного коэффициента дисперсии (диффузии) тромбоцитов. Самый известный и наиболее точный состоит в визуальном наблюдении за тромбоцитами или моделирующими их шариками с помощью микроскопа [Goldsmith, 1971]. Используется либо микроскоп, движущийся вдоль трубки с суспензией, либо сама трубка движется мимо неподвижного микроскопа в сторону, противоположную движению потока. Поскольку для наблюдения за движущейся в толще потока отдельной частицей остальная суспензия должна быть оптически прозрачна, то эритроциты в этих опытах используются в виде теней (оболочек) эритроцитов, которые получаются их предварительным контролируемым лизисом (заменой содержимого на буферный раствор) и служат хорошими физическими моделями эритроцитов в потоке [Goldsmith, Marlow, 1979; Sakariassen и др., 1983]. Наблюдения ведут за нелизированными эритроцитами или другими частицами, добавляемыми как метки в суспензию теней.

Второй способ измерения коэффициента сдвиговой диффузии (дисперсии) – метод Тейлора – основан на анализе кривых размывания, или вымывания [Turitto, Benis, Leonard, 1972; Leonard, Grabowski, Turitto, 1972]. Суть метода Тейлора состоит в том, что диффузия тромбоцитов вызывает размытие границы между содержащей и не содержащей их областями суспензии эритроцитов, двигающимися по трубке одна за другой. Эта граница в начальный момент времени перпендикулярна потоку, а при движении суспензии становится постоянно удлиняющимся параболоидом. В опыте регистрируется зависимость от времени потока тромбоцитов, проходящего через определённое сечение трубки. По отклонению полученной кривой от случая идеального параболоида (неразмытого диффузией) вычисляют эффективный коэффициент диффузии (дисперсии).

Третий способ основан на описании данных по скорости адгезии тромбоцитов в проточной камере с помощью математических моделей, учитывающих транспортное лимитирование адгезии. Результаты этих исследований собраны в таблице 1 и будут проанализированы в разделе 3.

2. Неравномерность распределения тромбоцитов поперёк потока

Одновременно с хаотическим движением тромбоцитов поперёк потока происходит их постепенное смещение из ядра потока на периферию [Goldsmith, 1971; Goldsmith, Turitto, 1986]. *In vivo* концентрация тромбоцитов вблизи стенок в 2–3 раза выше, чем в центре кровеносного сосуда [Tangelder и др., 1985; Woldhuis и др., 1992]. *In vitro* эта неравномерность составляет 3–18 раз и растёт с ростом гематокрита и скорости сдвига [Tilles, Eckstein, 1987; Eckstein и др., 1987; Eckstein, Tilles, Millero, III, 1988; Bilsker и др., 1989; Koleski, Eckstein, 1991; Yeh, Eckstein, 1994; Yeh, Calvez, Eckstein, 1994; Aarts и др., 1988; Xu, Wootton, 2004; Zhao, Kameneva, Antaki, 2007; Zhao и др., 2010] (рис. 2а). Очевидна физиологическая значимость существования неравномерности распределения тромбоцитов в кровотоке, поскольку она способствует увеличению частоты столкновений тромбоцитов со стенкой. Тем не менее, причины её возникновения до недавнего времени были недостаточно понятны.

Очевидно, что вышеупомянутая дисперсия сама по себе не может привести к какой-либо пространственной неравномерности. Однако поток крови является существенно пространственно-неравномерной средой: скорость и скорость сдвига [Ellsworth, Pittman, 1986; Tangelder и др., 1988; Bishop и др., 2001a; Manjunatha, Singh, 2002], напряжение сдвига и вязкость [Long и др.,

2004], концентрация и степень агрегации эритроцитов [Palmer, Betts, 1975; Pries и др., 1989; Aarts и др., 1988; Manjunatha, Singh, 2002; Manjunatha, Singh, Singh, 2003; Kim и др., 2009] распределены поперёк потока неравномерно. В связи с этим, было предложено несколько гипотез о механизме возникновения неравномерного распределения тромбоцитов поперёк потока крови.

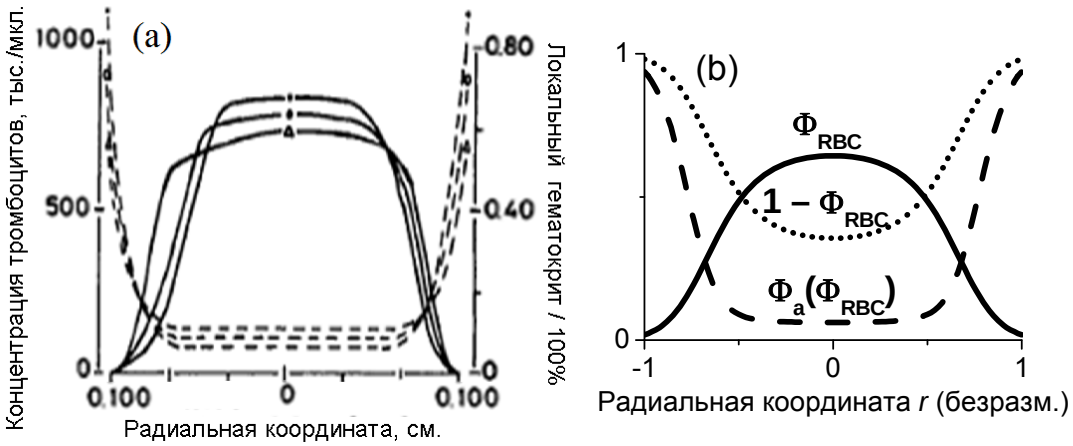

Рис. 2. Неравномерность распределения эритроцитов и тромбоцитов поперёк потока. (a) Экспериментальное распределение объёмной доли эритроцитов (—) и концентрации тромбоцитов (– –) поперёк потока *in vitro* [Aarts и др., 1988]. Гематокрит 40 %; скорость сдвига 240 (Δ), 750 (○) и 1200 $с^{-1}$ (●). (b) Распределение объёмной доли эритроцитов Φ_{RBC} (*сплошная линия*), внеэритроцитарного пространства $1-\Phi_{RBC}$ (*точечная линия*) и рассчитанное по уравнению (6) при $p = 3.5$, $f = 0.06$ распределение доли доступного тромбоцитам объёма $\Phi_a\left(\Phi_{RBC}\right)$ (*пунктир*)

Модель направленного дрейфа, или «реологического потенциала». Эта, наиболее общая, модель предполагает существование в крови активного направленного сноса тромбоцитов, возникающего из-за различных гидродинамических свойств эритроцитов и тромбоцитов [Eckstein и др., 1987; Eckstein, Belgacem, 1991; Yeh, Calvez, Eckstein, 1994]. Предполагается, что тромбоциты к стенке движет «реологический потенциал» ψ :

$$\bar{J} = -D \cdot \nabla P + P \cdot V_{drift}\,, \tag{2}$$

где P – концентрация тромбоцитов, $V_{drift} = -\nabla\psi$ – скорость их поперечного дрейфа, D – коэффициент сдвиговой диффузии. Латеральный поток тромбоцитов $\bar{J}$ равен сумме их случайного и направленного движения. «Реологический потенциал» отражает суммарное направленное влияние эритроцитов на тромбоциты в сдвиговом потоке. В стационарном параллельном потоке форма функции дрейфа экспериментально определяется дифференцированием профилей концентрации латексных шариков тромбоцитарного размера в крови $P_0(y)$ [Yeh, Calvez, Eckstein, 1994]. При $\bar{J} = 0$

$$\frac{V_{drift}(y)}{D} = \frac{1}{P_0}\frac{dP_0}{dy}\,. \tag{3}$$

Известна лишь одна попытка применения этой модели для описания миграции тромбоцитов поперёк потока со сложной геометрией течения [Buchanan, Jr., Kleinstreuer, 1998]. В этой работе скорость поперечного дрейфа (к сожалению, без какого-либо обоснования) предполагалась увеличенной пропорционально локальной скорости сдвига:

$$V_{drift}(y) = \frac{D}{P_0}\frac{dP_0}{dy} + a_P\dot{\gamma}\,, \tag{4}$$

где a_P – размер тромбоцита.

Необходимость экспериментального определения формы функции дрейфа является серьезным недостатком данного подхода, поскольку не позволяет *a-priori* предсказать распределение тромбоцитов.

Модель сдвиговой диффузии для тромбоцитов. В работе [Буравцев, Николаев, Украинец, 2009] получено выражение для диффузионного потока тромбоцитов, возникающего из-за их необратимых столкновений друг с другом. Столкновения тромбоцитов с эритроцитами не учитывались. Вывод выражения для потока аналогичен подходу [Phillips, Armstrong, Brown, 1992], а результирующее выражение для потока имеет вид

$$\overline{J} = -a_P^2 \nu \left(\nabla P + \frac{P}{\nu} \nabla \nu \right), \tag{5}$$

где $\nu \sim \dot{\gamma} P a_P^3$ – частота столкновений. Авторы приходят к выводу, что такой механизм способен привести к сильно неравномерному распределению тромбоцитов поперёк потока с максимумом на оси потока. К сожалению, рассчитанный профиль распределения тромбоцитов не сравнивался с экспериментальными данными (эксперименты показывают, что в потоке крови максимум концентрации тромбоцитов расположен вблизи стенки сосуда, рис. 2a). Первое слагаемое уравнения (5) использовалось в работе [Буравцев, Лобанов, Украинец, 2009] для расчёта миграции тромбоцитов в крови над растущим тромбоцитарным тромбом.

Модель доступного объёма. Эта модель предполагает, что неравномерное распределение тромбоцитов возникает из-за того, что эритроциты физически мешают тромбоцитам находится в ядре потока, где локальный гематокрит высок, вытесняя их к стенкам, в обеднённую эритроцитами зону. При этом тромбоциты равномерно распределяются между эритроцитами по доступному им объёму, а из-за конечного размера тромбоцитов распределение доли доступного им объёма оказывается существенно более неравномерным, чем распределение доли внеэритроцитарного пространства [Blackshear, Jr., Bartelt, Forstrom, 1977]. Количественное подтверждение эта модель получила лишь недавно [Crowl, Fogelson, 2011; Tokarev и др., 2011]. В [Tokarev и др., 2011] найдена зависимость доли доступного объёма от объёмной доли эритроцитов:

$$\Phi_a \approx \frac{\exp(-p\Phi_{\mathrm{RBC}} \cdot (2\Phi_{\mathrm{RBC}} + 1)) + f}{1 + f}, \tag{6}$$

где $p = 3.5$, $f = 0.06$. Рассчитанное по этой формуле распределение доли доступного объёма поперёк потока (рис. 2b, *пунктир*) значительно более неравномерно, чем распределение доли внеэритроцитарного пространства $1 - \Phi_{RBC}$, и хорошо воспроизводит профиль распределения тромбоцитов (рис. 2a, *пунктир*). Получено и выражение для диффузионного потока тромбоцитов, описывающее их миграцию из области меньшей в область большей доли доступного объёма:

$$\overline{J} = -D \cdot gradP + P \cdot D \cdot \frac{grad\Phi_a}{\Phi_a} = -\Phi_a \cdot D \cdot grad \frac{P}{\Phi_a}. \tag{7}$$

Согласно этому выражению, скорость направленной миграции тромбоцитов в уравнении (2) равна $V_{drift} = D \cdot \dfrac{grad\Phi_a}{\Phi_a}$.

3. Адгезия тромбоцитов к активным поверхностям

Как показали прямые микроскопические наблюдения, в сдвиговом потоке простое физическое присутствие эритроцитов сильно увеличивает частоту столкновений пристеночных тромбоцитов со стенкой [Goldsmith, 1971; Goldsmith, Marlow, 1979; Goldsmith, 1986]. Систематические измерения скорости адгезии тромбоцитов к различным поверхностям (иммобилизованному

коллагену, обнажённому субэндотелию) в проточных камерах *in vitro* [Feuerstein, Brophy, Brash, 1975; Turitto, Baumgartner, 1975a; Turitto, Baumgartner, 1975b; Antonini и др., 1978; Turitto, Baumgartner, 1979; Turitto, Weiss, 1983; Aarts и др., 1983; Aarts и др., 1986] (при ингибировании активации тромбоцитов и плазменной системы свёртывания) и *in vivo* [Cadroy, Hanson, 1990] (камера вставляется в артерио-венозный шунт) показали, что пристеночная скорость сдвига и гематокрит – два главных, независимых параметра кровотока, определяющих его влияние на скорость адгезии. При их независимом увеличении происходит сильный рост скорости адгезии. Например, в [Turitto, Baumgartner, 1975b] присутствие эритроцитов вызывало 57-кратное увеличение скорости адгезии тромбоцитов к субэндотелию по сравнению со случаем их отсутствия независимо от эритроцитарного АДФ ($\dot{\gamma}_w$ =840 с$^{-1}$); в [Turitto, Baumgartner, 1979] увеличение скорости сдвига от 10 до 1000 с$^{-1}$ вызывало 10-кратное увеличение скорости адгезии. В целом, зависимости скорости адгезии от скорости сдвига и от гематокрита имеют вид кривых с насыщением (рисунок 3a,b). Однако при значениях скорости сдвига и гематокрита, превышающих физиологические (гематокрит ~40%, $\dot{\gamma}_w$ ~2000 с$^{-1}$), часто наблюдается некоторое уменьшение скорости адгезии [Feuerstein, Brophy, Brash, 1975; Turitto, Baumgartner, 1979; Turitto, Weiss, 1983].

Эксперимент [Aarts и др., 1983] также показал, что скорость адгезии тромбоцитов сильнейшим образом зависит от размера эритроцитов, помимо гематокрита (рисунок 3c). При замене эритроцитов человека (главный диаметр 8 мкм) на эритроциты кролика (главный диаметр 6 мкм) зависимость скорости адгезии от гематокрита становится гораздо слабее, а козы (главный диаметр 3 мкм, т. е. как у тромбоцита) – пропадает совсем. Эти данные указывают на важную роль механики, геометрии взаимодействия тромбоцитов с эритроцитами в рассматриваемом явлении.

Математические модели адгезии тромбоцитов. Из–за обилия различных факторов, совместно влияющих на транспорт и адгезию тромбоцитов, было предложено множество математических моделей, помогающих разделять их вклады [Grabowski, Friedman L.I., Leonard, 1972; Leonard, Grabowski, Turitto, 1972; Strong и др., 1987; Stubley и др., 1987; Turitto, Baumgartner, 1975a; Turitto, Baumgartner, 1979; Sorensen и др., 1999a; Sorensen и др., 1999b]. Все эти модели основаны на описании адгезии тромбоцитов по прямой аналогии с молекулами, транспортируемыми поперёк потока броуновской диффузией и необратимо адсорбирующихся в одну стадию. В общем случае транспорт тромбоцитов в потоке описывается уравнением типа «конвекция-диффузия»

$$\frac{\partial P}{\partial t} + \left(\bar{u}\cdot\nabla\right)P = -\nabla\bar{N}\,, \tag{8}$$

где P – концентрация тромбоцитов; $\bar{u} = \bar{u}(x,y)$ – скорость потока; $\bar{N} = -D\nabla P$ – диффузионный поток тромбоцитов; $D = D(x,y)$ – эффективный коэффициент диффузии. Адгезия к активной стенке (расположенной при y=0) описывается граничным условием вида

$$-N_y\left(x\right)_{y=0} = k\cdot\Theta\left(x\right)\cdot P_{y=0}\left(x\right), \tag{9}$$

скорость адгезии равна

$$\dot{M}\left(x\right) = -N_y\left(x\right)_{y=0}\,, \tag{10}$$

а результирующая плотность покрытия поверхности определяется как

$$M(x,t) = \int_0^t \dot{M}(x,\tau)d\tau\,. \tag{11}$$

В этих уравнениях k – константа скорости адгезии, $\Theta = 1 - \dfrac{M}{M_\infty}$ – доступность поверхности, M_∞ – предельная плотность покрытия, $M_{t=0}$=0. Профиль скорости потока может быть задан аналитически в виде простой или уплощённой параболы или рассчитан численно (в случае сложной геометрии течения). Неизвестными в этих моделях являются k и зависимость D от скорости сдвига и гематокрита. В соответствии с принятыми в литературе обозначениями, указание y=0 далее будем заменять на индекс w (wall): $D_w \equiv D_{y=0}$, $P_w \equiv P_{y=0}$.

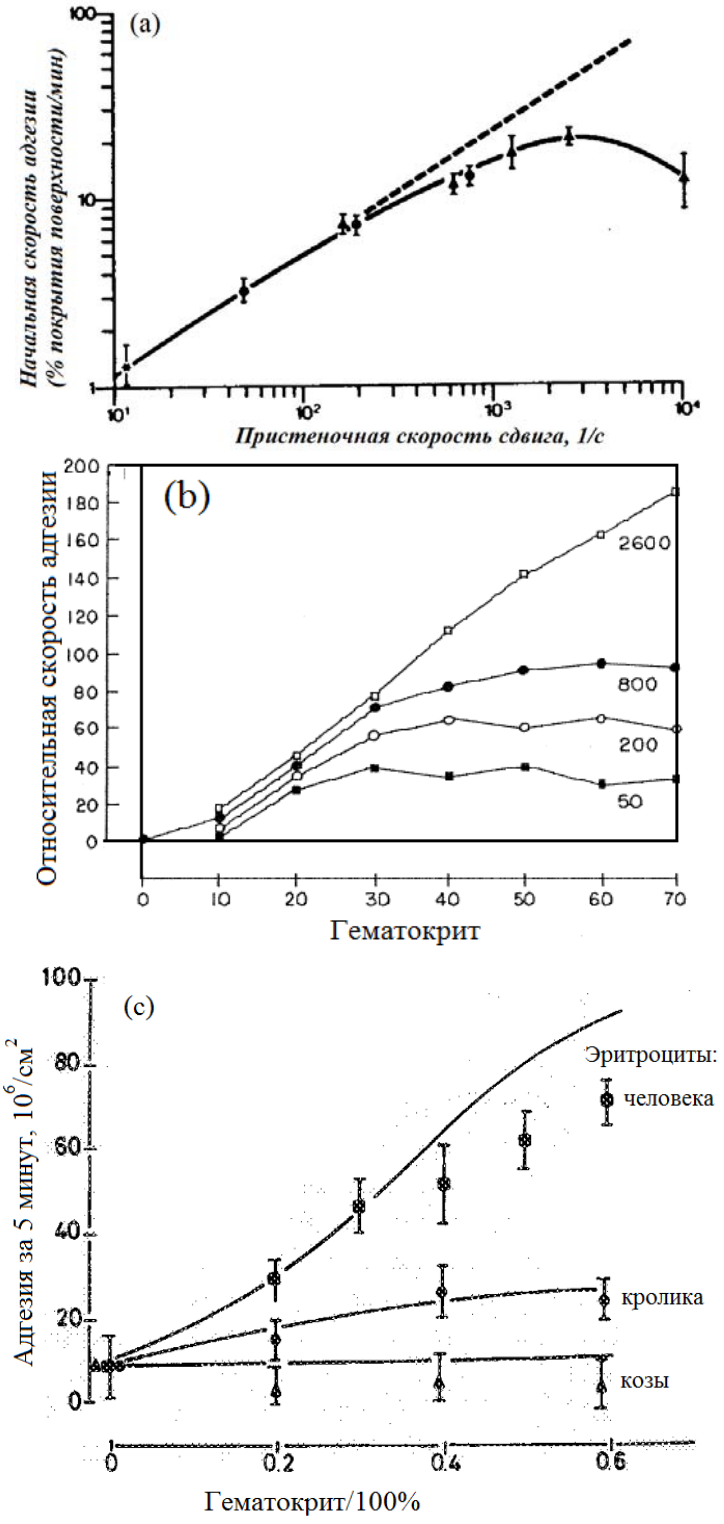

Рис. 3. Зависимость скорости адгезии тромбоцитов (a) от скорости сдвига [Turitto, Baumgartner, 1979], (b) от гематокрита (при разных скоростях сдвига) [Turitto, Weiss, 1983] и (c) от гематокрита (при разных размерах эритроцитов) [Aarts и др., 1983; Aarts и др., 1986] (*символы*). (a) *Пунктирная прямая* показывает аппроксимацию экспериментальных данных уравнением (13). (b) *Цифры* указывают скорость сдвига (1/с). (c) *Линии* построены в работе [Aarts и др., 1986] как это описано в последней строчке таблицы 1

При написании уравнений вида (8)–(10) предполагается, что в потоке все тромбоциты одинаковы и неактивированы [Grabowski, Friedman L.I., Leonard, 1972; Leonard, Grabowski, Turitto, 1972; Strong и др., 1987; Stubley и др., 1987; Turitto, Baumgartner, 1975a; Turitto, Baumgartner, 1979]. При учёте действия растворимых активаторов (АДФ, тромбин, тромбоксан А2) выписываются похожие уравнения сразу для двух видов тромбоцитов: неактивированных и активированных, а также для активаторов, и скорость адгезии (10) складывается из потоков тромбоцитов разных видов [Sorensen и др., 1999a; Sorensen и др., 1999b].

Для анализа экспериментальных данных необходимо иметь приближённое аналитическое решение этих уравнений (точного не существует). Такие решения при различных упрощающих предположениях получены в [Grabowski, Friedman, Leonard, 1972; Feuerstein, Brophy, Brash, 1975; Turitto, Baumgartner, 1975a]. Выражение для начальной ($\Theta = 1$) скорости адгезии, полученное в [Turitto, Baumgartner, 1975a], использовалось во многих последующих экспериментальных работах. Оно имеет вид [Turitto, Baumgartner, 1975a; Stubley и др., 1987]

$$\dot{M}(x) = \frac{P_0}{\frac{1}{k} + \frac{1}{0.54}\left(\frac{x}{\dot{\gamma}_w D_w^2}\right)^{\frac{1}{3}}}. \qquad (12)$$

Здесь P_0 – начальная концентрация тромбоцитов (на входе к проточную камеру и вдали от активной стенки). Согласно этому выражению, скорость адгезии определяется скоростями протекания двух последовательных стадий этого процесса: транспортной (второй член в знаменателе) и кинетической (первый член в знаменателе). Указанные слагаемые в знаменателе иногда называют кинетическим и гидродинамическим сопротивлениями [Goldsmith, Turitto, 1986].

Уравнение (12) имеет два предельных случая. При низкой скорости сдвига или большой константе скорости адгезии оно редуцируется до

$$\dot{M}(x) = 0.54 P_0 \left(\frac{\dot{\gamma}_w D_w^2}{x}\right)^{\frac{1}{3}}. \qquad (13)$$

При высоких скоростях сдвига или маленькой константе скорости адгезии – до

$$\dot{M}(x) = k P_0. \qquad (14)$$

В классической диффузионной кинетике суммарная скорость процесса, протекающего через последовательные стадии диффузии вещества к реакционной поверхности и реакции на ней, представляется выражением, подобным уравнению (12) [Панченков, Лебедев, 1985; Семиохин, Страхов, Осипов, 1995; Воробьёв, 2003]:

$$r = \frac{C_0}{\frac{1}{k} + \frac{\delta}{D}}, \qquad (15)$$

где C_0 – концентрация вещества вдали от поверхности; δ – толщина диффузионного слоя; k – константа скорости поверхностной реакции. Предельные случаи, когда весь процесс лимитируется либо диффузией, либо реакцией, называются внешнедиффузионной и кинетической областями, соответственно (или режимами диффузионного и кинетического контроля). Выделение этих режимов существенно облегчает анализ задачи. Аналогичный подход был применён и к анализу процесса адгезии тромбоцитов из потока.

Для интерпретации экспериментальных данных и характеризации влияния условий (пристеночная скорость сдвига $\dot{\gamma}_w$, гематокрит *hct*, различные виды ингибирования, вид активной поверхности, геометрия потока) на скорость адгезии тромбоцитов в известной литературе чаще всего использовались выражения (12) и (13), см. таблицу 1. При этом k и D_w или параметры зависимости $D_w(\dot{\gamma}_w, hct)$ служили свободными параметрами, варьировавшимися до наилучшего согласия с экспериментом. При небольших скоростях сдвига монотонный рост скорости

Таблица 1. Литературные значения константы скорости адгезии и коэффициента диффузии тромбоцитов, а также коэффициента диффузии эритроцитов

Константа скорости адгезии (*k*)	**Коэффициент диффузии**[1]	**Пристеночная скорость сдвига ($\dot{\gamma}_w$)**	**Жидкость и гематокрит (*hct*)**	**Поверхность**	**Способ расчёта**	**Ссылка**
Броуновская диффузия тромбоцита, расчёт						
–	D_{Br}~$1.6\cdot10^{-9}$ см^2/с	0	плазма	–	уравнение Стокса–Эйнштейна (в предположении эффективного радиуса тромбоцита = 1 мкм)	[Grabowski, Friedman, Leonard, 1972; Goldsmith, Turitto, 1986; Diller, 1988]
	D_{Br}~$0.7\cdot10^{-9}$ см^2/с		кровь			
Видеомикроскопия суспензий						
–	D_{RBC}~$(\dot{\gamma}+1)\cdot10^{-8}$ см^2/с	0–12 с$^{-1}$	суспензия теней эритроцитов, *hct*~40–50%	–	*D* определяется из треков хаотических радиальных перемещений частиц	[Goldsmith, Marlow, 1979]
–	см. уравнение (1); при $\dot{\gamma}_w$=100 с$^{-1}$ и *hct*=0.4 оно даёт D_{RBC} ~10^{-6} см^2/с	~20 с$^{-1}$	суспензии деформируемых частиц и эритроцитов, *hct*=0…93%	–	см. пояснение к уравнению (1)	[Zydney, Colton, 1988]
Метод Тейлора						
–	D<$0.1\cdot10^{-7}$ см^2/с	175–440 с$^{-1}$	плазма	–	определение *D* из кривых вымывания тромбоцитов такой же жидкостью, но без тромбоцитов (см. раздел 1)	[Turitto, Benis, Leonard, 1972]
	D~$(0.5\text{-}2.5)\cdot10^{-7}$ см^2/с	40–440 с$^{-1}$	собачья кровь, *hct*=30–50%			

[1]Обозначения, принятые для коэффициентов диффузии: D_{Br} – коэффициент броуновской диффузии тромбоцитов, D – коэффициент сдвиг-вызванной диффузии тромбоцитов, D_w – коэффициент сдвиг-вызванной диффузии тромбоцитов вблизи стенки, D_{RBC} – коэффициент сдвиг-вызванной диффузии эритроцитов.

Таблица 1. (продолжение)

Константа скорости адгезии (*k*)	**Коэффициент диффузии**	**Пристеночная скорость сдвига ($\dot{\gamma}_w$)**	**Жидкость и гематокрит (*hct*)**	**Поверхность**	**Способ расчёта**	**Ссылка**
Оценка *k* и *D* (или D_w) по начальной скорости адгезии тромбоцитов						
k~$8.5\cdot10^{-5}$ см/с	D~10^{-7} см^2/с	20–30 с$^{-1}$	цитратная отмытая свиная кровь, ротационная камера	коллаген, иммобилизованный на стекле	одномерная диффузионная задача	[Feuerstein, Brophy, Brash, 1975]
k>10^{-4} см/с	D~$(0.4\ldots1)\cdot10^{-7}$ см^2/с	20–80 с$^{-1}$	кровь/гепарин	стекло	уравнения (8)–(11) в цилиндрических координатах	[Grabowski, Friedman, Leonard, 1972]
предполагался диффузионный контроль (k=∞)	D=$(0.3\ldots3.5)\cdot10^{-7}$ см^2/с D~$hct\cdot\dot{\gamma}_w^{2/3}$	50–550 с$^{-1}$	кровь, hct=40%	субэндотелий	уравнение (13), усреднённое по x	[Antonini и др., 1978]
	D_w=$(1.1\ldots3.4)\cdot10^{-7}$ см^2/с D_w~$\dot{\gamma}_w^{0.42}$	6–832 с$^{-1}$	цитратная кровь	вывернутая кроличья аорта	уравнение (13), $D_w \sim \dot{\gamma}_w^n$	[Turitto, Baumgartner, 1975a]
	D_w~$\dot{\gamma}_w^{0.45}$	650–10000 с$^{-1}$				[Turitto, Baumgartner, 1979]
	D_w~$\dot{\gamma}_w^{0.61}$, D_w~$(2\ldots30)\cdot10^{-7}$ см^2/с	50–10000 с$^{-1}$	цитратная человеческая и кроличья кровь	вывернутая кроличья аорта	уравнение (13), $D_w \sim \dot{\gamma}_w^n$, $\dot{\gamma}_w$<300 с$^{-1}$	[Turitto, Weiss, Baumgartner, 1980], [Turitto, Weiss, 1983]
k~$2.8\cdot10^{-4}$ см/с ($\dot{\gamma}_w$>10^3 с$^{-1}$), k=$(7.2\ldots2.8)\cdot10^{-4}$ см/с при $\dot{\gamma}_w$=$650\ldots10^4$ с$^{-1}$					уравнение (14), $\dot{\gamma}_w$>500 с$^{-1}$	
предполагался диффузионный контроль (k=∞)	D~10^{-9} см^2/с$\cdot\dot{\gamma}_w^{n(hct)}$, где $n(hct)$=$0.297+1.29hct-0.9hct^2$. При hct=0.4 и $\dot{\gamma}_w$=10^3 с$^{-1}$ D~10^{-7}см^2/с	200–1200 с$^{-1}$	отмытая реконструированная человеческая кровь, аспирин, замкнутый цикл	вывернутая пупочная артерия новорождённого	уравнение (13)	[Aarts и др., 1986]

адгезии с ростом скорости сдвига, линейный в логарифмических координатах, оказалось возможным описать, если предположить степенную зависимость $D_w(\dot{\gamma}_w)$ в уравнении (13) (рисунок 3а, *пунктир*). Более общее уравнение (12) предсказывает выход этой зависимости на плато при больших скоростях сдвига (переход к уравнению (14)), что также согласуется с экспериментом (качественно, поскольку в эксперименте наблюдается выход на плато или падение). Возможность качественно верного описания экспериментальной зависимости скорости адгезии от скорости сдвига привело к представлению о диффузионном и кинетическом режимах адгезии тромбоцитов, согласно которым при низких и средних сдвиговых скоростях потока лимитирующим фактором всего процесса является диффузия тромбоцитов в потоке, при высоких – стадия связывания с поверхностью [Turitto, Baumgartner, 1979; Turitto, Baumgartner, 1975a; Turitto, Weiss, 1983; Turitto, Weiss, Baumgartner, 1980].

Переупрощённость такого подхода многократно обсуждалась [Diller, 1988; Eckstein и др., 1987; Turitto, Weiss, 1983; Turitto, Hall, 1998]. Многочисленные данные, такие как сильное изменение константы скорости адгезии при изменении скорости сдвига или гематокрита [Turitto, Weiss, Baumgartner, 1980; Turitto, Weiss, 1983; David, Thomas, Walker, 2001], систематическое отличие определённого из адгезионных данных коэффициента сдвиговой диффузии тромбоцитов ($D_w \sim \dot{\gamma}_w^n$, $n<1$, см. таблицу 1) от определённого независимыми от адгезии методами ($D \sim \dot{\gamma}$, см. раздел 1) [Diller, 1988], отрыв потоком большинства захваченных тромбоцитов [Kulkarni и др., 2000], находятся в прямом противоречии с предположениями этого подхода. Как показало наше недавнее исследование [Tokarev, Butylin, Ataullakhanov, 2011], указанные противоречия исчезают, а многие экспериментальные данные хорошо описываются, если механизм адгезии рассмотреть более детально, а именно: 1) предположить, что попадание тромбоцита из пристеночного слоя на стенку происходит в результате его неупругого столкновения с эритроцитом (поскольку инерции и броуновской диффузии тромбоцита недостаточно для преодоления вязкого сопротивления плазмы крови, см. введение); 2) учесть, что прочная адгезия тромбоцита происходит только по прошествии некоторого времени после его захвата стенкой (это время требуется тромбоциту для активации адгезионных рецепторов – интегринов); за это время тромбоцит может оторваться потоком крови. При рассмотрении такого механизма эффективная константа скорости адгезии оказывается функцией пристеночной скорости сдвига и объёмной доли эритроцитов

$$k = \frac{\alpha\varepsilon_1}{1/\dot{\gamma}_w + 1/(k_a - \xi\dot{\gamma}_w)} \frac{(k_1 d_P + k_2 d_{\mathrm{RBC}})^3}{12 V_{RBC}} d_{RBC}\Phi_{\mathrm{RBC}}, \qquad (16)$$

где α – эффективность захвата тромбоцита поверхностью; ε_1 – гидродинамическая эффективность столкновений «тромбоцит-эритроцит»; k_a – скорость прочной адгезии при низких скоростях сдвига; ξ – коэффициент уменьшения скорости прочной адгезии с ростом скорости сдвига; V_{RBC} – объём эритроцита, $k_1 \approx 0$, $k_2 \approx 1$.

Заключение

На протяжении 70–80-х гг. XX века был накоплен большой экспериментальный материал по поведению тромбоцитов в потоке крови и, в частности, при их адгезии к активным поверхностям. Несмотря на усилия исследователей, соответствующая теория сильно отставала от эксперимента: большинство найденных и интуитивно понятных закономерностей не поддавались строгому теоретическому анализу. Недавние открытия в молекулярных механизмах адгезии тромбоцитов, а также доступность вычислительных ресурсов позволили существенно сократить этот разрыв и объяснить многие из этих закономерностей. Так, численные расчёты позволили показать, что скорость направленной миграции тромбоцитов к стенкам в основном определяется высоким градиентом в этом направлении доли доступного им между эритроцитами

объёма, т. е. обогащение пристеночной зоны тромбоцитами происходит просто вследствие недостатка места в толще потока [Tokarev и др., 2011]. Применение экспериментальных сведений о стадиях, через которые проходит тромбоцит при адгезии, одновременно с учётом столкновений тромбоцитов с эритроцитами в пристеночном слое потока крови позволили получить выражения для эффективной константы скорости адгезии тромбоцита [Tokarev, Butylin, Ataullakhanov, 2011]. В обоих случаях ключевым оказался учёт конечности размеров тромбоцита и эритроцита. Полученные результаты уже находят применение в математических моделях роста тромбоцитарного тромба в потоке крови [Tokarev и др., 2012].

Список литературы

Буравцев, В. Н., Лобанов, А. И., Украинец, А. В. Математическая модель роста тромбоцитарного тромба // Математическое моделирование. – 2009. – Т. 21, № 3. – С. 109–119.

Буравцев, В. Н., Николаев, А. В., Украинец, А. В. Влияние столкновений на распределение тромбоцитов в кровотоке // Вестник Московского университета. Серия 3: Физика. Астрономия. – 2009. – Т. 4. – С. 81–84.

Воробьёв, А. Х., Диффузионные задачи в химической кинетике: М., Издательство Московского университета, 2003.

Левтов, В. А., Регирер, С. А., Шадрина, Н. Х., Реология крови. – М.: Медицина, 1982.

Панченков, Г. М., Лебедев, В. П., Химическая кинетика и катализ. – М.: Химия, 1985.

Семиохин, И. А., Страхов, Б. В., Осипов, А. И., Кинетика химических реакций. – М.: Издательство Московского университета, 1995.

Aarts , P. A., Bolhuis, P. A., Sakariassen, K. S., Heethaar, R. M., Sixma, J. J. Red blood cell size is important for adherence of blood platelets to artery subendothelium // Blood, 1983. – V. 62, № 1. – P. 214–217.

Aarts, P. A., Steendijk, P., Sixma, J. J., Heethaar, R. M. Fluid shear as a possible mechanism for platelet diffusivity in flowing blood // J. Biomech. – 1986. – V. 19, № 10. – P. 799–805.

Aarts, P. A., van den Broek, S. A., Prins, G. W., Kuiken, G. D., Sixma, J. J., Heethaar, R. M. Blood platelets are concentrated near the wall and red blood cells, in the center in flowing blood // Arteriosclerosis. – 1988. – V. 8, № 6. – P. 819–824.

Anczurowski, E., Cox, R. G., Mason, S. G. The kinetics of flowing dispersions: IV. Transient orientations of cylinders // Journal of Colloid and Interface Science. – 1967. – V. 23, № 4. – P. 547–562.

Antonini, G., Guiffant, G., Quemada, D., Dosne, A. M. Estimation of platelet diffusivity in flowing blood // Biorheology. – 1978. – V. 15, № 2. – P. 111–117.

Aref, H., Jones, S. W. Enhanced separation of diffusing particles by chaotic advection // Phys. Fluids A. – 1989. – V. 1, № 3. – P. 470–474.

Bernstein, E. F., Blackshear, P. L., Jr., Keller, K. H. Factors influencing erythrocyte destruction in artificial organs // Am. J. Surg., 1967. V. 114, № 1. P. 126–138.

Bilsker, D. L., Waters, C. M., Kippenhan, J. S., Eckstein, E. C. A freeze-capture method for the study of platelet-sized particle distributions // Biorheology. – 1989. – V. 26, № 6. – P. 1031–1040.

Bishop, J. J., Nance, P. R., Popel, A. S., Intaglietta, M., Johnson, P. C. Effect of erythrocyte aggregation on velocity profiles in venules // Am. J. Physiol Heart Circ.Physiol. – 2001a. – V. 280, № 1. – P. H222–H236.

Bishop, J. J., Popel, A. S., Intaglietta, M., Johnson, P. C. Effect of aggregation and shear rate on the dispersion of red blood cells flowing in venules // Am. J. Physiol Heart Circ. Physiol. – 2002. – V. 283, № 5. – P. H1985–H1996.

Bishop, J. J., Popel, A. S., Intaglietta, M., Johnson, P. C. Effects of erythrocyte aggregation and venous network geometry on red blood cell axial migration // American Journal of Physiology – Heart and Circulatory Physiology. – 2001b. – V. 281, № 2. – P. H939–H950.

Blackshear, P. L., Jr., Bartelt, K. W., Forstrom, R. J. Fluid dynamic factors affecting particle capture and retention // Ann.N.Y.Acad.Sci. – 1977. – V. 283. – P. 270–279.

Buchanan, J. R., Jr., Kleinstreuer, C. Simulation of particle-hemodynamics in a partially occluded ar-

tery segment with implications to the initiation of microemboli and secondary stenoses // J. Biomech.Eng. – 1998. – V. 120, № 4. – P. 446–454.

Cadroy, Y., Hanson, S. R. Effects of red blood cell concentration on hemostasis and thrombus formation in a primate model // Blood. – 1990. – V. 75, № 11. – P. 2185–2193.

Crowl, L., Fogelson, A. L. Analysis of Mechanisms for Platelet Near-Wall Excess Under Arterial Blood Flow Conditions // Journal of Fluid Mechanics, 2011. T. Available on CJO 2006.

David, T., Thomas, S., Walker, P. G. Platelet deposition in stagnation point flow: an analytical and computational simulation // Med.Eng Phys. – 2001. – V. 23, № 5. – P. 299–312.

Diller, T. E. Comparison of red cell augmented diffusion and platelet transport // J. Biomech. Eng. – 1988. – V. 110, № 2. – P. 161–163.

Eckstein, E. C., Bailey, D. G., Shapiro, A. H. Self-diffusion of particles in shear flow of a suspension // Journal of Fluid Mechanics. – 1977. – V. 79, pt 1. – P. 191–208.

Eckstein, E. C., Belgacem, F. Model of platelet transport in flowing blood with drift and diffusion terms // Biophys. J. – 1991. – V. 60, № 1. – P. 53–69.

Eckstein, E. C., Bilsker, D. L., Waters, C. M., Kippenhan, J. S., Tilles, A. W. Transport of platelets in flowing blood // Ann. N.Y. Acad. Sci. – 1987. – V. 516. – P. 442–452.

Eckstein, E. C., Tilles, A. W., Millero, F. J., III Conditions for the occurrence of large near-wall excesses of small particles during blood flow // Microvasc.Res. – 1988. – V. 36, № 1. – P. 31–39.

Ellsworth, M. L., Pittman, R. N. Evaluation of photometric methods for quantifying convective mass transport in microvessels // Am.J.Physiol. – 1986. – V. 251. – P. H869–H879.

Feuerstein, I. A., Brophy, J. M., Brash, J. L. Platelet transport and adhesion to reconstituted collagen and artificial surfaces, // Trans. Am. Soc. Artif. Intern. Organs. – 1975. – V. 21. – P. 427–435.

Goldsmith, H. L. Red cell motions and wall interactions in tube flow // Fed.Proc. – 1971. – V. 30, № 5. – P. 1578–1590.

Goldsmith, H. L. The Microcirculatory Society Eugene M. Landis Award lecture. The microrheology of human blood // Microvasc.Res. – 1986. – V. 31, № 2. – P. 121–142.

Goldsmith, H. L., Marlow, J. C. Flow behavior of erythrocytes. II. Particle motions in concentrated suspensions of ghost cells // Journal of Colloid and Interface Science. – 1979. – V. 71, № 2. – P. 383–407.

Goldsmith, H. L., Turitto, V. T. Rheological aspects of thrombosis and haemostasis: basic principles and applications. ICTH-Report–Subcommittee on Rheology of the International Committee on Thrombosis and Haemostasis // Thromb.Haemost. – 1986. – V. 55, № 3. – P. 415–435.

Grabowski, E. F., Friedman L.I., Leonard, E. F. Effects of Shear Rate on the Diffusion and Adhesion of Blood Platelets to a Foreign Surface // Ind.Eng.Chem.Fundamen. – 1972. – V. 11, № 2. – P. 224–232.

Heller, J. P. An Unmixing Demonstration // American Journal of Physics. – 1960. – V. 28, № 4. – P. 348–353.

Karnis, A., Goldsmith, H. L., Mason, S. G. The kinetics of flowing dispersions: I. Concentrated suspensions of rigid particles // Journal of Colloid and Interface Science. – 1966. – V. 22, № 6. – P. 531–553.

Kim, S., Ong, P. K., Yalcin, O., Intaglietta, M., Johnson, P. C. The cell-free layer in microvascular blood flow // Biorheology. – 2009. – V. 46. – P. 181–189.

Koleski, J. F., Eckstein, E. C. Near wall concentration profiles of 1.0 and 2.5 microns beads during flow of blood suspensions // ASAIO Trans. – 1991. – V. 37, № 1. – P. 9–12.

Kulkarni, S. u ðð. A revised model of platelet aggregation // J. Clin. Invest. – 2000. – V. 105, № 6. – P. 783–791.

Leonard, E. F., Grabowski, E. F., Turitto, V. T. The role of convection and diffusion on platelet adhesion and aggregation // Ann. N.Y. Acad. Sci. – 1972. – V. 201. – P. 329–342.

Long, D. S., Smith, M. L., Pries, A. R., Ley, K., Damiano, E. R. Microviscometry reveals reduced blood viscosity and altered shear rate and shear stress profiles in microvessels after hemodilution // Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A. – 2004. – V. 101, № 27. – P. 10060–10065.

Manjunatha, M., Singh, M. Digital blood flow analysis from microscopic images of mesenteric microvessel with multiple branching // Clin.Hemorheol.Microcirc. – 2002. – V. 27. – P. 91–106.

Manjunatha, M., Singh, S. S., Singh, M. Blood flow analysis in mesenteric microvascular network by image velocimetry and axial tomography // Microvascular Research. – 2003. – V. 65. – P. 49–55.

Nott, P. R., Brady, J. F. Pressure-driven flow of suspensions: simulation and theory // Journal of Fluid Mechanics. – 1994. – V. 275. – P. 157–199.

Palmer, A. A., Betts, W. H. The axial drift of fresh and acetaldehyde-hardened erythrocytes in 25 mum capillary slits of various lengths // Biorheology. – 1975. – V. 12, № 5. – P. 283–293.

Phillips, R. J., Armstrong, R. C., Brown, R. A. A constitutive equation for concentrated suspensions that accounts for shear-induced particle migration // Phys. Fluids A. – 1992. – V. 4, № 1. – P. 30–40.

Pries, A. R., Ley, K., Claassen, M., Gaehtgens, P. Red Cell Distribution at Microvascular Bifurcations // Microvasc. Res. – 1989. – V. 38. – P. 81–101.

Sakariassen, K. S., Aarts, P. A., de Groot, P. G., Houdijk, W. P., Sixma, J. J. A perfusion chamber developed to investigate platelet interaction in flowing blood with human vessel wall cells, their extracellular matrix, and purified components // J. Lab Clin. Med. – 1983. – V. 102, № 4. – P. 522–535.

Sorensen, E. N., Burgreen, G. W., Wagner, W. R., Antaki, J. F. Computational simulation of platelet deposition and activation: I. Model development and properties // Ann.Biomed.Eng. – 1999a. – V. 27, № 4. – P. 436–448.

Sorensen, E. N., Burgreen, G. W., Wagner, W. R., Antaki, J. F. Computational simulation of platelet deposition and activation: II. Results for Poiseuille flow over collagen // Ann. Biomed. Eng. – 1999b. – V. 27, № 4. – P. 449–458.

Strong, A. B., Stubley, G. D., Chang, G., Absolom, D. R. Theoretical and experimental analysis of cellular adhesion to polymer surfaces // J. Biomed. Mater .Res. – 1987. – V. 21, № 8. – P. 1039–1055.

Stubley, G. D., Strong, A. B., Hale, W. E., Absolom, D. R. A review of mathematical models for the prediction of blood cell adhesion // PCH PhysicoChem.Hydrodynamics. – 1987. – V. 8, № 2. – P. 221–235.

Tangelder, G. J., Slaaf, D. W., Arts, T., Reneman, R. S. Wall shear rate in arterioles in vivo: least estimates from platelet velocity profiles // Am. J. Physiol. – 1988. – V. 254, № 6, pt. 2. – P. H1059–H1064.

Tangelder, G. J., Teirlinck, H. C., Slaaf, D. W., Reneman, R. S. Distribution of blood platelets flowing in arterioles // Am. J. Physiol. – 1985. – V. 248, № 3, pt. 2. – P. H318–H323.

Tilles, A. W., Eckstein, E. C. The near-wall excess of platelet-sized particles in blood flow: its dependence on hematocrit and wall shear rate // Microvasc.Res. – 1987. – V. 33, № 2. – P. 211–223.

Tokarev, A., Sirakov, I., Panasenko, G., Volpert, V., Shnol, E., Butylin, A., Ataullakhanov, F. Continuous Mathematical Model of Platelet Thrombus Formation in Blood Flow // Russian Journal of Numerical Analysis and Mathematical Modelling. – 2012. – V. 26, № 2. – P. 191–212.,

Tokarev, A. A., Butylin, A. A., Ataullakhanov, F. I. Platelet Adhesion from Shear Blood Flow Is Controlled by Near-Wall Rebounding Collisions with Erythrocytes // Biophysical Journal. – 2011. V. 100, № 4. – P. 799–808.

Tokarev, A. A., Butylin, A. A., Ermakova, E. A., Shnol, E. E., Panasenko, G. P., Ataullakhanov, F. I. Finite Platelet Size Could Be Responsible for Platelet Margination Effect // Biophysical Journal. – 2011. – V. 101, № 8. – P. 1835–1843.

Turitto, V. T., Baumgartner, H. R. Platelet deposition on subendothelium exposed to flowing blood: mathematical analysis of physical parameters // Trans. Am. Soc. Artif. Intern. Organs. – 1975a. – V. 21. – P. 593–601.

Turitto, V. T., Baumgartner, H. R. Platelet interaction with subendothelium in a perfusion system: physical role of red blood cells // Microvasc.Res. – 1975b. – V. 9, № 3. – P. 335–344.

Turitto, V. T., Baumgartner, H. R. Platelet interaction with subendothelium in flowing rabbit blood: effect of blood shear rate // Microvasc.Res. – 1979. – V. 17, № 1. – P. 38–54.

Turitto, V. T., Benis, A. M., Leonard, E. F. Platelet diffusion in flowing blood // Ind. Eng. Chem. Fundamen. – 1972. – V. 11, № 2. – P. 216–223.

Turitto, V. T., Hall, C. L. Mechanical factors affecting hemostasis and thrombosis // Thromb. Res. – 1998. – V. 92, № 6, suppl 2. – P. S25–S31.

Turitto, V. T., Weiss, H. J. Platelet and red cell involvement in mural thrombogenesis // Ann. N.Y. Acad. Sci. – 1983. – V. 416. – P. 363–376.

Turitto, V. T., Weiss, H. J., Baumgartner, H. R. The effect of shear rate on platelet interaction with subendothelium exposed to citrated human blood // Microvasc. Res. – 1980. – V. 19, № 3. – P. 352–365.

Wang, S. K., Hwang, N. H. C. On transport of suspended particulates in tube flow // Biorheology. – 1992. – V. 29. – P. 353–377.

Woldhuis, B., Tangelder, G. J., Slaaf, D. W., Reneman, R. S. Concentration profile of blood platelets differs in arterioles and venules // Am. J. Physiol. – 1992. – V. 262, № 4, pt 2. – P. H1217–H1223.

Xu, C., Wootton, D. M. Platelet near-wall excess in porcine whole blood in artery-sized tubes under steady and pulsatile flow conditions // Biorheology. – 2004. – V. 41, № 2. – P. 113–125.

Yeh, C., Calvez, A. C., Eckstein, E. C. An estimated shape function for drift in a platelet-transport model // Biophys. J. – 1994. – V. 67, № 3. – P. 1252–1259.

Yeh, C., Eckstein, E. C. Transient lateral transport of platelet-sized particles in flowing blood suspensions // Biophys. J. – 1994. – V. 66, № 5. – P. 1706–1716.

Zhao, R., Kameneva, M. V., Antaki, J. F. Investigation of platelet margination phenomena at elevated shear stress // Biorheology. – 2007. – V. 44, № 3. – P. 161–177.

Zhao, R., Marhefka, J. N., Antaki, J. F., Kameneva, M. V. Drag-reducing polymers diminish near-wall concentration of platelets in microchannel blood flow // Biorheology. – 2010. – V. 47, № 3–4. – P. 193–203.

Zydney, A. L., Colton, C. K. Augmented solute transport in the shear flow of a concentrated suspension // PCH Physico Chem. Hydrodynamics. – 1988. – V. 10, № 1. – P. 77–96.