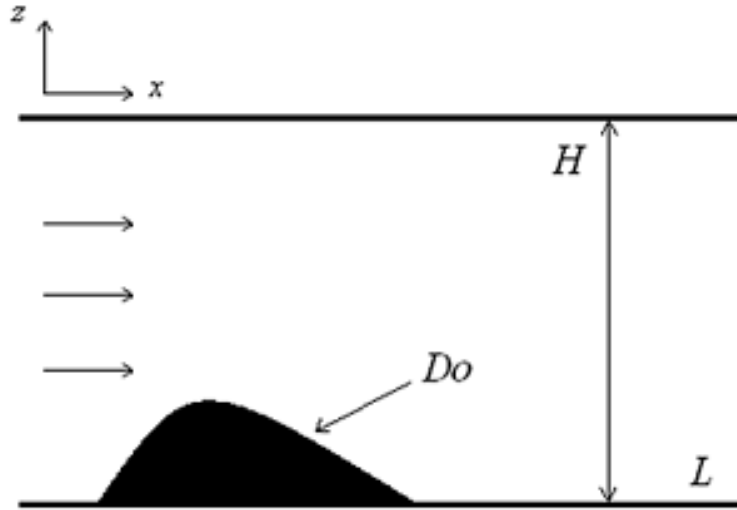


Лекция 15. Стенозы бар тамырларда қан ағымы
динамикасын модельдеу. (дәріс беруші-
қауымдастырылған профессор Маусымбекова С.Д.)

Алматы, 2024

Соңғы жиырма жылда гемодинамикалық проблемаларды шешуге - қан тамырларындағы қозғалыстың қасиеттерін зерттеу, әсіресе тамырдың тарылу жағдайында - қызығушылық артты. Тромб бар жағдайда қан тамырларындағы қан ағымының динамикасын зерттеу гемодинамиканың өзекті мәселелерінің бірі болып табылады. Стеноздың пайда болуын болжау үшін әр түрлі эксперименттік әдістер қолданылады. Алайда тромбтың қалыптасу аймағында гемодинамикалық параметрлерді есептеуде математикалық әдіс ең тиімді болып табылады. Түрлі геометрия аумағында реологиялық қасиеттері белгісіз ағындар үзіліссіз механика ілімінде зерттелген. Бұл зерттеулердің ішінде қан қозғалу динамикасы ерекше орын алады. Мамандардың арасында ең танымал Poiseuille есебі болды. Бұл бөлімде стенозы бар тамырларда қанның қозғалысы туралы есепті қою, негізгі теңдеулер және оларды шешу әдісі қарастырылады. Есеп екі өлшемді қойылымда қарастырылған, қан ағымы сығылмайтын сұйықтық деп саналады. Қарастырылатын аудан ретінде ұзындығы L , биіктігі H болатын канал қарастырылған. Бастапқы теңдеулер жүйесі ретінде Навье-Стокса теңдеулер жүйесі алынады. 3.1 суретінде D -есептеу аймағы көрсетілген, D_0 – стеноз аумағын көрсетеді.



4.1 Сурет

Бастапқы негізгі теңдеулер жүйесіөлшемсіз түрде келесідей жазылады:

$$\frac{\partial u}{\partial t} + u \frac{\partial u}{\partial x} + w \frac{\partial u}{\partial z} = -\frac{\partial p}{\partial x} + \frac{1}{Re} \left(\frac{\partial^2 u}{\partial x^2} + \frac{\partial^2 u}{\partial z^2} \right), \quad (1)$$

$$\frac{\partial w}{\partial t} + u \frac{\partial w}{\partial x} + w \frac{\partial w}{\partial z} = -\frac{\partial p}{\partial z} + \frac{1}{Re} \left(\frac{\partial^2 w}{\partial x^2} + \frac{\partial^2 w}{\partial z^2} \right), \quad (2)$$

$$\frac{\partial u}{\partial x} + \frac{\partial w}{\partial z} = 0. \quad (3)$$

мұндағы, $Re = \frac{UL}{\nu}$ – Рейнольдс саны. Бастапқы шарттар ретінде бастапқы жылдамдық пен қысым беріледі. Бастапқы жылдамдықтар профилі келесідей:

$$u(0, x, z) = u_H \cdot \left(\frac{z}{H}\right)^{1/2}, \quad w(0, x, z) = 0, \quad 0 \leq x \leq L, \quad 0 \leq z \leq H.$$

Бастапқы қысым ретінде гидротсатикалық қысым берілген. Қарастырылған артық қысым p нөлге тең, яғни

$$p(0, x, z) = 0, \quad 0 \leq x \leq L, \quad 0 \leq z \leq H.$$

Шекаралық шарттар. Қарастырылған аймақтың кіру шекарасында, яғни $x = 0$, жылдамдық, қысым мәндері бастапқы шартта берілген мәндерге тең.

$$u(t, 0, z) = u(0, 0, z), \quad w(t, 0, z) = 0, \quad t > 0, \quad x = 0, \quad 0 \leq z \leq H,$$

$$p(t, 0, z) = p(0, 0, z) = 0, \quad t > 0, \quad x = 0, \quad 0 \leq z \leq H.$$

Ауданның шығу шекарасында, яғни $x = L$ келесі шарттар қолданылады:

$$\frac{\partial f}{\partial x} = 0, \quad f = (u, w, p), \quad x = L,$$

Қаралған аймақтың төменгі және жоғарғы шекарасында, яғни $z = 0$, и $z = H$, келесі шарттар беріледі:

$$u(t, x, 0) = 0, \quad w(t, x, 0) = 0, \quad t > 0, \quad z = 0, \quad 0 \leq x \leq L,$$

$$p(t, x, 0) = 0, \quad t > 0, \quad z = 0, \quad 0 \leq x \leq L.$$

Бөгетте шекаралық шарттардың орындалуын қамтамасыз ету үшін кеңейтілген $D_* \cup D$ аймағында Вабищевич ұсынған жалған аймақтар әдісін қолданамыз. Сонымен (3.20) - (3.22) есебі келесі түрде жазылады:

$$\frac{\partial u}{\partial t} + u \frac{\partial u}{\partial x} + w \frac{\partial u}{\partial z} = -\frac{\partial p}{\partial x} + \frac{1}{Re} \left(\frac{\partial^2 u}{\partial x^2} + \frac{\partial^2 u}{\partial z^2} \right) - S \cdot (u - u_0), \quad (4)$$

$$\frac{\partial w}{\partial t} + u \frac{\partial w}{\partial x} + w \frac{\partial w}{\partial z} = -\frac{\partial p}{\partial z} + \frac{1}{Re} \left(\frac{\partial^2 w}{\partial x^2} + \frac{\partial^2 w}{\partial z^2} \right) - S \cdot (w - w_0), \quad (5)$$

мұндағы

$$S(x, z) = \begin{cases} 0, & (x, z) \in D \\ \varepsilon^{-2}, & (x, z) \in D_0 \end{cases},$$

ε – аз параметр, u_0, w_0, T_0 – жылдамдық құраушыларының төменгі шекарадағы мәндері.

Шешу әдісі.

Қойылған есепті шығаруда Белоцерковский ұсынған ыдырау әдісі қолданылады. Мұнда конвективті мүшелерді аппроксимациялауда сандық алгоритм тұрақтылығын арттыру үшін ағысқа қарсы сұлба қолданылады. Егер (Δt – уақыт бойынша қадам, n – қадамдар саны) уақыт мезетінде жылдамдық – $V = (u, w)$.

Қысым – p белгілі болса, $t_{n+1} = (n+1)\Delta t$ уақытында ізделінетін функцияларды анықтау келесі этаптардан құралған алгоритм арқылы жүргізіледі. Бірінші этапта келесі өрнектер арқылы жылдамдықтың аралық мәндері анықталады:

$$\frac{\tilde{u} - u}{\Delta t} = -u \frac{\partial u}{\partial x} - w \frac{\partial u}{\partial z} + \frac{1}{Re} \left(\frac{\partial^2 u}{\partial x^2} + \frac{\partial^2 u}{\partial z^2} \right) - S \cdot (u - u_0), \quad (6)$$

$$\frac{\tilde{w} - w}{\Delta t} = -u \frac{\partial w}{\partial x} - w \frac{\partial w}{\partial z} + \frac{1}{Re} \left(\frac{\partial^2 w}{\partial x^2} + \frac{\partial^2 w}{\partial z^2} \right) - S \cdot (w - w_0) \quad (7)$$

Екінші этапта бірінші этапта табылған жылдамдықтың аралық мәндері арқылы Пуассон теңдеуі пайдаланып қысым табылады:

$$\frac{\partial^2 p}{\partial x^2} + \frac{\partial^2 p}{\partial z^2} = \frac{1}{\Delta t} \left(\frac{\partial \tilde{u}}{\partial x} + \frac{\partial \tilde{w}}{\partial z} \right) \quad (8)$$

Үшінші этапта келесі теңдіктер арқылы жылдамдықтың соңғы мәндері ($n+1$ -ші қадам) анықталады:

$$\frac{u - \tilde{u}}{\Delta t} = \frac{\partial p}{\partial x} \quad (9)$$

$$\frac{w - \tilde{w}}{\Delta t} = \frac{\partial p}{\partial z} \quad (10)$$

Сонымен, сандық әдіс келесі алгоритммен жүзеге асады:

1. Бастапқы мезетте белгілі жылдамдық мәндері арқылы (3.25), (3.26) теңдеулерінен жылдамдықтың аралық мәндері табылады. (3.27) теңдігінің оң жағы анықталады.
2. (3.27) теңдеуі арқылы қысым анықталады.
3. (3.28), (3.29) теңдеулері арқылы жылдамдық мәндері түзетіледі.

Бірінші қадам кезінде белгісіз параметрлерді анықтау кезінде уақыт бойынша алына-тын қадамның максималді мәніне келесідей шарт қойылады:

$$0, 25(|u| + |w|)^2 \Delta t Re \leq 1 \text{ и } \Delta t / (Re \Delta x^2) \leq 0, 25$$

Сандық алгоритмнің тұрақтылығын зерттеуде фон Нейман әдісі қолданылды, яғни теңдеулер шешімі Фурье қатарына жіктеліп, тұрақтылық әрбір жеке тербелістің өшуі арқылы көрсетілді.

Қан тамырында тромбының пайда болуының математикалық моделі.

Қанның коагуляциясының қалыпты жұмыс істеуі қанның сұйықтық күйінде сақталуын қамтамасыз етеді. Организмнің қалыпты ағын жағдайларының жергілікті бүлінуге жауап ретінде жылдам жергілікті реакциясын қамтамасыз ету мүмкіндігі қан үю ерекшелігі болып табылады. Нақты қан тамырларында қан үю процесі жарақат алаңында босатылған факторлармен белсендіріледі. Бұл факторлар тромбиннің пайда болуына әкелетін биохимиялық реакциялардың каскадын тудырады. Ингибиторлық жүйенің кейбір компоненттері, мысалы, С протеині, ферменттер болып табылады, олардың белсендірілуі тікелей тромбин арқылы жүзеге асады.

Плазмадағы тромбиннің жоғары шоғырланудың пайда болуының нәтижесінде ол өз өндірісін тоқтауына әкелетін реакцияның белсендірілуіне себепші болады. Қандағы фибринді пішінде пайда болған ұйындылар (тромби) кеңістікте локализацияланған формация болып табылады. Бүгінгі күні қанның коагуляция жүйесінің негізгі метаболиттерін белсендіру кинематикасын сипаттайтын бірқатар математикалық модельдер бар

Гемодинамика модельдеріндегі болжамдар

Қан тамырларының қабырғалары арқылы қанның ыдысынан сұйықтың босатылуы толқынның таралу түрлерін - әлсіреу, дисперсия, рефлексияны айқындайды, бұл қысымның және ағынның макроскопиялық өлшемдерінен қан тамырлары желісінің функционалды жағдайын алу үшін қолданылады. Тамырдағы қарсылықты бағалау үшін түтікшелердің диаметрлері мен ұзындығы талап етіледі, бірақ жалпы жағдайда түтікшелердің нақты формалары маңызды емес. Сұлбаға кіретін түтікшелердің мөлшеріне негізделген тұтқырлықты реттеу арқылы қанды Ньютон сұйықтығы ретінде модельдеуге болады. Кіші масштабтарда, артериолдарда және капиллярларда тамырлардың диаметрі эритроциттердің диаметріне жақындайды, қан тұтқырлығы тұрақты біртекті сұйықтық ретінде қарастырыла алмайды. Жеке артерияларда тамырдың тарылуы атеросклероз және аневризм сияқты тамыр ауруларының себептері болып табылады. Жүректің соғуына байланысты, стационарлық емес пульстік ағын әсерлерін ескермеуге болады, яғни қан динамика амплитудасы төмен ағын динамикасы ретінде қарастырылады. Онжылдық зерттеулер қан тамырларының геометриясының маңыздылығын көрсетті, бұл зерттеулер сұйықтың таңғажайып механикасының бар екенін дәлелдейді. Нәтижесінде, артерияның пішінінің үш өлшемді сипатын қарастырудың маңыздылығы айқындалады. Мұндай үлгілер әдетте тамырдың қалған бөлігінен оқшауланғанда қарастырылады немесе осы әсерлер кем дегенде кіру және шығу шекара шарттарына енгізіледі. Қатты қабырғалар мен Ньютон реологиясы әрдайым дерлік қабылданады, дегенмен бұл жорамалдардың өзектілігі туралы ізденістер жалғасуда.

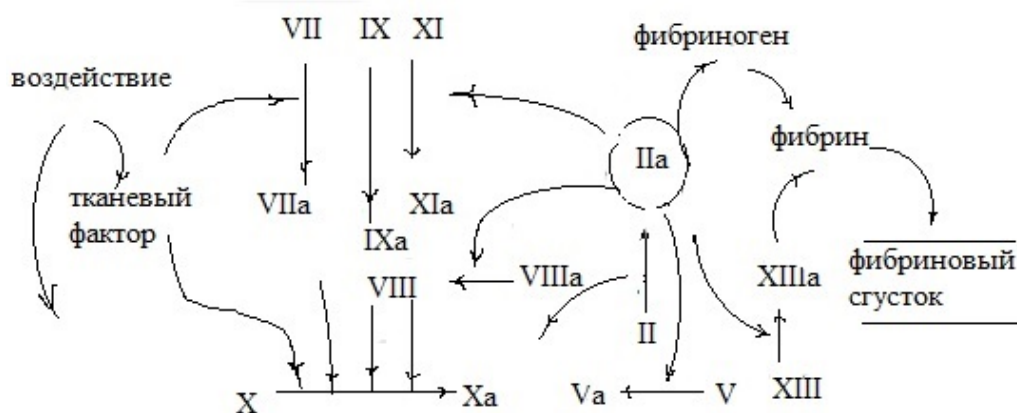
Реология және турбуленттілік

Жүрек клапандарының дистальды бөлігін және көтерілетін аорты жағдайын қоспағанда үлкен артериялардағы қан ағымы қалыпты физиологиялық жағдайларда ламинарлы болып табылады. Сондай-ақ, турбуленттіліктің ауыр патологиялық жағдайларда, әсіресе қатты тарылудан немесе стеноз жағдайында орын алатыны туралы кеңінен айтылады, дегенмен, жұмсақ стеноздар турбуленттіліктің пайда болуына әкелуі мүмкін деген дәлелдер де бар. Соңғы уақытқа дейін CFD (Computational Fluid Dynamics) зерттеулері идеалды стеноздар арқылы тек номиналды турбулентті ағындарға ғана назар аударды, олар үшін егжей-тегжейлі тәжірибелік деректер бар. Екі тепе-теңдік турбуленттік модельдер тұрақты турбулентті ағындарды модельдеу үшін қанағаттанарлық болуы мүмкін, бірақ физиологиялық жағдайлар кезінде өтетін өтпелі, ламинарлы емес ағындар үшін шамадан тыс диссипативті болады. Соңғы зерттеулер үлкен өлшемді құйындарды (LES) модельдеу әдістеріне және тікелей сандық модельдеуге (DNS) негізделген, бұл әдістер арқылы Навье - Стокс теңдеулерін тұтқыр диссипация болатындай құйындардың мөлшері аса кіші болатын дәлдікке дейін шешуге мүмкіндік туады. CFD әдістеріне қарамастан, физиологиялық «турбуленттілік» сипаты туралы пікірталас жалғасуда: ол қатаң механикалық мағынада классикалық энергетикалық каскадты көрсететін кездейсоқ және шоғырландырылмаған ағын ба немесе жүрек жиілігінен айтарлықтай жоғары жиіліктерде тек құйынды құбылыстарымен сипатталатын тұрақсыз ағын ба? Артерияның сыртқы қысымы нәтижесінде туындаған турбуленттілік артериялық қысымды өлшеуге арналған Короткоф дыбыстары деп саналады. Шу («жемістер») сонымен қатар, ұйқы артериясы сияқты стенотикалық беттік түтікшенің үстінде орналасқан стетоскоп арқылы немесе турбулентті ағыны болуы мүмкін бас сүйек аневризмаларымен анықталуы мүмкін. Бұл патологиялық ағындардың турбулентті, өтпелі немесе жай тұрақсыздығы туралы сұраққа негізделген, ағындардың физикалық масштабы туралы маңызды сұрақ туындайды. Қанды біртекті сұйық ретінде қарастыратын моделдер, артериялық ұзындық шкаласы (мм) RBC (Response Bias Scale) ұзындық шкаласынан (мкм) қарағанда үлкен шамалар болып табылатындығына негізделеді.

Қан үю механизмі

Қанның үюы - жарақаттан кейін және қан кетуді тоқтатуға әкелетін процесс (гемостаз). Бұл тромб арқылы жүзеге асады. Процестің математикалық модельдерін қарастырудың алдында, осы күрделі биологиялық процестің тұжырымдамасын, сондай-ақ, көптеген элементтердің жетіспеушілігінен немесе дисфункциясынан пайда болатын қан ағынының бұзылуын сипаттау керек. Бұл құбылыстың жалпы эскизін көрсете отырып, қанның қан ұйығышын қалыптастыруға қатысатын көптеген ақуыздардың химиясының күрделілігін ескермей, қанның үю процесінің қазіргі заманғы моделін сипатталады. Қанайналым жүйесі қан тамырларында пайда болуы мүмкін зақымды қалпына келтіруге дайын өте күрделі химиялық және механикалық процестерден тұрады. Ұйылған қан құрамының әр түрлі компонентін қамтитын полимерлі желіден тұратын гель тәрізді структура. Қан ұйылу үшін қажетті құрамдас бөліктер қан немесе қан тамырларының эндотелиясында, яғни сыртқы мембранада, түтікшенің (кішкентай) қабатында және ішкі жұқа мембранада орналасады. Шын мәнінде, қан тамырларының қабырғаларындағылар жұқа мембрананы зақымдағанда (лезде), тіпті ішкі зақымдану кезін-

де де қол жетімді болады. Қалыпты жағдайда олар қанмен байланысқа түспейтінін атап өту маңызды. Қан ұю механизмі қалыпты жағдайларда жұмыс істемей, қажет болған кезде ғана қозғалысқа келтіріледі және сонымен қатар түтікшенің жабылуына дейін коагуляция процесі тоқтап, қанның ағысына мүмкіндік береді. Шынында гемостаз процесі аяқталғаннан кейін, тромб біртіндеп фибринолиз деп аталатын басқа процесс арқылы жойылады. Дәлірек айтқанда, бұл процестерді тізбекті түрде қарау дұрыс емес. Гемостаз және фибринолиз арасындағы теңгерімсіздіктің нәтижесінде тромбалардың өсуі немесе кері кетуі екі белсенді процестерге қарамастан қатар жүретін белсенді процесстер болып табылады. Жарақаттан кейінгі гемостаздың физиологиялық үдерісінен басқа, қан ұю қан ағыны жылдамдығының уақытша төмендеуінен (кейде ағынның тоқтап қалу жерлерінде, әдетте, қалыпты емес құйындар нәтижесінде) пайда болуы мүмкін, бұл сүйек жарасына байланысты ауру тудыратын терең тамыр тромбозына әкелетіні белгілі, мысалы, имплантациялық протездеу барысында. Классикалық коагуляция каскадын ішкі, сыртқы және ортақ жолдар фазаларына бөлуге болады. Соңғы бірнеше онжылдықта коагуляциялық каскадты түсіну үнемі жақсарып келеді. Коагуляция каскадының құрамына а) бастама кезеңі, б) күшейту кезеңі, және с) көбею кезеңі деп қарастырады.



3.2-сурет.

Бастама фазасы қан тамырлары зақымдалу кезінде қан ағынымен субэндотелиальді жасушаларда болған тіндік фактордың (TF) әсерінен басталады. TF VIIa факторымен (FVIIa) байланысып FIXa және FXa құрастыру үшін FIX және FX-факторларын бөлшектейді. «а» индексі қанның факторлары белсендірілген күйде екенін көрсетеді, ал «F» префиксі факторды білдіреді. Соңынан FXa FII-ді FIIa-ға (тромбинге) айналдыруға көмектеседі.

Бұдан кейін, 3.2-суретте көрсетілгендей, FIIa басты рөл атқаратын күшейту кезеңі орын алады. FIIa факторы FV-факторын FVa факторына, FXI-ді FXIa және FVIII-тан FVIIIa-ға түрлендіреді. Бұл параллель процестер FIIa өндірісін тездетеді және сондықтан күшейту кезеңі деп аталады. Тарату сатысында FXIa FIX-факторын FIXa-ға ауы-

стырады, ол FVIIIa-мен бірге FXa-ны қалыптастырады. Соңында, FXIIIa кристаллды фибрин желісін қалыптастырады.

Қан тамырларын модельдеудің заманауи есептеу әдістері

Бұл бөлімде гемостаз және тромбозға арналған моделдерді шешуге арналған кеңістік және уақыт масштабтарына негізделген сандық әдістер жіктеледі.

Деңгейлер жүйесі әдістері

Деңгейлер жүйесі әдісі - қан айналымының үлгілері, кең масштабтағы коагуляция, эксперименталды нәтижелерді қайталау мақсатында көптеген математикалық қатынастарды қолданатын әдіс. Олар әдетте CDR (Convection-Diffusion- Reaction) теңдеулері арқылы модельденеді және тұрақтылар эксперименттер нәтижесінен эмпирикалық бағаланады. Мұндай күрделі түрдегі үлгілердің артықшылығы қан ұю процесімен сапалы модельдеуге мүмкіндік береді. Сонымен қатар, жорамалдарға байланысты, процестердің кейбір ерекшеліктері ескерілмеуі мүмкін. Бұл әдістің қарапайым мысалы ретінде фибрин коагуляциясының қарапайым дифференциалдық теңдеулер (ODE) көмегімен моделденуін айтуға болады. Қан коагуляциясының факторлары уақытқа тәуелді концентрация ретінде моделденеді, ал химиялық реакциялар қарапайым дифференциалдық теңдеулер көмегімен моделденеді. Ақырында тромбиннің қатысуымен фибриногеннен пайда болатын фибриннің потенциалды уақыты модельденеді және тәжірибелермен салыстырылады. Ферментативті реакциялардың кинетикасын және онымен байланысты өнімдерді модельдеудің көркем тәсілі - реакция жылдамдығын субстрат концентрациясымен байланыстыратын Michaelis-Menten кинетикасы. Бұл әдіс келесі қарапайым қатынастар арқылы ферментативті өнімнің пайда болуын анықтауға мүмкіндік береді $E + S \xrightarrow{k_f, k_r} ES \xrightarrow{k_c} E + P$, мұндағы (E) (S) субстратымен байланысып, комплексті (ES) (P) өнімін қайта шығарады. Олар k_f тікелей жылдамдығымен, қарама-қарсы жылдамдық k_r және каталитикалық жылдамдықтармен k_c байланысады, олар реакция жылдамдығының тұрақтылары немесе қарапайым жылдамдық константалары деп аталады. Бұл теңдеулер реагенттердің өзгеру жылдамдығын анықтайтын сызықты емес қарапайым теңдеулер жүйесі ретінде жазылуы мүмкін. Осы техниканы пайдалана отырып, коагуляция каскадына қатысатын қан факторлары Michaelis-Menten теңдеулер жүйесі ретінде моделденеді. Содан кейін, физиология тұрғысынан бақыланған қоспалар мен жылдамдықтар тұрақтылары негізінде реакция кинетикасы моделденеді. Бұл әдістердің кемшіліктерінің бірі әдісті тұрақты емес кинетикаға сезімтал ететін эмпирикалық үлгілерге және жылдамдық константаларының экспериментальды мәндеріне тәуелділік. Осы әдісті пайдалану үшін жылдамдық тұрақтыларының мәндерін тәжірибелік нәтижелермен мұқият тексеріп отыру керек. Реакция кинетикасы деңгейлерінің жүйесін кеңістіктік ақпаратпен біріктіру алынған нәтижелердің дәлдігін арттыруы мүмкін. Осы зерттеулердің бірінде ғалымдар Навье-Стокс теңдеулерін және CDR теңдеулерін қан ұюдың қалыптасуын және бөлінуін зерттеу үшін біріктіреді.

Үзіліссіз әдістер

Деңгейлер жүйесі әдістері белгілі бір гемостатикалық процесте қан ұюдың немесе

ыдыраудың жылдамдығын көрсете алады, бірақ олар физикалық ұзындық пен геометрия бойынша коагуляция мен бөлшектенуді түсіндіруде жеткіліксіз. Бұл ақпараттар қан ұюды күрделі геометрияда немесе әр түрлі механикалық және экологиялық факторлармен зерттеу кезінде маңызды болып табылады. Қарапайым жағдайда қан екі параллель жазық пластиналар арасында өтетін сығылмайтын Ньютон сұйықтығы ретінде модельденеді. Бұл Poiseuille ағынына әкеледі, ал ағын жылдамдығы профилі параболалық болады. Модельдердің күрделілігі қан компоненттерінің қарастырылатын дәлдігіне байланысты. Негізгі модель - концентрация түрлерінің уақытша эволюциясына арналған CDR теңдеулері мен қан динамикасына арналған Навье-Стокс теңдеулерінің комбинациясы болмақ. Қолданыстағы үзіліссіз модельдердің көпшілігі қан тамырларын қатты қабырғалар ретінде, ал қан компоненттерін салмақсыз бөлшектер ретінде қарастырады. Бұл тәсіл Навье-Стокс теңдеулерін, CDR теңдеулерін тікелей шешу жолымен моделдеуге мүмкіндік береді, бөлшектердің ағыс жылдамдығының қан динамикасына әсері ескерілмейді. Осы уақытқа дейін тромб қалыптасуы тромбоциттердің, фибриннің немесе басқа қан құрамдастарының концентрациясының ұлғаюы ретінде қарастырылған.

Дискретті бөлшектер әдісі

Нано және микро масштабтағы сұйықтықтарды үлгілеуде DPD (Dissipative Particle Dynamics) әдісінің жан-жақты мүмкіндіктері зерттеушілердің бұл әдісті қан ағынын моделдеуге қолдану мүмкіндігін пайдалануда қызығушылығын арттырды. Тромбоциттер әдетте бөлшектер немесе шарлар түрінде, ал фибриндер бір-бірімен гармоникалық серіппелер арқылы байланыстырылған полимерлік тізбектер түрінде модельденеді. Модельдеу үшін тек тромбоциттер есепке алынғанда, DPD жүйесі бір-бірімен өзара әрекеттесетін еркін таралатын шарлар болып есептеледі. Қысымның немесе жылдамдықтың шекаралық шарттары жүйеге әсер етуші сыртқы күштер ретінде ескеріледі. Бұл сыртқы күштер қарапайым Poiseuille ағынын шешу арқылы немесе NS теңдеулерімен байланыстыру арқылы анықталуы мүмкін.

Көпмасштабты әдістер

Көпмасштабты әдістерде екі немесе одан одан да көп есептеу әдістері әр түрлі кеңістік масштабында, әр түрлі уақытта бір әдіске біріктірілсе, гибриді әдістерде олар бір ұзындық пен бір уақытта бірігеді. Көпмасштабты әдістің мысалы ретінде МД моделдеуін қолдану арқылы қан факторларының биохимиялық реакцияларын сипаттауды келтіруге болады. Бұл моделде қан айналысы Навье-Стокс теңдеулері арқылы, ал концентрациялардың кеңістік пен уақыт бойынша таралуы CDR теңдеулері арқылы сипатталады. Сонымен наномасштабты характеристикаларды жоғалтпай макроскопты қан ұю процесін қарастыруға мүмкіндік бар.

Қан ұю механикасын моделдеу

Төменде фибриннің механикалық қасиеттерін немесе қан ұю процесін зерттеуге арналған модельдер келтіріледі. Тромбаның құрылысы мен механизмін зерттеу өте маңызды, өйткені ол эмболия немесе басқа ауыр жағдайларға алып келетін физиологиялық

немесе патологиялық болжауларға мүмкіндік береді. Соңғы уақытта сандық модельдеудің қарапайым модельдері, мысалы, жалғыз құрамдас континуум модельдері DPD сияқты дискретті бөлшектер әдістермен ауыстырылып, зерттеулерде жиі көпмасштабты модельдеу деп аталатын жаңа әдіс қолданылады. Үзіліссіз моделдерді қолданатын әдістер эмпирикалық деректерге негізделген жоғары деңгейдегі процесстерді болжау үшін қолайлы болып табылады, бұл олардың Навье-Стокс теңдеулерінің CDR теңдеулерімен байланысын қолдануды, қан ағымының динамикасын зерттеуді шектейді. DPD - қазіргі уақытта көптеген биологиялық моделдерде табылатын - сұйықты модельдеудің ең тиімді әдісі болып табылады. Қан динамикасын зерттеуде DPD әдісін пайдалану үшін көптеген авторлардың ұсынған негізгі талаптары үнемі жетілдіріліп отырады. DPD әдісінің артықшылығы, ол эритроциттерді, тромбоциттерді және плазма жасушаларын, қан компоненттерін жай бисер ретінде сипаттайды. Әдістің бұл қасиеттері DPD-ның тиімділігіне әкеледі. Бірақ бұл әдіс полимерді тізбектерді зерттегенде, не ыдырауды қарастырғанда ұқыптылықты қажет ереді. Көпмасштабты үлгілер қан ұюының динамикасын, биохимиялық реакцияларды, концентрация факторларының динамикасын моделдеуге мүмкіндік береді. Моделде фибриноген-тромбиннің бөлінуі сияқты бірнеше ерекше сипаттамаларды болжау үшін тәуелсіз модель ретінде қызмет ететін каскадты субмодделдер болады. Тиімді көпмасштабты модель диффузия, тұтқырлық және т.б. сияқты қанның көлем бойынша өзгерісін, молекулалық деңгей механикасының негізінде ескерілетін тромбаның механикалық қасиеттері және тромб үзілу динамикасының қасиеттерін ескереді. Қан компоненттері үшін неғұрлым нақты үлгілерді әзірлеу арқылы нақты пішінді қалыптастыруды дамыту заманауи, өзекті мәселе болып табылады. Көпмасштабты эритроциттер моделдері плазма ағанындағы эритроциттердің динамикасын болжай алса, фибрин моделдері атом деңгейінен мезомасштабты деңгейдегі процесстерді болжайды. Бұл жетістіктер әртүрлі масштабтарда қанның коагуляциясы мен оның механикасын болжау үшін жаңа көпмасштабты модельдерді әзірлеуге мүмкіндік береді.

Математикалық модель

Қан ұю процесінің ұсынылған моделінде қан тұрақты тұтқырлығы бар сұйық ретінде қарастырылады, қанның коагуляциясын басқаратын негізгі метаболиттердің өзара әрекеттесуі- биохимиялық процесстері ескеріледі. Антибактериалды факторларды тудыратын реакция механизмдері толығымен зерттелмеген, сондықтан бұл бөлімде пайда болу кинетикасын және кеңістіктегі диффузияны суреттейтін тек екі фактордан тұратын қарапайым математикалық модель ұсынылады: коагуляция факторы - тромбин және потенциалды алдын алу факторы. Математикалық модель метаболиттердің конвективтік тасымалдаушыларымен толықтырылған тұтқыр сығылмайтын сұйық ағыны үшін екі өлшемді стационарлық емес теңдеулерден тұрады.

$$\operatorname{div} V = 0 \quad (11)$$

$$\frac{\partial V}{\partial t} + (V \nabla) V = -\nabla p + \mu \Delta V \quad (12)$$

$$\frac{\partial \theta}{\partial t} = D_1 \Delta \theta - \operatorname{div}(V \theta) + \frac{\alpha \theta^2}{\theta + \theta_0} - \gamma \theta \phi - \chi_1 \theta, \quad (13)$$

$$\frac{\partial \phi}{\partial t} = D_2 \Delta \phi - \operatorname{div}(V \phi) + \beta \theta \left(1 + \frac{\phi^2}{\phi_0^2}\right) - \chi_2 \phi, \quad (14)$$

$$\frac{\partial \psi}{\partial t} = k \theta \quad (15)$$

мұнда V - жылдамдық векторы, p - қысым, θ -коагуляция активаторының концентрациясы (тромбин), ϕ -ингибитора концентрациясы.

$$\chi_1 = \alpha_* \bar{\chi}_1, \quad \chi_2 = \alpha_* \bar{\chi}_2, \quad b = \frac{\beta \theta_0}{\phi_0 \alpha_*}, \quad c = \frac{\phi_0}{\varepsilon}.$$

Тромбин фибриннің алдындағы фибриногенді фибринге айналдыратын, мономерлер концентрациясы ϕ арқылы белгіленеді, бұл өз кезегінде $\phi > \phi^c$ жағдайында полимерленіп тромбаны береді.

Сандық шешу алгоритмі

Тұтқыр сығылмайтын сұйыққа арналған стационарлық емес теңдеулер жүйесін сандық шешу үшін жоғарыда толығырақ сипатталған, физикалық параметрлер бойынша ыдырау әдісі қолданылады. Қабырғадағы тромбыны ескеру мақсатында арнайы шекаралар әдісі қолданылады, яғни импульстік теңдеулерге жасанды дискреттік күш f енгізіледі және олар тек кедергінің бетінде және дененің ішіне қолданылады. Күшті ескеру нүктелері жылдамдық компоненттерін анықтау нүктелерімен сәйкес келеді. Күш ескеру нүктесі виртуалды шекарамен сәйкес келсе, кедергіде шекаралық шарттары қанағаттандыртын етіп жасанды күш қолданылатын болады. Виртуалды шекарасы бар ұяшықтағы параметрлер массаның сақталу заңын орындамауы мүмкін, демек, осы ұяшықта қайнар көз /массаның азаю q енгізіледі. Жасанды күш $f_i = (f_u, f_v)$ және q ескеріліп, концентрациялар $-\theta_0$ и ϕ_0 , сызықтық ұзындық- L , жылдамдықтың шамасы $-V$ болатын сипаттық шамалар арқылы (3.30) - (3.34) жүйесі өлшемсіз түрге келтіріліп, келесідей қайта жазылады:

$$\operatorname{div} V - q = 0 \quad (16)$$

$$\frac{\partial V}{\partial t} + (V \nabla) V = -\nabla p + \frac{1}{Re} \Delta V + f_i \quad (17)$$

$$\frac{\partial \theta}{\partial t} = \frac{1}{Pe} \Delta \theta - \operatorname{div}(\theta V) + \frac{1}{M} \left(\frac{\theta(\theta - \bar{\chi}_1)}{\theta + 1} - \bar{\gamma} \theta \phi \right) \quad (18)$$

$$\frac{\partial \phi}{\partial t} = \frac{1}{Pe} \Delta \theta - \operatorname{div}(\phi V) + \frac{1}{M} (b \theta (1 - \varepsilon \phi) (1 + \phi^2) - \chi_2 \phi) \quad (19)$$

мұндағы,

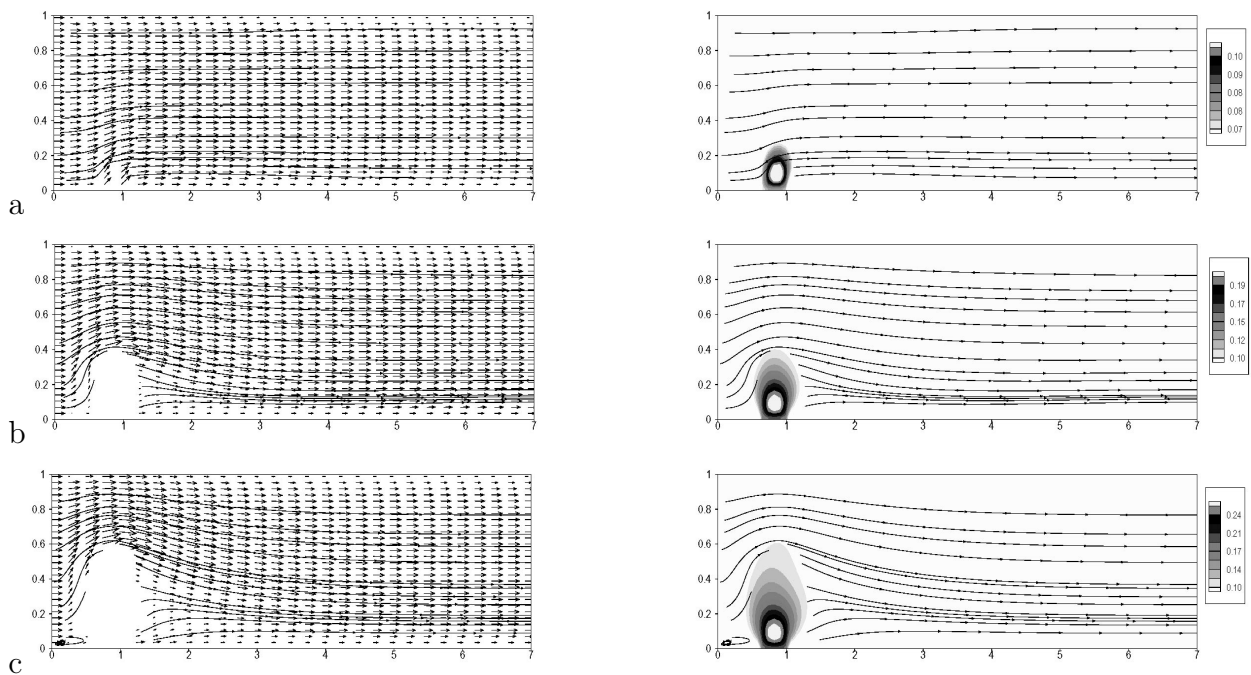
$$M = \frac{V}{\alpha_* L}, \quad Pe = \frac{LV}{D}, \quad b = \frac{\beta \theta_0}{\phi_0 \alpha_*}, \quad c = \frac{\phi_0}{\varepsilon}$$

Навье-Стокс теңдеуі үшін шекаралық шарттар төмендегідей қабылданады: түтікше қабырғалары мен тромб бетінде жабысқақ шарттары. Қарастырылған аймақтың сол

және оң шекараларына қысымның мәндері қойылды. Кіру шекарасында жылдамдықтың тік компоненттері нөлге тең болды, шығу шекарасында бос шарттар орындалады. Метаболит - тромбиннің шекаралық шарттары түтік зақымдану алаңында алғашқы концентрацияны белгілі. Қанның коагуляция жүйесінің негізгі метаболиттерінің таралу динамикасын сипаттайтын теңдеулерді шешу үшін кеңістіктік айнымалылары үшін екінші ретті айқын емес есептеу сұлбасы қолданылды.

Кейбір сандық нәтижелер және оларды талдау.

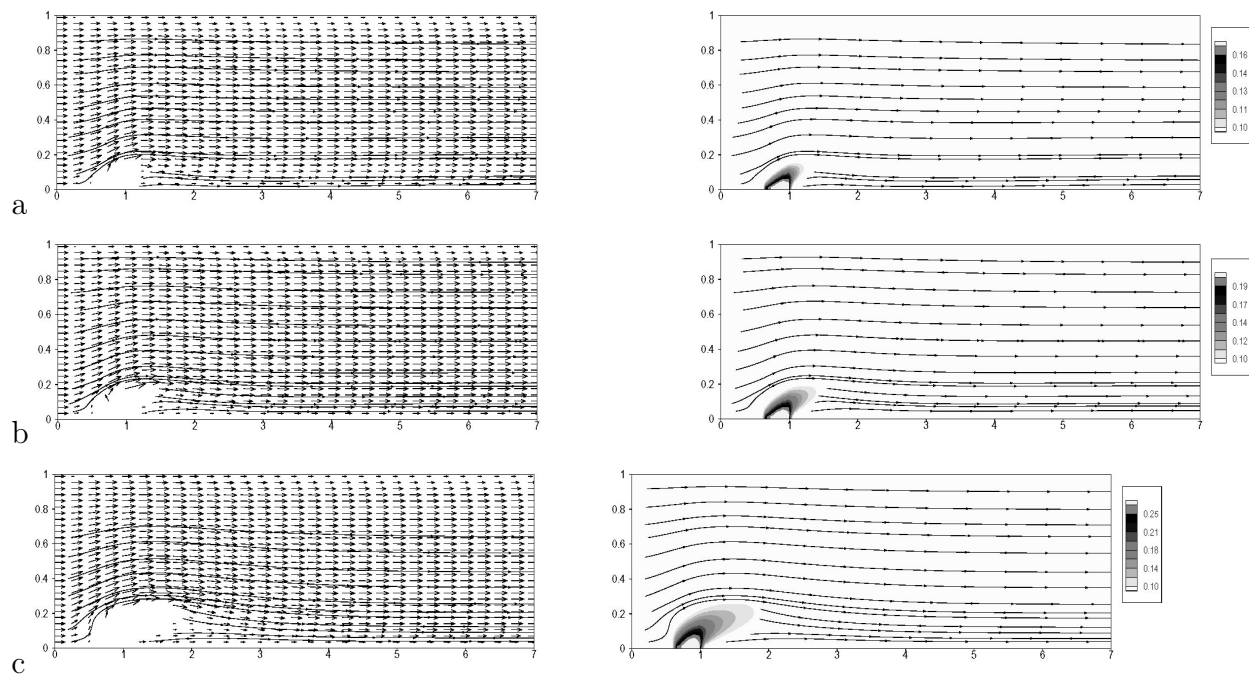
Конвективсіз жағдайда жылдамдығы $V_* = \sqrt{(D_1(\alpha\chi_1))}$ болатын активатордың концентрация толқыны, V жылдамдығы бар қан айналымын орағытатын полимерлейтін ұйытқы құрайды.



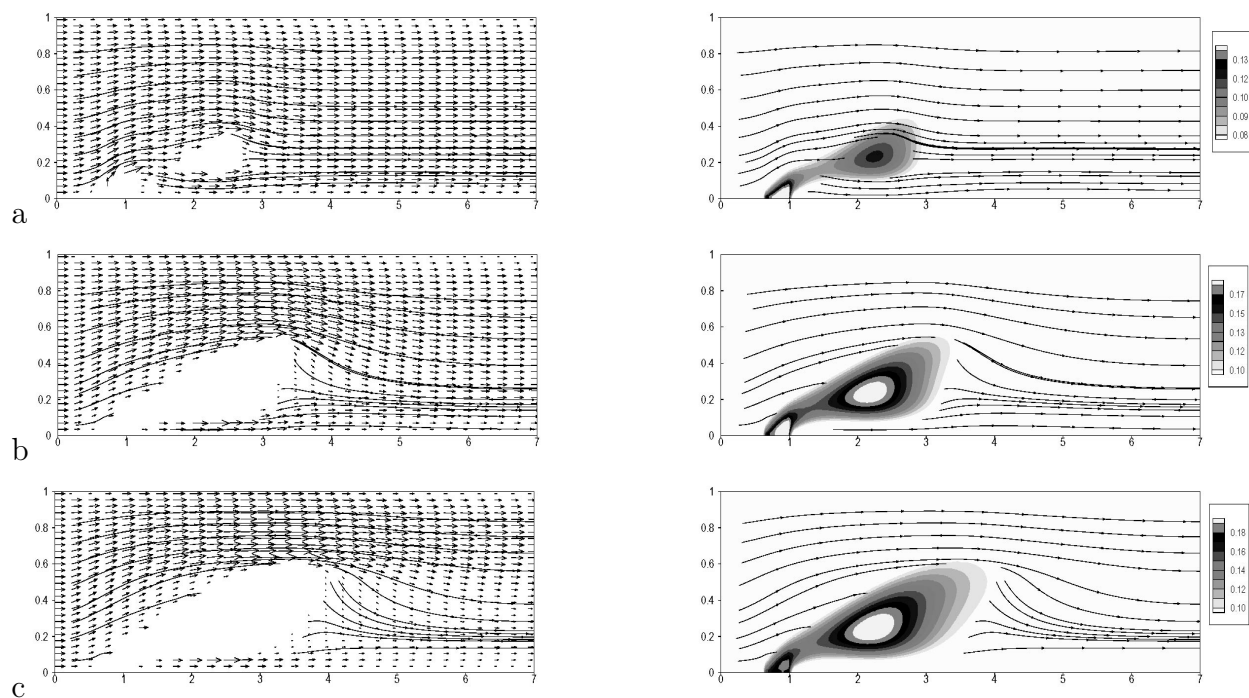
3.3-сурет - Тромб динамикасы, $Re=0.01$, $Pe=10$, $Gu=1.7$.

Аталлауханов пен басқалардың жұмыстарында көрсетілгендей, қан қысымының өсуіне байланысты гемостаз бұл жылдамдықтар жақын болған кезде мүмкін болады. Коагуляция автотолқынына қарсы әрекет келесі өлшемсіз параметрмен сипатталады: $Gu = V/V_* = V/\sqrt{(D_1(\alpha\chi_1))}$.

3.3-сурет түрлі уақыт аралығындағы келесі параметрлер бойынша есептеу нәтижелерін көрсетеді: $Re = 0.01$, $Pe = 10$, $Gu = 1.7$. Активатордың шоғырлануының жергілікті ұлғаюына байланысты қан ұюының басталуы тромбаның пайда болуымен қоса, жарақат аймағына жақын аймақтан қан ағынын ауыстырады. Қан ағыны төмендеген жағдайда бастапқы толқын ингибиторлық толқындармен өшіріледі және қан ұюының өсуі тоқтайды. Қан ұюы мөлшері түтікшенің көлденең мөлшерінің үштен біріне дейін-



3.4-сурет. Тромб динамикасы, $Re=2$, $Pe=10$, $Gu=1.7$.



3.5-сурет – Тромб құралу динамикасы, $Re=2$, $Pe=10$, $Gu=2.7$, уақыт мезгілдері $t=100$ (a), $t=400$ (b), $t=500$ (c).

таралады.

Тоқ сызықтары көрсеткендей, қан ағыны жаралану аймағына жақын аймақтан ауысады. Локализацияланған тромб активатор мен ингибитордың бір-бірімен өзара әрекеттестігі, сондай-ақ гидродинамикалық ағынмен анықталады.

Рейнолдс санының ұлғаюы тромбтың қан ағынымен бағыттас жылжуына әкеледі, тромб формасы бірінші жағдайдағыдай ассимметриялық түрге ие болады (3.4-сурет).

Коагуляцияға қарсы процесс өлшемсіз Gu параметрімен сипатталуы мүмкін. Gu санының өзгеруі қан ұюының тромбтың конвективтік қарқындылығына әкелетіні сандық эксперименттер нәтижесінде алынды. Антикоагуляция толқыны қан ұюының одан әрі өсуін тоқтатады, қан ағынының жылдамдығы артады, сандық эксперименттер тромбтың үзілмейтігін көрсетті (3.5-сурет).

Сұрақтар мен жаттығулар

1. Өлшемсіз түрге келтіру процедурасын қолданып, (3.23), (3.24) теңдеулерін қорытыңыз.
2. (3.20)-(3.22) теңдеулерін қолданып, қысымға арналған (3.27)- Пуассон теңдеуін қорытыңыз.
3. Жылдамдықтың горизонталді компонентасына арналған теңдеуді ақырлы- айырымдар түрінде жазыңыз.
4. Жылдамдықтың вертикалді компонентасына арналған теңдеуді ақырлы- айырымдар түрінде жазыңыз.
5. Қысымға арналған (3.27)- Пуассон теңдеуін ақырлы-айырымдар түрінде жазыңыз.
6. Қысымның шекара жанындағы нүктелердегі мәндерін өрнектеңіз.
7. Қан ұю процесіне қатысатын негізгі метаболиттердің динамикасына арналған теңдеулерді шешуде екінші ретті аппроксимациясы бар айқын емес сұлбаны жазыңыз.
8. Бір өлшемді таралу теңдеуінде жазықтық бойынша туындыға орталанған аппроксимация қолданылса айқын әдістің тұрақсыздығын фон Нейман әдісінің көмегімен көрсетіңіз.

Әдебиеттер тізімі

1. Братусь А.С. Динамические системы и модели биологии /Братусь А.С., Новожилов А.С., Платонов А.П./ – М.: Физматлит, 2010. –400с.

2. Белоцерковский О.М. Численное моделирование в механике сплошных сред. – М.: Физматгиз, 1994. – 245с.
3. Вабищевич П.Н. Метод фиктивных областей в задачах математической физики. – М.: МГУ, 1991. – 156с.
4. Роуч П. Вычислительная гидродинамика. – М.: Наука, 1976. – 616с.
5. Ф.И. Атауллаханов, Г.Т. Гурия. Пространственные аспекты динамики свертывания крови I Гипотеза // Биофизика, -1994. – т.39, вып.1. – С.91-96.
6. Атауллаханов Ф.И., Гурия Г.Т., Сафрошкина А.Ю. Пространственные аспекты динамики свертывания крови. II. Феноменологическая модель // Биофизика. - 1994. –Т.39, вып.1 – С. 97-104.
7. Макаров И.М. Информатика и медицина. – М.: Наука, 1997. - 208с.
8. Белоцерковский О.М., Холодов А.С. (отв. ред.). Компьютерные модели и прогресс медицины. – М.: Наука, 2001. -300 с.
9. Каро К. Механика кровообращения / Каро К., Педли Т., Шротер Р., Сид У./ — М.: Мир, 1981. — 457 с.
10. Чуличков А. Л., Николаев А. В., Лобанов А. И., Гурия Г. Т. Пороговая активация свертывания крови и рост тромба в условиях кровотока // Математическое Моделирование. -2000. -Т.12. -№3. – С.75–96.
11. Govindarajan, V., Rakesh V., Reifman J. Mitrophanov A. Y. Computational study of thrombus formation and clotting factor effects under venous flow conditions // Biophysical journal, 2016. V.110, -pp. 1869-1885.
12. Tosenberger A., Ataullakhanov F., Bessonov N., Panteleev M., Tokarev A., Volpert V. Modelling of thrombus growth and growth stop in flow by the method of dissipative particle dynamics // Russian Journal of Numerical Analysis and Mathematical Modelling, 2012. -V.27, -pp.507-522.
13. Tosenberger, A.; Ataullakhanov, F.; Bessonov, N.; Panteleev, M.; Tokarev, A.; Volpert, V., Modelling of platelet–fibrin clot formation in flow with a DPD–PDE method // Journal of mathematical biology, 2016, V.72, pp.649-681.
14. Maussumbekova S., Beketaeva A. Application of Immersed Boundary Method in Modeling of Thrombosis in the Blood Flow // Mathematical Modeling of Technological Processes. Springer, 2015, pp. 108-117.
15. Maussumbekova S., Beketaeva A. Numerical Modeling of the Dynamics of Blood Flow through Thrombosis // International Journal of Biology and Biomedical Engineering, 2018, V12, pp. 59-65.