БИОФИЗИКА И МЕДИЦИНСКАЯ ФИЗИКА

Влияние столкновений на распределение тромбоцитов в кровотоке

В. Н. Буравцев¹*a*, А. В. Николаев¹*b*, А. В. Украинец²

¹ Институт химической физики имени Н. Н. Семенова РАН. Россия, 117977, Москва, ул. Косыгина, д. 4. ² Московский физико-технический институт (государственный универстет). Россия, 141700, Московская обл., г. Долгопрудный, Институтский пер., д. 9. E-mail: ^avbur@mail.ru, ^bgentoorion@mail.ru

Статья поступила 31.10.2008, подписана в печать 13.02.2009.

Проанализировано влияние столкновений тромбоцитов на их распределение в потоке вязкой жидкости. Показано, что распределение тромбоцитов в потоке перпендикулярно линиям тока, вызванное их столкновениями, может быть описано как «сдвиговая» диффузия. В характерном для крови широком физиологическом диапазоне скоростей сдвига коэффициент «сдвиговой» диффузии много больше коэффициента броуновской диффузии. При параболическом профиле скорости течения в цилиндрическом сосуде «сдвиговая» диффузия приводит к неравномерному распределению тромбоцитов по радиусу сосуда. «Сдвиговая» диффузия обусловливает возрастание концентрации тромбоцитов от стенки к оси сосуда. Этот эффект является следствием характерного распределения частоты столкновений тромбоцитов, которая у стенки сосуда максимальна.

Ключевые слова: вязкость крови, скорость сдвига, тромбоциты, диффузия. УДК: 577.3. РАСS: 87.10.+е.

Обычно математическое описание распределения тромбоцитов в кровотоке получают как решение уравнения диффузии — конвекции, дополненное при необходимости учетом действия массовых сил. При этом собственно диффузия описывается как «броуновская», т.е. как следствие взаимодействия частиц с растворителем, а не друг с другом, или диффузия вовсе игнорируется (за малостью вклада в распределение частиц).

Строя математическую модель сборки тромба из тромбоцитов нельзя априори игнорировать влияние их столкновений на распределение в сосуде, хотя бы потому, что столкновения происходят достаточно часто, чтобы служить одной из причин коагуляции. Поэтому был проанализирован процесс изменения распределения тромбоцитов в кровотоке в результате столкновений тромбоцитов и сопоставлены вклады этого процесса и «броуновской» диффузии на распределение тромбоцитов в сосуде.

При оценке последствий столкновения тромбоцитов в кровотоке полагалось, что

1) кровь вязкая и несжимаемая жидкость;

2) скорость течения крови постоянна.

В этом случае скорость течения крови на разном удалении от оси сосуда различна и может быть описана известным образом. Поэтому если считать, что

- 3) размер тромбоцитов много меньше радиуса сосуда;
- 4) тромбоциты не деформируются при столкновении;

5) скорость центра масс пары тромбоцитов не изменяется при столкновении и равна скорости крови в месте его расположения, то механическим результатом столкновений тромбоцитов в потоке крови будет поворот пары вокруг ее центра масс до распада контакта.

В плоскости поворота лежат (определяя ее положение) ось пары и вектор скорости течения в центре масс. Распад контакта происходит, когда оба тромбоцита имеют одинаковое значение координаты, параллельной оси сосуда. Этот вывод проиллюстрирован на рис. 1.

Ясно, что в общем случае при повороте пары изменяются значения всех координат, определяющих положение тромбоцитов в потоке: имеет место сдвиг по или против



Рис. 1. Фрагмент поперечного сечения сосуда. Точка о — положение оси сосуда. Крестик (+) — центр масс взаимодействующей пары тромбоцитов; r₁ и r₂ расстояние от оси до тромбоцитов в момент касания. Проекции тромбоцитов на плоскость рисунка в момент касания заштрихованы. АВ — сечение рисунка плоскостью поворота. Проекции тромбоцитов на плоскость рисунка в момент распада пары затенены. Стрелками показаны проекции на плоскость рисунка смещения центров тромбоцитов при взаимодействии

направления течения (вдоль оси сосуда), поворот центра тромбоцита относительно оси сосуда и изменение расстояния до оси сосуда.

Таким образом, тромбоциты в кровотоке с частотой столкновений изменяют свое положение относительно потока крови, причем так, что центр масс относительно потока не смещается.

Имеет смысл сформулировать предположения, значительно упрощающие задачу и не ограничивающие общность результата:

 будем считать, что скорость течения достаточно велика, чтобы сдвигом вдоль оси сосуда можно было пренебречь по сравнению со сносом за время между столкновениями тромбоцитов; ограничимся рассмотрением осесимметричной задачи, чтобы не требовался учет поворота центра тромбоцита относительно оси сосуда.

Принятые условия позволяют при анализе результата столкновения тромбоцитов в кровотоке рассматривать лишь компоненту, направленную по радиусу сосуда, для описания достаточно среднего смещении тромбоцита по радиусу l_r .

Точные расчеты l_r , учитывая грубость модели, излишни. Очевидные геометрические обстоятельства позволяют считать, что l_r по порядку величины сопоставима с радиусом тромбоцита a:

$$l_r \sim a_{\perp}$$
 (1)

Другими словами, рассматривается случай, когда перенос тромбоцитов моделируется перераспределением точек, r-координаты которых случайно изменяются в среднем один раз в τ секунд на величину, модуль которой в среднем равен l_r . Далее будем называть эти точки центрами тромбоцитов.

Принятых условий (ограничений) достаточно для того, чтобы, пользуясь классической схемой молекулярной физики [1], рассчитать плотность потока центров j(r).

Обозначим концентрацию центров в точке r через c(r). Тогда плотности односторонних потоков в точке r равны соответственно

слева направо
$$\mathbf{j}_{+}(\mathbf{r}) = c(\mathbf{r} - l_r) \cdot l_r / \tau$$
,
справа налево $\mathbf{j}_{-}(\mathbf{r}) = c(\mathbf{r} + l_r) \cdot l_r / \tau$. (2)

Эти формулы означают, что за единицу времени плоскость, перпендикулярную оси r, пересекут лишь те центры, которые отстоят от этой плоскости не более чем на l_r .

Плотность потока тромбоцитов определяется как разность плотностей односторонних потоков

$$\mathbf{j}(\mathbf{r}) = c(\mathbf{r} - l_r) \cdot l_r / \tau - c(\mathbf{r} + l_r) \cdot l_r / \tau$$

По теореме о среднем разность концентраций

$$c(\boldsymbol{r}-l_r)-c(\boldsymbol{r}+l_r)=-2\frac{dc}{dr}l_r.$$

Тогда полный поток записывается как

$$\mathbf{j}(\mathbf{r}) = -2\left(\frac{l_r^2}{\tau}\right)\frac{dc}{dr}.$$
(3)

Обычно коэффициентом диффузии называют коэффициент пропорциональности в последнем выражении

$$D = 2\left(\frac{l_r^2}{\tau}\right).\tag{4}$$

Обозначив частоту столкновений одного тромбоцита $\nu = 1/\tau$ и имея в виду оценку (1), можно записать, что

$$D \cong a^2 \nu. \tag{5}$$

Частота столкновений тромбоцитов в кровотоке ν (а с ней и коэффициент диффузии тромбоцитов по радиусу D) зависит от размера тромбоцитов, их концентрации в кровотоке, скоростей деформации течения.

Оценим эту зависимость. Для этого рассчитаем частоту столкновений «контрольного» тромбоцита, центр которого расположен на расстоянии *r* от оси сосуда (рис. 2). Если полагать, что скорость течения крови в сосуде описывается решением уравнения Навье–Сток-



Рис. 2. Фрагмент поперечного сечения сосуда. Центр «контрольного» тромбоцита расположен на расстоянии r от оси сосуда о. Затенена область сечения кольцевого слоя радиуса r + x и толщиной dx

са, то для круглой трубы

$$v(r) = \frac{\Delta p}{4\eta L} (R^2 - r^2) = \frac{2v_p}{\pi} \frac{(R^2 - r^2)}{R^4},$$
 (6)

в котором Δp — разность давлений на торцах трубы, η — вязкость жидкости, L — длина трубы, R — диаметр трубы, то область сечения кольцевого слоя, радиуса r + x и толщиной dx содержит все центры тромбоцитов, находящихся в кольцевом слое радиуса (r + x) и толщиной dx, которые будут сталкиваться с контрольным тромбоцитом.

Обозначим через c(r + x) и $\Delta v(r, x)$ соответственно концентрацию центров и скорость относительно контрольного тромбоцита в кольцевом слое радиуса (r + x) и толщиной dx. Тогда число столкновений за единицу времени тромбоцитов кольцевого слоя радиуса (r + x) и толщиной dx с контрольным тромбоцитом может быть оценено как

$$d\nu = c(r+x)\Delta v(r,x) \, dS,$$

где площадь кольцевого слоя

$$dS = 4\arccos\frac{r^2 - (2a)^2 + (r+x)^2}{2r(r+x)}(r+x)\,dx.$$

Относительная скорость определяется как

$$\Delta v(r,x) = \frac{dv}{dr}x = -\frac{4v_p}{\pi R^4}rx,\tag{7}$$

а объемный расход жидкости v_p определяется формулой Пуазейля

$$v_p = \frac{\pi \Delta p}{8\eta L} R^4. \tag{8}$$

Рассмотрим достаточно репрезентативный частный случай, когда в области «прицельного параметра» контрольного тромбоцита можно пренебречь изменением концентрации тромбоцитов и кривизной слоев, в которых происходит столкновение, т.е. полагать концентрацию c(r) и скорость сдвига $\dot{\gamma}(r) = \frac{\Delta \nu}{x}$ не зависящими от х. В этом случае

$$v = 4\dot{\gamma}(r)c(r)r\int_{0}^{2a} x\sqrt{(2a)^2 - x^2} \, dx = -\frac{32}{3}\dot{\gamma}(r)c(r)a^3.$$
(9)

Формула (6) совпадает с выражением, которое было получено Смолуховским при рассмотрении задачи о «сдвиговой коагуляции» суспензий [2].

Из (7) следует, что в случае параболического распределения скоростей (6) скорость сдвига $\dot{\gamma} = -\frac{4v_p}{\pi R^4}r$. Подставляя это выражение в (9), находим, что частота столкновений «контрольного» тромбоцита в кровотоке

$$\nu = \frac{128v_p}{3\pi R^4} c(r) r a^3.$$
(10)

Соответственно коэффициент диффузии, которая имеет место в результате столкновений тромбоцитов в сдвиговом потоке с частотой ν (5), будет

$$D_S = a^2 \nu = \frac{128 v_p}{3\pi R^4} c(r) r a^5.$$

Чтобы отличать процессы разной природы, будем в рассмотренном случае говорить о коэффициенте «сдвиговой» диффузии.

Сравним коэффициент «сдвиговой» диффузии *D_S* с коэффициентом «броуновской» диффузии

$$D_B = \frac{kT}{6\pi na}.$$

Здесь η — динамическая вязкость взвеси [3]. Рассмотрим отношение коэффициентов диффузии, как функцию скорости сдвига $\dot{\gamma}$

$$B = \frac{D_S}{D_B} = -\frac{32 \cdot 6\pi}{3kT} \eta c a^6 \dot{\gamma} = b \dot{\gamma}.$$

Здесь $b = -\frac{32 \cdot 6\pi}{3kT} \eta c a^6 \approx 3.4$ с.

Для крови и тромбоцитов имеем оценки $\eta = 4.5 \times 10^{-3}$ H·c/м², $c = 2.5 \cdot 10^{14}$ м⁻³, $a = 2 \cdot 10^{-6}$ м (постоянная Больцмана $k \approx 1.4 \cdot 10^{-23}$ H·M/K, температура опыта T = 300 K.) Диапазон скорости сдвига $\dot{\gamma}$ для крови составляет $1 - 10^3$ с⁻¹ [4]. Эффекты при меньших скоростях сдвига требуют специального рассмотрения. Уже при $\dot{\gamma} \ge 2.5$ с⁻¹ отношение B > 10. Поэтому практически во всем диапазоне скоростей сдвига, характерных для крови, можно учитывать только «сдвиговую» диффузию, «броуновской» диффузией можно пренебречь. Здесь стоит иметь в виду очень сильную зависимость B от размера частиц (в нашем случае тромбоцитов). Так, для $a = 1.5 \cdot 10^{-6}$ м условие B > 10 будет выполняться только при $\dot{\gamma} \ge 17$ с⁻¹.

Иллюстрацией качественных эффектов «сдвиговой» диффузии в условиях кровотока будет картина установившегося (стационарного) распределения тромбоцитов по радиусу сосуда $\bar{c}(r)$. Разумеется, без учета массовых сил, отвечающих конкретным обстоятельствам.

Обратим внимание на то, что

— во-первых, не только концентрация тромбоцитов c, но и частота столкновений ν распределены по потоку неоднородно. Согласно (10), в (2) не только концентрация тромбоцитов $c(r \pm l_r)$, но и частота столкновений будет функцией расстояния от оси сосуда, $\nu = 1/\tau (r \pm l_r)$. Поэтому вместо (3) будет верно выражение

$$\mathbf{j}_{S}(r) = -D_{S}\left(\frac{dc}{dr} + \frac{c}{\nu}\frac{d\nu}{dr}\right) = -D_{S}\left[\frac{dc}{dr} + \frac{c}{\nu}\left(\frac{\nu}{c}\frac{dc}{dr} + \frac{\nu}{r}\right)\right] = -D_{S}\left(2\frac{dc}{dr} + \frac{c}{r}\right),$$

в котором коэффициент диффузии, как и прежде, определяется (4);

— во-вторых, броуновскую диффузию игнорировать не следует, поскольку вблизи оси сосуда $D_S < D_B$.

Поэтому условием существования стационарного распределения будет

$$\boldsymbol{j} = \boldsymbol{j}_S + \boldsymbol{j}_B = (2D_S + D_B)\frac{dc}{dr} + D_S\frac{c}{r} = 0,$$

или

$$2\frac{dc}{dr} + \frac{c^2}{cr+\alpha} = 0,$$
(11)

где $\alpha = \frac{D_B}{2a^2 A}$, $A = \frac{128v_p}{3\pi R^4}a^3$. Преобразуем (11) к виду $-2\frac{d(1/c)}{dr} + \frac{(1/c)}{r+\alpha(1/c)} = 0$, затем введем новую функцию u(r), полагая (1/c) = ru, окончательно получим уравнение $-\frac{1}{2}\frac{dr}{r} = \frac{1+\alpha u}{u(1+2\alpha)}du$. Это уравнение с разделяющимися переменными легко интегрируется, в результате чего имеем

$$\bar{c}(r) = \frac{\alpha}{r} \left(-1 + \sqrt{1 + 2\bar{c}(0)\frac{r}{\alpha}} \right).$$

Здесь $\bar{c}(0)$ — концентрация тромбоцитов на оси сосуда.

Значение $\bar{c}(0)$ определяется условием равенства потоков тромбоцитов на входе сосуда и в области установившихся распределений (оно же определение нормальной физиологической концентрации c_n):

$$c_n v_p = \int_{-R}^{R} c(r) v(r) \, 2\pi r \, dr, \qquad (12)$$

в котором объемный расход крови $v_p = \int_{-R}^{R} v(r) 2\pi r dr$

описывается формулой Пуазейля (8).

Так, например, для артериол, из которых состоит система микроциркуляции крови [5], радиус сосуда $R = 0.5 \cdot 10^{-4}$ м, скорость на оси сосуда $V_{\rm ax} = \frac{2V_p}{\pi R^2} = 10^{-4}$ м/с, средняя концентрация тромбоцитов (физиологическая норма) $c_n = 2.5 \cdot 10^{-14}$ м⁻³.

Полагая эффективный радиус тромбоцита $a = 1.5 \times 10^{-6}$ м, из (12) находим, что концентрация тромбоцитов на оси $\bar{c}(0) = 5.36 \cdot 10^{14}$ м⁻³. Соответствующее стационарное распределение $\bar{c}(r)$ представлено на рис. 3.



Рис. 3. Стационарное распределение тромбоцитов по радиусу сосуда, установившееся в процессе «сдвиговой» диффузии. Радиус сосуда $R = 0.5 \cdot 10^{-4}$ м, скорость на оси сосуда $V_{\rm ax} = 10^{-4}$ м/с, средняя концентрация тромбоцитов $c_n = 2.5 \cdot 10^{-14}$ м⁻³

Характерно, что рассчитанное стационарное распределение тромбоцитов по радиусу сосуда, устанавливающееся в процессе «сдвиговой» диффузии, неоднородно, как было бы в случае обычной «броуновской» диффузии.

Правда, стоит иметь в виду, что кроме «сдвиговой» диффузии фокусировке тромбоцитов в области оси сосуда могут способствовать и другие процессы, например дрейф тромбоцитов, обусловленный их вращением. Кроме того, распределение тромбоцитов в реальном кровотоке в значительной степени будет определяться наличием эритроцитов. Однако соотношение факторов (эффективности процессов), формирующих распределение тромбоцитов в кровотоке, не предмет настоящей публикации. Нашей целью было показать существование «сдвиговой» диффузии и оценить ее эффективность по сравнению с «броуновской» диффузией в процессе формирования стационарного распределения тромбоцитов в кровотоке.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (грант 07-01-00421-а).

Список литературы

- 1. Гершфельдер Дж., Кертисс Ч., Берд Р. Молекулярная теория газов и жидкостей. М., 1961.
- 2. Смолуховский М. Коагуляция коллоидов. М., 1936.
- Эйнитейн А., Смолуховский М. Броуновское движение. М., 1936.
- Левтов В.А., Регирер С.А., Шадрина И.Х. Реология крови. М., 1982.
- 5. Егоров В.А., Регирер С.А., Шадрина Н.Х. // Изв. РАН. Механика жидкости и газа. 1993. № 1. С. 137.

Influence of collisions on the platelet distribution in the blood flow

V. N. Buravtsev^{1a}, A. V. Nikolaev^{1b}, A. V. Ukrainets²

¹N.N. Semenov Institute of Chemical Physics, Russian Academy of Sciences, Kosygina str. 4, Moscow 119991, Russia.

² Moscow Institute of Physics and Technology, Institutskii per. 9, Dolgoprudny 141700, Moscow Region, Russia. E-mail: ^avbur@mail.ru, ^bgentoorion@mail.ru.

Influence of platelets collisions on their distribution perpendicular to the direction of viscous fluid flow is analyzed. It has been shown, that distribution of platelets in this case can be described as "shear" diffusion. The coefficient of "shear" diffusion is greater than one of Brownian diffusion for a wide shear rate range characteristic for flowing blood. Under condition of parabolic fluid velocity profile (Poiseuille flow) the "shear" diffusion effect causes a non-uniform radial distribution of platelets. The concentration of latter grows from vessel walls towards center. This is a consequence of platelets collision events radial distribution which reaches maximum near the walls.

Keywords: blood viscosity, shear rate, platelets, diffusion. PACS: 87.10.+e. *Received 31 October 2008*.

English version: Moscow University Physics Bulletin 4(2009).

Сведения об авторах

- 1. Буравцев Владимир Николаевич докт. физ.-мат. наук, вед. науч. сотр.; тел.: 939-71-15, e-mail: vbur@mail.ru.
- 2. Николаев Андрей Владимирович науч. сотр.; e-mail: gentoorion@mail.ru.
- 3. Украинец Артем Владимирович аспирант; e-mail: ukrainets_art@mail.ru.