

ФИЗИЧЕСКИЕ ПАРАМЕТРЫ АРТЕРИАЛЬНОГО ТРОМБА КАК ПОРИСТОЙ СРЕДЫ

© 2024 г. Е.С. Бершадский*, **, Д.Ю. Нечипуренко*, ***, ****, #

*Центр теоретических проблем физико-химической фармакологии РАН,
ул. Средняя Калитниковская, 30, Москва, 109029, Россия

**Институт биохимической физики им. Н.М. Эмануэля РАН, ул. Косыгина, 4, Москва, 119334, Россия

***Физический факультет Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова,
Ленинские Горы, 1/2, Москва, 119991, Россия

****Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии
имени Д. Рогачева, ул. Саморы Машела, 1, Москва, 117997, Россия

#E-mail: ne4ipur@gmail.com

Поступила в редакцию 20.11.2023 г.

После доработки 04.12.2023 г.

Принята к публикации 06.12.2023 г.

Образование гемостатического тромба является ключевым ответом системы гемостаза на широкий спектр возможных сосудистых повреждений. Основным механизмом роста тромба в условиях высоких скоростей сдвига являются адгезия и агрегация тромбоцитов. Известно, что артериальные тромбы обладают существенной пространственной гетерогенностью, которую связывают с неоднородностью распределения активаторов тромбоцитов в структуре тромба. Пространственно-временная динамика молекул-участников тромбообразования зависит от параметров переноса этих веществ в тромбе. Для исследования динамики формирования артериальных тромбов сегодня активно применяются континуальные модели, представляющие тромб как пористую среду. Однако при выборе параметров таких моделей исследователи сталкиваются с большой неопределенностью, вызванной противоречивыми экспериментальными данными. Данный обзор посвящен анализу литературных данных о физических параметрах артериального тромба как пористой среды. Особое внимание уделяется анализу параметров для внешней части тромба — так называемой оболочки, которая в целом характеризуется более высокими значениями пористости и проницаемости.

Ключевые слова: тромбоциты, артериальный тромбоз, проницаемость, пористость, поток плазмы, явления переноса.

DOI: 10.31857/S0006302924010157, EDN: QVGMHS

При повреждении сосудистой стенки в условиях артериальных скоростей сдвига происходит образование так называемого белого тромба — агрегата из тромбоцитов [1, 2]. Для исследования данного процесса активно применяется широкий арсенал методов — от животных моделей, позволяющих наблюдать процесс образования тромба в живом организме [3–5], до компьютерных моделей, при помощи которых можно анализировать различные сценарии данного процесса в зависимости от разнообразных параметров [6–10].

В течение последнего десятилетия было установлено, что артериальные тромбы, возникающие в ответ на непроникающие повреждения как микро-, так и макрососудов животных, характеризуются существенной гетерогенностью [11, 12], которую связывают с неоднородностью распределения ключевых молекул-активаторов тромбо-

цитов. Причины такой гетерогенности тромбов остаются предметом активных исследований, и для выяснения механизмов данного явления активно применяются компьютерные модели [13–16].

В работах группы Л. Брасса была сформирована парадигма ядра и оболочки (core-and-shell), предполагающая, что тромб состоит из двух существенно различных частей: ядра тромба (thrombus core), локализованного вблизи зоны повреждения сосуда, с плотно упакованными и сильно активированными тромбоцитами, и внешней части тромба — оболочки (thrombus shell), характеризующейся рыхло упакованными слабо активированными тромбоцитами [11].

Объем оболочки тромба, как правило, значительно превышает объем ядра, что делает анализ ее свойств и динамики особенно интересным для

понимания механизмов окклюзии, т.е. перекрытия тромбом просвета сосуда, приводящего к приостановке кровоснабжения соответствующих тканей. Тромбоциты оболочки имеют дискоидную форму [11]. Оболочка демонстрирует высокую динамичность, которую связывают со сравнительно низкой степенью активации интегринов [17, 18], низкой активностью тромбоина и, как следствие, минимальным количеством фибрина [11].

Одним из возможных механизмов резкого уменьшения активности тромбоина во внешних слоях тромба является сравнительно высокая скорость конвекционного переноса ввиду относительно высокой проницаемости рыхлой оболочки для потока плазмы. Так как прямой экспериментальный анализ пространственно-временной динамики активности тромбоина и других веществ в тромбе сталкивается с существенными техническими сложностями, для изучения этих процессов активно применяются теоретические подходы [15, 16, 18].

Пространственно-временная динамика концентрации молекул в тромбе зависит от скорости их образования, ингибирования, связывания с мембранами клеток, а также процессов переноса — диффузии и конвекции.

Диффузия и конвекция частиц в пористой среде имеют особенности, связанные с наличием в среде барьеров, непроницаемых для частиц (в случае тромба такими барьерами служат тромбоциты). При простейшем подходе для описания диффузии в уравнениях переноса можно использовать либо молекулярный коэффициент диффузии, либо «эффективный коэффициент диффузии», который зависит от молекулярного коэффициента диффузии, пористости и извилистости (tortuosity) траекторий частиц в пористой среде (см. формулу (46) в работе [19]). Одним из удобных параметров, характеризующих особенности переноса, является число Пекле, равное отношению конвекционного и диффузионного потоков вещества.

Исследования показывают, что при достаточном высоких числах Пекле (>1) начинает проявляться механизм «дисперсии»: огибая гранулы твердой фазы, частица эффективно диффундирует в направлении, параллельном и перпендикулярном потоку, с коэффициентом диффузии, зависящем от размера гранул и скорости потока [19].

В данном обзоре основное внимание уделяется вопросам определения параметров тромбов, которые влияют в первую очередь на скорость конвекционного переноса веществ, а именно пористости и проницаемости.

Так как в ядре тромба наблюдаются низкие значения пористости, а также может присутство-

вать существенное количество фибрина, конвекционный перенос в данной области тромба представляется существенно затрудненным. В данном обзоре мы будем акцентировать внимание на параметрах конвекционного транспорта во внешней части тромба, которая преимущественно состоит из дискоидных тромбоцитов и, возможно, характеризуется достаточно высокими значениями проницаемости для потока.

ЭЛЕМЕНТЫ ТЕОРИИ

С точки зрения гидродинамики, пористая среда характеризуется двумя ключевыми параметрами: пористостью и проницаемостью. Пористость среды — это отношение не занятого частицами среды объема среды к ее геометрическому объему. В случае тромба пористость будет равняться отношению объема, занятого плазмой крови, к объему всего тромба. Проницаемость среды — это мера способности среды пропускать жидкость. Среда с низкой проницаемостью оказывают большее гидродинамическое сопротивление потоку, и при фиксированном перепаде давления потоки жидкости в них медленнее, чем в средах с высокой проницаемостью. Для тромбов, которые растут в условиях примерно постоянного падения давления на краях сосуда [20], это означает, что чем выше проницаемость тромба, тем выше будет поток плазмы в нем, а значит, тем выше будет роль конвекции в переносе растворимых активаторов тромбоцитов, в первую очередь тромбоина, АДФ и тромбосана А2. Таким образом, проницаемость тромба может существенно влиять на процессы активации тромбоцитов и, как следствие, на процесс роста тромба. Именно эта связь делает выяснение реального значения проницаемости артериальных тромбов важной научной задачей.

В общем случае для пористых сред проницаемость зависит от пористости среды и формы частиц твердой фазы. Для описания зависимости между пористостью и коэффициентом проницаемости широко используется модель Козени—Кармана [21]. Современные экспериментальные исследования и сравнительные обзоры показывают, что эта модель дает адекватные предсказания проницаемости среды в широком диапазоне пористостей, размеров частиц и чисел Рейнольдса [22, 23].

Теоретическая связь между пористостью и проницаемостью тромбов. Уравнения Козени—Кармана. Уравнение Козени—Кармана использует приближение ламинарного потока внутри однородной пористой среды и представляет собой следующую связь между проницаемостью среды, ее пористостью и геометрией образующих ее частиц [21]:

Таблица 1. Расчет проницаемости оболочки тромба по модели Козени–Кармана как функции пористости (1)

Пористость	Проницаемость, мкм ²
0.8	0.369
0.7	0.110
0.6	0.039
0.5	0.0144
0.4	0.00512
0.3	0.00159
0.2	0.000360
0.1	0.0000356
Пористость	Проницаемость, мкм ²

Примечание. $D_p = 2.67$ мкм, $\Phi = 0.853$.

$$k = \Phi_s^2 \cdot \varepsilon^3 \cdot D_p^2 / (180 \cdot (1 - \varepsilon)^2), \quad (1)$$

где k – коэффициент проницаемости среды, Φ_s – сферичность частиц среды (отношение площади поверхности сферы того же объема к площади поверхности частицы среды [24]), ε – пористость среды, D_p – диаметр сферических частиц, равных по объему частицам среды.

Для частиц с формой сплюсненного эллипсоида, какими и являются неактивированные или слабо активированные тромбоциты в оболочке тромба, имеет место следующая формула для сферичности:

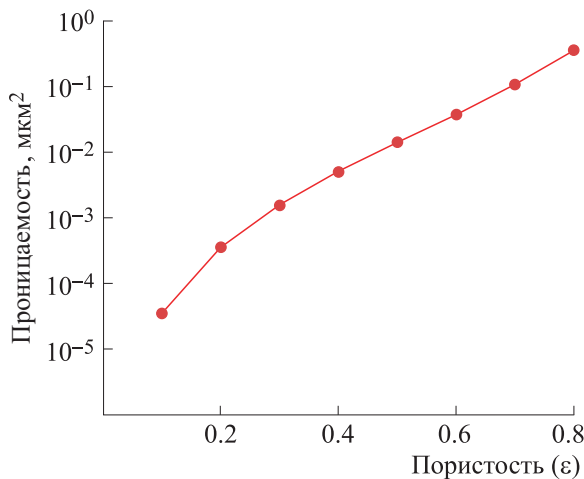


Рис. 1. Зависимость между проницаемостью и пористостью тромба. Проницаемость тромба рассчитывалась на основе пористости тромба при помощи модели Козени–Кармана по формуле (1). Параметры тромбоцитов указаны в тексте.

$$\Phi = 2 \cdot \frac{(a \cdot b^2)^{\frac{1}{3}}}{a + \ln \left(\left(a + (a^2 - b^2)^{\frac{1}{2}} \right) / b \right) \cdot \frac{b^2}{(a^2 - b^2)^{\frac{1}{2}}}}, \quad (2)$$

где a – большая полуось эллипсоида, b – малая полуось эллипсоида. Для тромбоцита человека можно положить $a = 1$, $b = 0.4$ [15]. Расчет по формуле (2) дает значение сферичности тромбоцита человека 0.853.

Для оценки «эффективного» диаметра тромбоцита человека D_p оценим объем человеческого тромбоцита в 10 фл [25]. Тогда $D_p = 2.67$ мкм.

Используя формулу (1) и оценки эффективного сферичности тромбоцита и его диаметра легко получить теоретическую оценку для проницаемости оболочки тромбоцитарного тромба в зависимости от ее пористости (табл. 1, рис. 1).

Таким образом, для описания проницаемости агрегата из эллипсоидных тромбоцитов необходимо знать пористость такого агрегата. Следует отметить, что теоретически такая пористость может лежать в достаточно широких диапазонах: известно, что так называемые случайные упаковки твердых эллипсоидных частиц равного размера могут иметь очень низкую пористость – вплоть до значений порядка 0.26 [26].

Также следует отметить, что применение уравнений (1) и (2) для реальных тромбоцитарных агрегатов подразумевает равный размер тромбоцитов и постоянные значения отношений их полуосей, что, безусловно, является достаточно грубым приближением. Таким образом, эффекты, связанные с достаточно широким распределением тромбоцитов по размерам, требуют дополнительного теоретического анализа.

Закон Дарси и уравнения Бринкмана. Для расчета потоков жидкости в пористых средах широко используются закон Дарси [27] и уравнения Бринкмана [28].

Для пористой среды цилиндрической формы закон Дарси утверждает, что объемный расход жидкости, текущей через среду Q , пропорционален градиенту давления в пористой среде и может быть вычислен по формуле:

$$Q = -k \cdot (A \cdot \Delta P) / (\eta \cdot L), \quad (3)$$

где k – проницаемость среды, η – вязкость жидкости, ΔP – падение давления на краях среды, L – длина цилиндра, A – поперечная площадь цилиндра. В случае окклюзивного или субокклюзивного (значительно перекрывающего поток в сосудах) тромба это выражение позволяет на основе данных о проницаемости тромба, его геометрии и перепаде давления грубо оценить как общий поток, так и характерную скорость плазмы, текущей через тромб.

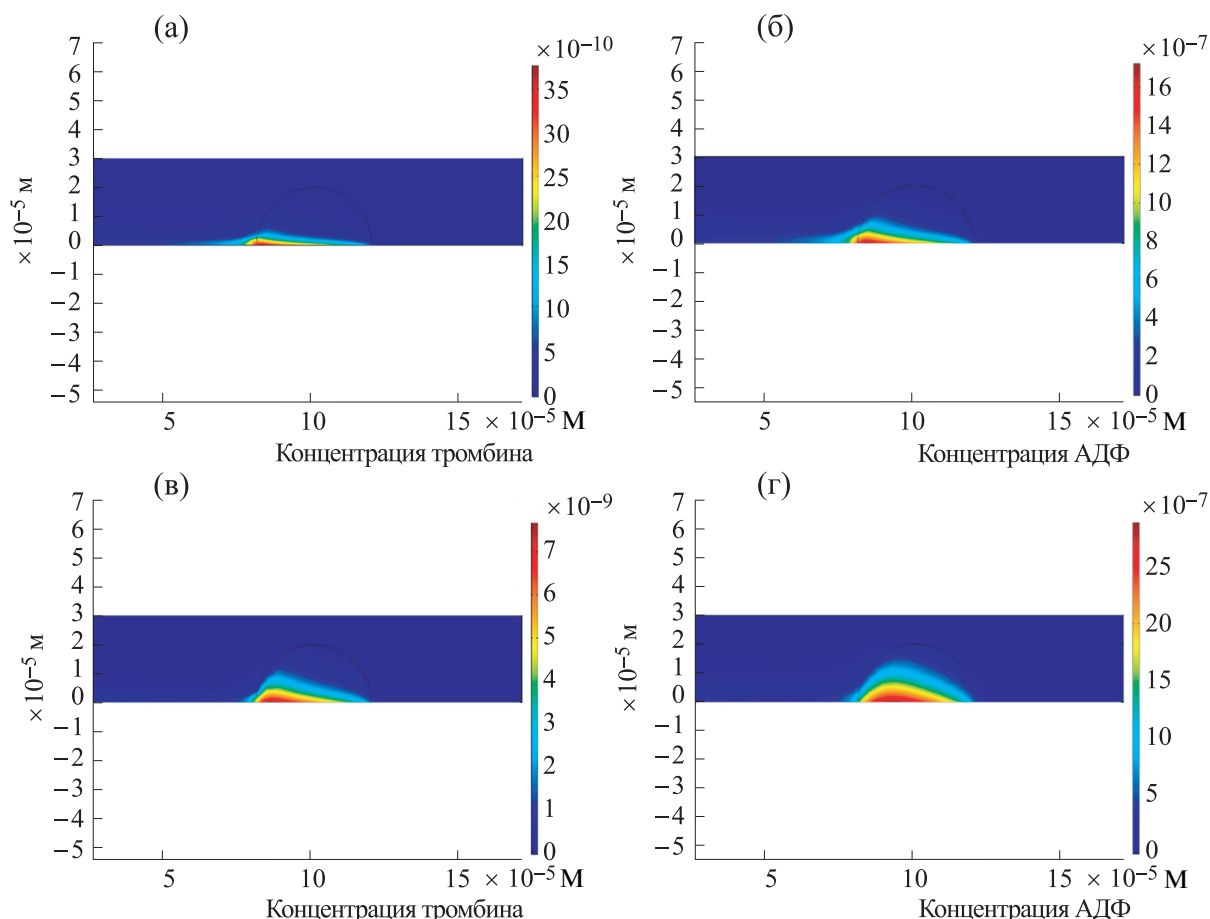


Рис. 2. Стационарные профили активаторов тромбоцитов внутри однородного тромба в двумерной модели сосуда. Поток крови направлен справа налево. Радиус тромба 20 мкм, диаметр сосуда 30 мкм. Постоянный поток АДФ и тромбина генерировался в зоне основания тромба. (а) — Профиль тромбина, пористость тромба 0.7; (б) — профиль АДФ, пористость тромба 0.7; (в) — профиль тромбина, пористость тромба 0.5; (г) — профиль АДФ, пористость тромба 0.5. Параметры расчета указаны в табл. 2.

В более сложных случаях для согласованного решения уравнений гидродинамики внутри пористой среды и вне ее (например, при анализе поля скоростей в случае наличия тромба, закрывающего часть просвета сосуда) широко используются уравнения Бринкмана [28].

Влияние пористости тромба на стационарное распределение концентрации веществ в тромбе. Влияют ли существенно пористость и проницаемость тромба на концентрации активаторов тромбоцитов (тромбина, АДФ, тромбоксана А₂) внутри тромба? Чтобы проиллюстрировать чувствительность пространственного распределения тромбина и АДФ к параметрам тромба как пористой среды, мы смоделировали распространение тромбина и АДФ внутри тромба в двумерном случае в условиях постоянного потока каждого из этих двух активаторов из стенки сосуда. Мы использовали два значения пористости тромба: 0.7 (рис. 2а,б) и 0.5 (рис. 2в,г). Моделирование проводили в пакете программ Comsol Multiphysics 5.4

(параметры модели в табл. 2). Проницаемость тромба рассчитывали на основе значения его пористости с использованием уравнения Козени—Кармана по формуле (1). Результаты моделирования наглядно демонстрируют, что уменьшение пористости тромба с 0.7 до 0.5 приводит примерно к двукратному падению максимальной концентрации активаторов тромбоцитов (тромбина и АДФ) внутри тромба, которое достигается в основании тромба, и намного более существенным изменениям концентрации в верхних слоях тромба. В тромбе с пористостью 0.7 активаторы были локализованы существенно ближе к стенке сосуда по сравнению с тромбами с пористостью 0.5. В целом данные результаты наглядно иллюстрируют, что профили активаторов тромбоцитов крайне чувствительны к пористости тромба. Таким образом, для адекватного анализа происходящих в тромбе процессов необходимо иметь надежные данные о значениях его пористости и проницаемости.

Таблица 2. Параметры для модели расчета профилей концентрации тромбина и АДФ

Параметр	Значение	Источник
Диаметр сосуда	30 мкм	
Длина сосуда	2635 мкм	На основе [20]
Радиус тромба	20 мкм	
Перепад давления на длине сосуда	720 Па	
Пристеночная скорость сдвига	1000 с ⁻¹	
Вязкость цельной крови	0.0034 Па·с	[39]
Вязкость плазмы крови	0.00125 Па·с	[40]
Коэффициент диффузии АДФ	23.7·10 ⁻¹¹ м ² /с	[18]
Коэффициент диффузии тромбина	6.7·10 ⁻¹¹ м ² /с	[18]
Поток АДФ из стенки сосуда	0.06·10 ⁻⁶ моль/(м ² ·с)	
Поток тромбина из стенки сосуда	0.065·10 ⁻⁹ моль/(м ² ·с)	

МЕТОДИКИ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ХАРАКТЕРИСТИК ТРОМБА КАК ПОРИСТОЙ СРЕДЫ

Прямые измерения пористости тромбов *in vivo* при помощи конфокальной микроскопии. В ставшей классической работе команды Л. Брасса из Университета Пенсильвании проводились прижизненные эксперименты по исследованию пористости тромбов, растущих в артериолах мышцы кремастера у мышей [11]. Рост тромба достигался либо прокалыванием стенки сосуда острой стеклянной микропипеткой, либо в результате повреждения стенки сосуда лучом лазера. В случае обоих типов ранения в зоне повреждения вырастал тромб с выраженной гетерогенной структурой. Тромб состоял из двух заметно отличавшихся зон: зоны ядра с плотно упакованными необратимо активированными тромбоцитами и зоны оболочки тромба с рыхло упакованными, слабо активированными тромбоцитами.

Для измерений авторы воспользовались спин-диск конфокальной микроскопией — технологией, позволяющей сочетать возможность наблюдения тонких оптических срезов с высокой чувствительностью флуоресцентной микроскопии [29]. Для оценки пористости ядра и оболочки тромба авторы использовали флуоресцентно меченые молекулы альбумина и декстрана, поскольку эти крупные молекулы не проникают внутрь тромбоцитов. Основная часть измерений была проведена с использованием декстрана, так как он считается биологически инертным, использовался в качестве контрастного агента в экспериментах *in vivo* и доступен в виде молекул разных размеров [30]. Пористость тромба определяли на основе данных об интенсивности флюо-

ресценции в зоне тромба и интенсивности флуоресценции в потоке крови с использованием следующей формулы:

$$\varepsilon = (T_{\text{platelets}} - T_{\text{background}}) / (1.54 \cdot (T_{\text{lumen}} - T_{\text{background}})), \quad (4)$$

где ε — пористость зоны тромба, $T_{\text{platelets}}$ — средняя интенсивность флуоресценции в этой зоне, T_{lumen} — средняя интенсивность флуоресценции в просвете сосуда, $T_{\text{background}}$ — средняя интенсивность флуоресценции фона во внесосудистом пространстве, 1.54 — эмпирический коэффициент, связанный с наличием эритроцитов в кровотоке. Зоны ядра и оболочки тромба определяли на основе данных о флуоресценции флуоресцентно меченых антител к Р-селектину (зона ядра) и интегринам $\alpha\text{IIb}\beta 3$ (зона всего тромба). Разность между зонами тромба и ядра определяла зону оболочки тромба.

Результатом работы стало получение оценок пористости ядра и оболочки тромба с использованием молекул декстрана с разной массой (3, 10 и 70 кДа) и гидродинамическим радиусом (1.5, 2.7 и 6.4 нм соответственно). Измерения с использованием каждой из молекулы декстрана дали примерно одинаковую оценку пористости оболочки тромба в диапазоне 0.65–0.75. Для ядра тромба оценки разнились: более тяжелые молекулы декстрана (70 кДа) хуже проникали в ядро тромба и давали значение пористости ядра около 0.3; более легкие декстраны (3 и 10 кДа) давали значение пористости ядра 0.4–0.45.

Измерения с использованием флуоресцентно меченых молекул альбумина (гидродинамиче-

ский радиус 3.5 нм) дали оценку пористости для ядра тромба 0.4, а для оболочки тромба — 0.7.

В целом эти опыты дали важные оценки пористости оболочки и ядра тромба, а также оценки возможности проникновения биомолекул разных размеров внутрь этих двух существенно различных зон тромба.

Анализ кинетики переноса веществ внутри тромба с использованием биосенсора. В следующей работе тех же авторов [13] были проведены исследования кинетики транспорта веществ в двух зонах тромба — в ядре и оболочке. Для анализа кинетики использовался биосенсор, который представлял собой меченые модифицированным флуоресцеином молекулы альбумина: сенсор приобретал способность к флуоресценции только в ответ на облучение ультрафиолетовым светом с длиной волны 405 нм. Флуоресценцию сенсора детектировали с использованием конфокального флуоресцентного микроскопа. Свечение имело место только в зоне тромба из-за быстрого сноса активированного сенсора потоком. Внутри тромба падение интенсивности флуоресценции также объяснялось сносом сенсора потоком плазмы, текущей через тромб. Таким образом, измеряя динамику флуоресценции сенсора в ядре тромба и оболочке тромба можно сделать оценки «времени жизни» сенсора в этих двух существенно различных зонах.

Оказалось, что в ядре тромба «время полураспада» (характерное время, за которое интенсивность флуоресценции сенсора падает в два раза) составляло 2.6 с, тогда как в оболочке это время составляло 1.2 с. Авторы делают вывод, что, во-первых, транспорт растворимых веществ в тромбе значительно затруднен, и, во-вторых, ядро и оболочка тромба различаются по кинетике транспорта: внутри зоны ядра тромба растворимые молекулы задерживаются дольше, чем в зоне оболочки тромба.

Легко видеть, что «время полураспада», определяющее характерное время жизни молекулы сенсора в ядре/оболочке тромба, сильно зависит от геометрии и размеров этих зон тромба, а не только от их проницаемостей для потока. В случае если транспорт сенсора в тромбе определяется конвекцией, «время полураспада» будет определяться отношением l/v , где l — длина зоны тромба, v — скорость потока плазмы в ней. Если же транспорт сенсора в тромбе определяется диффузией, то «время полураспада» будет определяться отношением x^2/D , где x — характерный размер тромба, D — коэффициент диффузии сенсора.

Можно ли по полученным данным о кинетике падения сигнала флуоресцентных молекул в микрососудистом тромбе оценить его параметры как пористой среды? Для решения этой задачи авто-

ры статьи используют несколько теоретических подходов, в том числе модель, в которой тромб рассматривается как непрерывная пористая среда. Калибровка модели по экспериментальным данным привела авторов к следующим значениям пористости и проницаемости оболочки тромба: 0.4 и 10^{-4} мкм² соответственно [14]. Следует отметить, что полученное значение пористости 0.4 существенно отличается от величины, которую те же авторы получили на основе анализа экспериментальных данных ранее [11], а также от того значения пористости, которое они получили другим методом в этой же самой работе [13] (рис. 4с в работе [13], пористость оболочки тромба 0.8).

Здесь следует отметить, что характерные времена падения сигнала флуоресценции, которые авторы использовали при калибровке модели, получены усреднением экспериментальных данных по первым трем минутам тромбообразования. Анализ экспериментального видео из работы [13] свидетельствует о том, что характерное время падения сигнала во внешних слоях тромба зависит от времени. Так, в случае, когда с момента повреждения прошло около одной минуты (к этому моменту тромб обычно достигает максимального размера), характерное время падения сигнала оказывается почти в два раза меньше усредненного по трем минутам и составляет около 0.6 с. Проведенный нами анализ свидетельствует о том, что такое характерное время падения сигнала в модели переноса сенсора в однородном тромбе постоянной пористости можно получить при пористости 0.5 (и проницаемости 0.0144 мкм²), которая уже существенно ближе к экспериментальным значениям [11].

Следует отметить, что причина такой зависимости параметров транспорта в оболочке тромба от времени неясна и может быть связана как с изменением параметров оболочки, так и параметров ядра тромба, что требует дополнительного экспериментального и теоретического анализа.

Измерения объема тромба и массы «сухого вещества» в тромбе *in vitro*. В работе [31] проводились эксперименты по исследованию характеристик тромбов, растущих в проточных камерах. Эксперименты ставились с антикоагулированной цитратом, рекальцифицированной цельной кровью. Кровь прокачивалась либо над поверхностью с иммобилизованным фибриллярным коллагеном, либо над поверхностью с иммобилизованными фибриллярным коллагеном и тканевым фактором. Перед сбором изображений образцы были фиксированы при помощи раствора параформальдегида. Для анализа характеристик тромба собирали две серии z -стэков с шагом 0.1 мкм. Для получения z -стэков светопольных изображений использовали конденсор с низкой числовой апертурой 0.1 и зеленый светофильтр. Для по-

лучения z -стэков DIC-изображений использовали конденсор с числовой апертурой 0.9.

Математическая обработка полученных изображений позволяла получать информацию о массе сухого вещества в тромбе и объеме тромбов.

Для получения информации о массе сухого вещества тромба обрабатывали z -стэки светопольных изображений [32]. Информация о массе сухого вещества клеток и тромбов может быть извлечена из данных о фазовых сдвигах световых волн, проходящих через образец [33]. В свою очередь, обычная светопольная микроскопия позволяет получать данные о фазовых сдвигах благодаря применению уравнения транспорта интенсивности (TIE — transport of intensity equation) [34].

Для получения информации об объемах тромбов использовали DIC-микроскопию с преобразованием Гильберта (HT-DIC-микроскопия) [35]. Преобразование Гильберта — это математическое преобразование, которое позволяет отделить образец от фона на DIC-изображениях. При помощи этой методики определялись границы образца на каждом z -стэке DIC-изображений. На основе этих данных рассчитывались площадь сечения образца, а суммирование данных по всему z -стэку позволяло получить объем тромба.

Основными результатами стали оценки массы так называемого сухого вещества в *in vitro* тромбе, объема тромба и средней плотности сухого вещества в тромбе (отношение массы сухого вещества к объему тромба). Плотность сухого вещества в тромбах, выращенных на фибриллярном коллагене, составила 0.03 пг/мкм^3 . Плотность сухого вещества в тромбах, выращенных на фибриллярном коллагене при высокой концентрации тканевого фактора (1 нМ), составила 0.07 пг/мкм^3 . Возможной причиной сильного возрастания плотности сухого вещества в тромбах, растущих на тканевом факторе, авторы называют увеличение количества фибрина в тромбе.

Легко видеть, что объемная доля тромбоцитов в тромбе без фибрина равна $1 - \epsilon$, где ϵ — пористость тромба. Плотность сухого вещества в таком тромбе составит

$$(1 - \epsilon) \cdot \rho = (1 - \epsilon) \cdot M/V, \quad (5)$$

где ρ — плотность сухого вещества в тромбоците, M — масса сухого вещества в тромбоците, V — объем тромбоцита. Подставляя в эту формулу массу сухого вещества в тромбоците ($1.9 \pm 0.14 \text{ пг}$ [36]) и средний объем тромбоцита человека (10 фл [25]), легко оценить, что пористость тромбов, выращенных на фибриллярном коллагене, составляла 0.84 ± 0.07 , что грубо соотносится с результатами, полученными *in vivo* [11].

Анализ характеристик пористых тромбов на основании данных сканирующей электронной микроскопии тромбов. В работе [15] проводились экспе-

рименты по исследованию характеристик тромбов, растущих в проточных камерах. Эксперименты ставили с антикоагулированной цитратом, цельной человеческой и мышьиной кровью при скоростях сдвига $100\text{--}1000 \text{ с}^{-1}$. Образцы тромбов фиксировали и подвергали сканирующей электронной микроскопии. Полученные в результате изображения бинаризовали и обрабатывали при помощи программного пакета Matlab. Математическая обработка позволяла получить оценки пористости тромбов и распределение зазоров между тромбоцитами (gap size distribution). Эти данные использовали для моделирования упаковки тромбоцитов в тромбе, после чего проводили расчет гидродинамики в тромбе и сосудах.

Основными результатами работы стали оценки пористости тромбов, теоретический расчет скоростей плазмы внутри тромбов и теоретический анализ распределения концентрации тромбина в тромбе. По результатам обработки электронно-микроскопических изображений пористость тромбов оказалась равной примерно 0.1 для тромбов, выращенных как на мышьиной, так и на человеческой крови. Для скорости плазмы внутри тромба было получено значение порядка 1 мкм/с , для скорости плазмы в просвете сосуда расчет дал 3 мм/с . При анализе концентрации тромбина внутри тромба на основании оценки числа Пекле был сделан вывод о доминирующей роли диффузии в транспорте тромбина внутри тромба.

Значение пористости тромба, полученное в данной статье, заметно отличается от значений, полученных в экспериментах на мышах *in vivo* [11]. Причина таких расхождений может быть как в артефактах фиксации тромбоцитов для электронной микроскопии, так и в особенностях математической обработки изображений. Следует также отметить, что в зависимости от условия проведения эксперимента тромбы, формируемые *in vitro*, могут существенно отличаться от наблюдаемых *in vivo*: в случае сильной активации тромбоцитов возможно существенное изменение их формы и уплотнение тромба за счет контракции. Анализ изображений тромбов, полученных в данной работе, свидетельствует об отсутствии оболочки у описанных авторами *in vitro* тромбов: тромбоциты во внешней части тромба явно имеют высокую степень активации, так как наблюдается множество псевдоподий и практически отсутствуют тромбоциты дискоидной формы, которые преимущественно наблюдаются в оболочке тромбов *in vivo*.

Измерения проницаемости и пористости тромбов на основании *in vitro* опытов в проточной камере и капиллярной трубке. В работе [37] проводились эксперименты по оценке проницаемости и пори-

стости тромбов, растущих в проточной камере или в капиллярной трубке в условиях стеноза. В экспериментах использовали цельную свиную кровь с добавлением гепарина; поверхность камер была покрыта фибриллярным коллагеном I типа. Кровь прокачивали через камеры в двух режимах — в условиях постоянного перепада давления и постоянного потока. Выраставшие тромбы перекрывали зону стеноза; когда достигалась окклюзия, проницаемость тромбов рассчитывалась на основе закона Дарси по формуле (3).

Результатами работы стали оценки значений проницаемости окклюзивных тромбов в проточных камерах и капиллярных трубках. В условиях постоянного перепада давления авторы получили значения проницаемости в проточной камере $0.5 \pm 0.46 \text{ мкм}^2$, а в капиллярной трубке $(9.4 \pm \pm 5.9) \cdot 10^{-2} \text{ мкм}^2$.

Следует отметить, что, исходя из модели Козени–Кармана, полученные данные соответствуют достаточно высоким значениям пористости тромбов (табл. 1).

Расчет пористости и проницаемости пористых сред на основе анализа изображений. Исходя из доступности микроскопических фотографий сечений тромбов, представляет интерес применение методов обработки изображений для анализа характеристик тромбов. Один из возможных методов такого анализа описан в работе [38]. Авторы вводят индикаторную функцию $f(x)$, такую что $f(x) = 1$, если точка x лежит внутри частицы пористой среды (например, внутри тромбоцита), и $f(x) = 0$ в обратном случае. При обработке изображения роль точек играют пиксели. Можно показать, что среднее значение функции $\langle f(x) \rangle = \varepsilon$, где ε — пористость среды (например, пористость тромба) [38]. Далее авторы вводят двухточечную корреляционную функцию

$$f_2(x, \vec{r}) = f(x) \cdot f(x + \vec{r}), \quad (6)$$

где $\vec{r}$ — произвольный вектор. Для изотропной среды среднее значение этой функции по координате x

$$S(\vec{r}) = \langle f_2(x, \vec{r}) \rangle \quad (7)$$

зависит только от модуля расстояния $r = |\vec{r}|$. Таким образом, получается функция $S(r)$, которая дает основную информацию о свойствах пористой среды. Можно показать, что $S(0) = \varepsilon$, $S(\infty) = \varepsilon^2$, где ε — пористость среды. Далее $S'(0) = -s/4$, где s — удельная поверхность пористой среды (площадь поверхности среды на единицу объема). Для оценки проницаемости на основе данных об удельной площади поверхности и пористости среды можно воспользоваться одной из формул Козени–Кармана

$$k = \varepsilon^2 / (2Fs^2), \quad (8)$$

где k — проницаемость пористой среды, s — удельная площадь поверхности, F — фактор формации (formation factor). Для оценки фактора формации можно воспользоваться формулой

$$F = \varepsilon^{-m}, \quad (9)$$

где m — константа, зависящая от формы частиц среды (для сферических частиц $m = 1.5$).

Для получения точных результатов требуется оптимальный выбор увеличения микроскопа. Сравнивая показания описанного метода с экспериментом, авторы показали, что для адекватной оценки пористости требуются изображения, содержащие 10–100 частиц пористой среды. Для адекватной оценки проницаемости требуются изображения с высоким увеличением, содержащие всего 1–3 частицы пористой среды.

Учитывая большое количество изображений срезов тромбов высокого разрешения, полученных в экспериментах *in vivo* при помощи электронной микроскопии, авторам представляется актуальным анализ таких снимков при помощи описанного выше подхода.

Измерение проницаемости тромбов с различным содержанием фибрина. Коронарные тромбы, извлекаемые у пациентов после инфаркта, имеют высокое (около 50%) содержание фибрина [41]. В работе [42] были проведены измерения проницаемости как фибриновых гелей с объемной долей фибриновых волокон в диапазоне 0.02–0.54, так и агрегатов тромбоцитов с высоким содержанием фибрина. Фибриновые гели получали путем добавления 10 нМ тромбина к растворам фибриногена в диапазоне концентраций 3–156 мг/мл. Агрегаты тромбоцитов с фибрином получали путем добавления 10 нМ тромбина к плазме крови с содержанием тромбоцитов в диапазоне $7 \cdot 10^5$ – $5 \cdot 10^7$ клеток/мкл. Проницаемость гелей и агрегатов измеряли на основе измерения потока через них на основе закона Дарси (уравнение (3)).

Для теоретической оценки проницаемости фибриновых гелей использовали уравнение Дэвиса [43]

$$\frac{k}{a_f^2} = \left[16 \cdot \phi^{1.5} \cdot (1 + 56 \cdot \phi^3) \right]^{-1}, \quad (10)$$

где k — проницаемость геля, a_f — радиус фибринового волокна, ϕ — объемная доля волокон в геле.

Результаты измерений показали, что проницаемость фибриновых гелей изменяется на $\ln \phi$ порядка при изменении объемной доли фибрина с 0.02 до 0.54: от $120 \cdot 10^{-3}$ до $0.15 \cdot 10^{-3} \text{ мкм}^2$ соответственно. Результаты измерений были в хорошем согласии с теоретическим соотношением (10).

Для теоретической оценки проницаемости тромбов с фибрином использовался подход Этье-

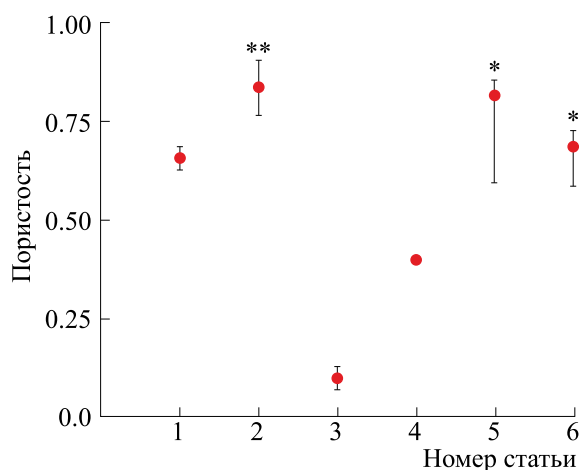


Рис. 3. Литературные данные по пористости тромбов. Номер источника на оси абсцисс соответствует номеру источника в табл. 3. Данные представлены как среднее $\pm$ стандартная ошибка среднего, за исключением точки № 4 (в соответствующей ей статье отсутствуют данные об ошибке); * — значения пористости пересчитаны на основе приведенных в статье данных о проницаемости тромбов по формуле (1), ** — значения пористости пересчитаны на основе приведенных в статье данных о плотности сухого вещества в тромбе по формуле (5).

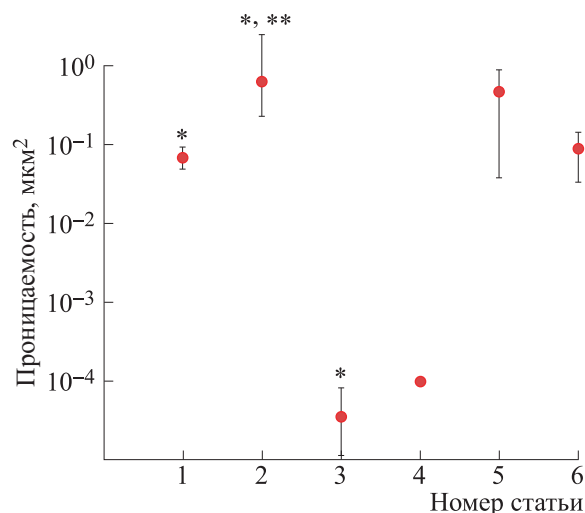


Рис. 4. Литературные данные по проницаемости тромбов. Номер источника на оси абсцисс соответствует номеру источника в табл. 4. Данные представлены как среднее $\pm$ стандартная ошибка среднего, за исключением точки № 4 (в соответствующей ей статье отсутствуют данные об ошибке); * — значения проницаемости пересчитаны на основе приведенных в статье данных о пористости тромбов по формуле (1), ** — значения проницаемости пересчитаны на основе приведенных в статье данных о плотности сухого вещества в тромбе по формуле (5).

ра [44]. В нем для расчета потока через среду с волокнами вместо уравнения Дарси используется уравнение Бринкмана следующего вида:

$$\mu \cdot \nabla^2 v - \mu \cdot \frac{v}{k_f} - \nabla P = 0, \quad (11)$$

где μ — вязкость жидкости, v — скорость жидкости, k_f — проницаемость фибринового геля, P — локальное давление.

Результаты измерений показали, что тромбы с фибрином с объемной долей тромбоцитов в диапазоне 0.01–0.61 и объемной долей волокон фибрина 0.03 имеют проницаемость $1.1 \cdot 10^{-2}$ – $1.5 \cdot 10^{-5}$ мкм². Результаты измерений были в хорошем соответствии с теоретическим расчетом на основе уравнения (11).

Результаты данной работы позволяют предположить, что как наличие фибрина, так и высокая плотность упаковки тромбоцитов в ядре тромба приводят к тому, что проницаемость данной области тромба на несколько порядков меньше, чем в его оболочке, что делает явления конвекционного транспорта пренебрежимо малыми по сравнению с диффузионным транспортом ($Pe < 1$).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на наличие немалого пула экспериментальных данных, по-прежнему затруднитель-

но сделать однозначный вывод о вкладе конвекционного переноса во внешних слоях тромба на пространственно-временную динамику ключевых активаторов тромбоцитов. Для наглядного представления литературных данных мы постарались графически представить данные, касающиеся измеренных и оцененных значений пористости и проницаемости внешней части тромба (рис. 3 и 4, табл. 3 и 4). Легко увидеть, что наблюдаются значительный разброс данных по пористостям тромбов и еще более впечатляющий разброс данных по их проницаемостям (большую часть из которых мы пересчитали на основе измерений пористости по формуле (1)). Тем не менее большинство данных указывает на то, что значения пористости в оболочке тромба принимает значение более 0.5, а проницаемости — более 0.01 мкм². В случае артериальных скоростей сдвига такие параметры соответствуют достаточно высоким значениям скорости плазмы во внешних слоях тромба, оказывающим существенное влияние на распределение крупных молекул с относительно низким коэффициентом диффузии, таких как тромбин (рис. 2). Таким образом, на наш взгляд, имеющиеся данные, скорее, свидетельствуют о существенном влиянии потока на перенос тромбина в оболочке гетерогенного тромба; однако данный вывод, безусловно, является спекулятивным.

Таблица 3. Значения пористости оболочки тромба на основе анализа и обработки литературных данных

№	Пористость тромба	Вид	Примечания	Источник
1	0.66	<i>Homo sapiens</i>	<i>In vivo</i> , оболочка тромба	[11]
2	0.84**	<i>Homo sapiens</i>	<i>In vitro</i> , цитратная кровь	[31]
3	0.1	<i>Mus musculus</i> / <i>Homo sapiens</i>	<i>In vitro</i> , цитратная кровь	[15]
4	0.4	<i>Mus musculus</i>	<i>In vivo</i> , оболочка тромба	[13, 14]
5	0.82*	<i>Sus domesticus</i>	<i>In vitro</i> , проточная камера, цельная кровь с гепарином	[37]
6	0.69*	<i>Sus domesticus</i>	<i>In vitro</i> , капиллярная трубка, цельная кровь с гепарином	[37]

Примечание. * — Значения пористости пересчитаны на основе приведенных в статье данных о проницаемости тромбов по формуле (1), ** — значения пористости пересчитаны на основе приведенных в статье данных о плотности сухого вещества в тромбе по формуле (5).

Таблица 4. Значения проницаемости оболочки тромба на основе анализа и обработки литературных данных

№	Проницаемость тромба, мкм ₂	Вид	Примечания	Источник
1	0.0716*	<i>Homo sapiens</i>	<i>In vivo</i> , оболочка тромба	[11]
2	0.667*,**	<i>Homo sapiens</i>	<i>In vitro</i> , цитратная кровь	[31]
3	$3.558 \cdot 10^{-5}$ *	<i>Mus musculus</i> / <i>Homo sapiens</i>	<i>In vitro</i> , цитратная кровь	[15]
4	0.0001	<i>Mus musculus</i>	<i>In vivo</i> , оболочка тромба	[13, 14]
5	0.5	<i>Sus domesticus</i>	<i>In vitro</i> , проточная камера, цельная кровь с гепарином,	[37]
6	0.094	<i>Sus domesticus</i>	<i>In vitro</i> , капиллярная трубка, цельная кровь с гепарином	[37]

Примечание. * — Значения проницаемости пересчитаны на основе приведенных в статье данных о проницаемости тромбов по формуле (1), ** — значения проницаемости пересчитаны на основе приведенных в статье данных о плотности сухого вещества в тромбе по формуле (5).

ФИНАНСИРОВАНИЕ РАБОТЫ

Работа выполнена при поддержке гранта РФФ 22-24-01028.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ СТАНДАРТОВ

Настоящая работа не содержит описания собственных исследований с использованием людей и животных в качестве объектов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Jackson S. P. The growing complexity of platelet aggregation. *Blood*, **109** (12), 5087–5095 (2007).
2. Пантелеев М. А. и Свешникова А. Н. Тромбоциты и гемостаз. *Онкогематология*, **9** (2), 65–73 (2014).

3. Westrick R. J., Winn M. E., and Eitzman D. T. Murine models of vascular thrombosis. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*, **27** (10), 2079–2093 (2007).
4. Sachs U. J. and Nieswandt B. *In vivo* thrombus formation in murine models. *Circ. Res.*, **100** (7), 979–991 (2007).
5. Furie B. and Furie B. C. Thrombus formation *in vivo*. *J. Clin. Invest.*, **115** (12), 3355–3362 (2005).
6. Grande Gutierrez N., Mukherjee D., and Bark D., Jr. Decoding thrombosis through code: a review of computational models. *J. Thromb Haemost.*, **22** (1), 35–47 (2024). DOI: 10.1016/j.jtha.2023.08.021
7. Nechipurenko D. Y., Shibeko A. M., Sveshnikova A. N., and Panteleev M. A. In Silico Hemostasis Modeling and Prediction. *Hamostaseologie*, **40** (4), 524–535 (2020).
8. Panteleev M. A., Andreeva A. A., and Lobanov A. I. Differential Drug Target Selection in Blood Coagulation: What can we get from Computational Systems Biology Models? *Curr. Pharm. Des.*, **26** (18), 2109–2115 (2020).

9. Shibeko A. M. and Pantelev M. A. Untangling the complexity of blood coagulation network: use of computational modelling in pharmacology and diagnostics. *Brief Bioinform.*, **17** (3), 429–439 (2016).
10. Anand M., Pantelev M., and Ataulakhanov F. Computational models of hemostasis: Degrees of complexity. *Appl. Eng. Sci.*, **10**, 100103 (2022).
11. Stalker T. J., Traxler E. A., Wu J., Wannemacher K. M., Cermignano S. L., Voronov R., Diamond S. L., and Brass L. F. Hierarchical organization in the hemostatic response and its relationship to the platelet-signaling network. *Blood*, **121** (10), 1875–1885 (2013). DOI: 10.1182/blood-2012-09-457739
12. Welsh J. D., Poventud-Fuentes I., Sampietro S., Diamond S. L., Stalker T. J., and Brass L. F. Hierarchical organization of the hemostatic response to penetrating injuries in the mouse macrovasculature. *J. Thromb. Haemost.*, **15** (3), 526–537 (2017).
13. Welsh J. D., Stalker T. J., Voronov R., Muthard R. W., Tomaiuolo M., Diamond S. L., and Brass L. F. A systems approach to hemostasis: 1. The interdependence of thrombus architecture and agonist movements in the gaps between platelets. *Blood*, **124** (11), 1808–1815 (2014).
14. Tomaiuolo M., Stalker T. J., Welsh J. D., Diamond S. L., Sinno T., and Brass L. F. A systems approach to hemostasis: 2. Computational analysis of molecular transport in the thrombus microenvironment. *Blood*, **124** (11), 1816–1823 (2014).
15. Mirramezani M., Herbig B. A., Stalker T. J., Netter L., Cooper M., Weisel J. W., Diamond S. L., Sinno T., Brass L. F., Shadden S. C., and Tomaiuolo M. Platelet packing density is an independent regulator of the hemostatic response to injury. *J. Thromb. Haemost.*, **16** (5), 973–983 (2018). DOI: 10.1111/jth.13986
16. Xu S., Xu Z., Kim O. V., Litvinov R. I., Weisel J. W., and Alber M. Model predictions of deformation, embolization and permeability of partially obstructive blood clots under variable shear flow. *J. Roy. Soc. Interface*, **14** (136), 20170441 (2017).
17. Kaneva V. N., Dunster J. L., Volpert V., Ataulakhanov F., Pantelev M. A., and Nechipurenko D. Y. Modeling thrombus shell: linking adhesion receptor properties and macroscopic dynamics. *Biophys. J.*, **120** (2), 334–351 (2021).
18. Masalceva A. A., Kaneva V. N., Pantelev M. A., Ataulakhanov F., Volpert V., Afanasyev I., and Nechipurenko D. Y. Analysis of microvascular thrombus mechanobiology with a novel particle-based model. *J. Biomechanics*, **130**, 110801 (2022).
19. Tartakovsky D. M. and Dentz M. Diffusion in porous media: phenomena and mechanisms. *Transport in Porous Media*, **130**, 105–127 (2019).
20. Belyaev A. V., Pantelev M. A., and Ataulakhanov F. I. Threshold of microvascular occlusion: injury size defines the thrombosis scenario. *Biophys. J.*, **109** (2), 450–456 (2015).
21. Carman P. C. Fluid flow through a granular bed. *Trans. Inst. Chem. Eng. Lond.*, **15**, 150–156 (1937).
22. Urumović K. and Urumović Sr. K. The referential grain size and effective porosity in the Kozeny–Carman model. *Hydrol. Earth System Sci.*, **20** (5), 1669–1680 (2016).
23. Erdim E., Akgiray Ö., and Demir İ. A revisit of pressure drop-flow rate correlations for packed beds of spheres. *Powder Technol.*, **283**, 488–504 (2015).
24. Wadell H. Volume, shape, and roundness of quartz particles. *J. Geol.*, **43** (3), 250–280 (1935).
25. Giles C. The platelet count and mean platelet volume. *Br. J. Haematol.*, **48** (1), 31–37 (1981).
26. Donev A., Cisse I., Sachs D., Variano E. A., Stillinger F. H., Connelly R., Torquato S., and Chaikin P. M. Improving the density of jammed disordered packings using ellipsoids. *Science*, **303** (5660), 990–993 (2004). DOI: 10.1126/science.1093010
27. Darcy H. *Les fontaines publiques de la ville de Dijon: exposition et application des principes à suivre et des formules à employer dans les questions de distribution d'eau*, Ed. by V. Dalmont (Paris, 1856), vol. 1.
28. Brinkman H. C. A calculation of the viscous force exerted by a flowing fluid on a dense swarm of particles. *Flow, Turbulence and Combustion*, **1** (1), 27–34 (1949).
29. Thorn K. Spinning-disk confocal microscopy of yeast. *Methods Enzymol.*, **470**, 581–602 (2010).
30. Takizawa H., Nishimura S., Takayama N., Oda A., Nishikii H., Morita Y., Kakinuma S., Yamazaki S., Okamura S., Tamura N., Goto Sh., Sawaguchi A., Manabe I., Takatsu K., Nakauchi H., Takaki S., and Eto K. Lnk regulates integrin α IIb β 3 outside-in signaling in mouse platelets, leading to stabilization of thrombus development *in vivo*. *J. Clin. Invest.*, **120** (1), 179–190 (2010). DOI: 10.1172/JCI39503
31. Baker-Groberg S. M., Phillips K. G., and McCarty O. J. Quantification of volume, mass, and density of thrombus formation using brightfield and differential interference contrast microscopy. *J. Biomed. Optics*, **18** (1), 016014 (2013).
32. Phillips K. G., Velasco C. R., Li J., Kolatkar A., Luttgen M., Bethel K., B. Duggan, P. Kuhn, and McCarty O. J. T. Optical quantification of cellular mass, volume, and density of circulating tumor cells identified in an ovarian cancer patient. *Front. Oncol.*, **2**, 72 (2012). DOI: 10.3389/fonc.2012.00072
33. Barer R. Interference microscopy and mass determination. *Nature*, **169**, 366–367 (1952).
34. Paganin D. and Nugent K. A. Noninterferometric phase imaging with partially coherent light. *Phys. Rev. Lett.*, **80**, 2586–2589 (1998).
35. Baker S. M., Phillips K. G., and McCarty O. J. Development of a label-free imaging technique for the quantification of thrombus formation. *Cell. Mol. Bioeng.*, **5**, 488–492 (2012).
36. Hartmann S., Krafft A., Huch R., and Breymann C. Effect of altitude on thrombopoietin and the platelet count in healthy volunteers. *Thromb. Haemost.*, **93** (1), 115–117 (2005).
37. Du J., Kim D., Alhawaal G., Ku D. N., and Fogelson A. L. Clot permeability, agonist transport,

- and platelet binding kinetics in arterial thrombosis. *Biophys. J.*, **119** (10), 2102–2115 (2020).
38. Blair S. C., Berge P. A., and Berryman J. G. Using two-point correlation functions to characterize microgeometry and estimate permeabilities of sandstones and porous glass. *J. Geophys. Res.: Solid Earth*, **101** (B9), 20359–20375 (1996).
 39. Ahmed M. U., Kaneva V., Loyau S., Nechipurenko D., Receveur N., Le Bris M., Janus-Bell E., Didelot M., Rauch A., Susen S., Chakfé N., Lanza F., Gardiner E. E., Andrews R. K., Panteleev M., Gachet Ch., Jandrot-Perrus M., and Mangin P. H. Pharmacological blockade of glycoprotein VI promotes thrombus disaggregation in the absence of thrombin. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, **40** (9), 2127–2142 (2020). DOI: 10.1161/ATVBAHA.120.314301
 40. Nader E., Skinner S., Romana M., Fort R., Lemonne N., Guillot N., Gauthier A., Antoine-Jonville S., Renoux C., Hardy-Dessources M.-D., Stauffer E., Joly Ph., Bertrand Y., and Connes P. Blood rheology: key parameters, impact on blood flow, role in sickle cell disease and effects of exercise. *Front. Physiol.*, **10**, 1329 (2019). DOI: 10.3389/fphys.2019.01329
 41. Silvain J., Collet J. P., Nagaswami C., Beygui F., Edmondson K. E., Bellemain-Appaix A., Cayla G., Pena A., Brugier D., Barthelemy O., Montalescot G., and Weisel J. W. Composition of coronary thrombus in acute myocardial infarction. *J. Am. Coll. Cardiol.*, **57** (12), 1359–1367 (2011).
 42. Wufsus A. R., Macera N. E., and Neeves K. B. The hydraulic permeability of blood clots as a function of fibrin and platelet density. *Biophys. J.*, **104** (8), 1812–1823 (2013).
 43. Davies C. N. The separation of airborne dust and particles. *Inst. Mech. Eng. (Lond.)*, **B1**, 185–213 (1952).
 44. Ethier C. R. Flow through mixed fibrous porous materials. *J. AIChE*, **37**, 1227–1236 (1991).

Physical Parameters of Arterial Thrombus as a Porous Medium

E.S. Bershadsky*, ** and D.Yu. Nechipurenko*, ***, ****

*Center for Theoretical Problems of Physico-Chemical Pharmacology, Russian Academy of Sciences, ul. Srednyaya Kalitnikovskaya 30, Moscow, 109029 Russia

**N.M. Emanuel Institute of Biochemical Physics, Russian Academy of Sciences, ul. Kosygina 4, Moscow, 119334 Russia

***Faculty of Physics, M.V. Lomonosov Moscow State University, Leninskie Gory 1/2, Moscow, 119991 Russia

****Dmitry Rogachev National Medical Research Centre of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, ul. Samory Mashela 1, Moscow, 117997 Russia

The formation of a hemostatic thrombus is a key response of the hemostasis system to a wide range of possible vessel injuries. The basic mechanism of thrombus formation at high shear rate is platelet adhesion and aggregation. It is known that arterial thrombi are spatially heterogeneous. Such heterogeneity is thought to be due to the heterogeneous distribution of the platelet activators inside the thrombus. Spatiotemporal dynamics of molecules, which are involved in thrombus formation, depends on rates at which the substrates are transported. To explore the dynamics of arterial thrombus formation, continuum models that represent the thrombus as a porous media are currently widely used. Still, choosing parameters for these models is complicated due to a high level of uncertainty in the published experimental data. This review is focused on the analyses of the literature data on physical parameters of the arterial thrombus as a porous medium. Special attention is paid to the parameters of the thrombus shell, which is generally characterized by the higher values of porosity and permeability.

Keywords: platelets, arterial thrombosis, permeability, porosity, blood plasma flow, transport phenomena