

МАТЕМАТИЧЕСКОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ ГИДРОДИНАМИЧЕСКОЙ АКТИВАЦИИ ТРОМБОЦИТОВ В ИНТЕНСИВНЫХ ТЕЧЕНИЯХ КРОВИ

Д. М. Пушин

НМИЦ гематологии, Москва, Россия

Email: pushin.d@blood.ru

Москва, 3 ноября, 2023



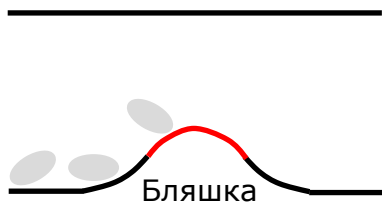
1. Артериальный тромбоз типа является причиной примерно **25** процентов смертей по всему миру (*Jackson Nat. Med. 2011(17):1423-56*)
2. Тромбы в артериях образуются в условиях повышенного напряжения сдвига, причем тромбоциты играют **ключевую** роль в их образовании (*Chen & Ju et al. Stroke Vasc. Neurol. 2020(5):185-97*)
3. Существует **биомеханический** путь активации артериального тромбообразования, о чем свидетельствует ограниченная эффективность клинически доступных антитромботических препаратов и результаты многочисленных *in vitro* экспериментов (*Rana et al. Front. Cardio. Med. 2019(6):1-21*)
4. Ключевую роль в биомеханическом пути активации играет взаимодействие макромолекул фактора фон Виллебранда (VWF), способных **разворачиваться** в условиях повышенных сдвиговых напряжений, с тромбоцитами (*Casa & Ku Ann. Rev. BioMed. Eng. 2017(19):415-33*);

Современные методы медицинской визуализации и вычислительной гидродинамики позволяют картировать распределение напряжения сдвига в крупных сосудах, где реализуются нестационарные сдвиговые условия. Установление связи между конформационной динамикой макромолекул VWF и активацией тромбоцитов в условиях нестационарных сдвиговых напряжений должно позволить оценивать риски активации тромбообразования

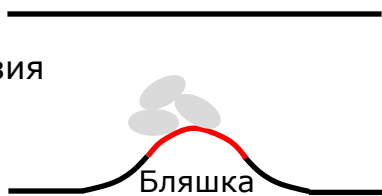
Активация дистального тромбообразования

Атеротромбоз: локальное тромбообразование

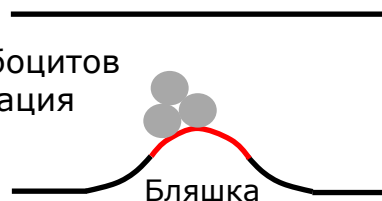
1) Разрыв бляшки



2) Первичная адгезия
и агрегация

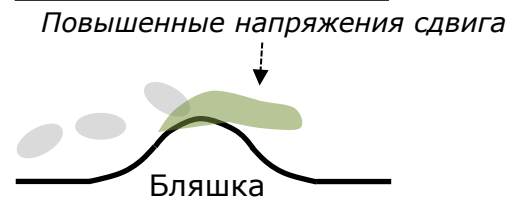


3) Активация тромбоцитов
и стабильная агрегация

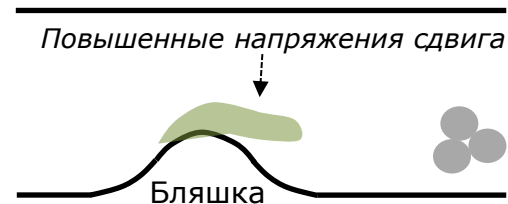


Дистальное тромбообразование

1) Воздействие
повышенных
напряжений
сдвига



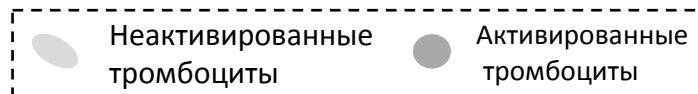
2) Образование
микроагрегатов



3) Тромбирование
микроциркуляции



легенда



Гидродинамическая активация тромбоцитов увеличивает риск развития тромбоэмболических осложнений даже в **отсутствии** повреждений эндотелиального слоя

Состояние области

Стационарные сдвиговые напряжения

1. Существование порога $\tau_{\#}$ (≈ 100 дин/см²)

Kroll et al. //Blood. 1996:88(5);1525-41; Lee et al. //Biomicrofluid. 2016:10;1-10

$$\tau > \tau_{\#}$$

2. Уровень активации тем выше, чем выше размер мультимеров VWF

Moake et al. //J. Clin. Invest. 1986:95(5);2556-74; Shankaran et al. //Blood. 2003:101(7);2637-45; Dayananda et al. //Blood. 2010:116(19);3990-98

3. Теория: индекс активации PARI, условия разворачивания VWF

$$PARI \sim \frac{\tau}{\tau_c} (n - n_a)^{-\frac{2}{3}} > 1$$

$$\tau_{th,wall} \sim N^{-\frac{1}{3}}$$

$$\tau_{th,free\ flow} \sim N^{\frac{1}{3}}$$

Zlobina & Guria // Sci. Rep. 2016:6;1-6; Alexander-Katz & Netz // Macromol. 2008:41(9);3363-74

Нестационарные сдвиговые напряжения

1. Условие активации

$$CSS \equiv \int_{t_{in}}^{t_{out}} \tau(t) dt > CSS_0 \quad CSS_0 > 10 \text{ дин} \cdot \text{с/см}^2$$

Bluestein et al. // Ann. Biomed. Eng. 1997:25(2);344-56; Hansen et al. // Ann. Biomed. Eng. 1997:25(2);344-56

2. Ингибирование связывания с VWF **подавляет** сдвиговую активацию тромбоцитов

Rahman et al. // Lab on Chip. 2021:21(1);174-83

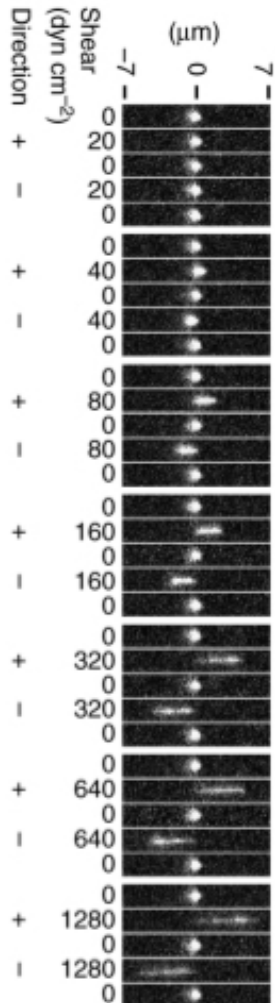
3. Теория: континуальные модели, крупнозернистые модели

Liu et al. // Blood Adv. 2022:6(8);2453-65; Wu et al. //Int J Eng Scien. 2020:147;1-17

Не учитывается степень мультимерности в континуальных моделях, крупнозернистые модели не применимы для расчетов в крупных сосудах.

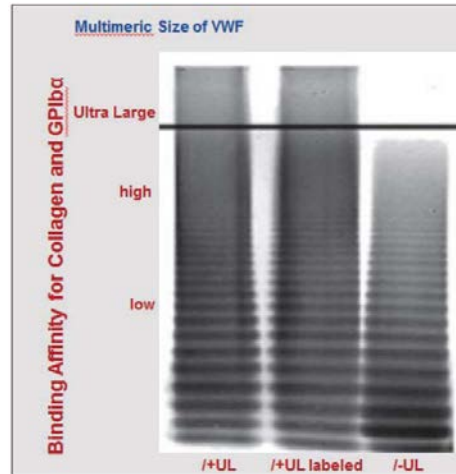
Фактор фон Виллебранда

А) Globule-stretch Transition ($\tau \sim 100 \text{дин/см}^2$)

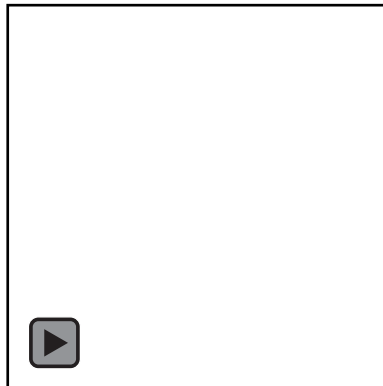


Fu et al. // Nat. Commun. 2017;8; 324.

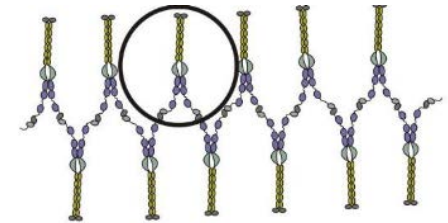
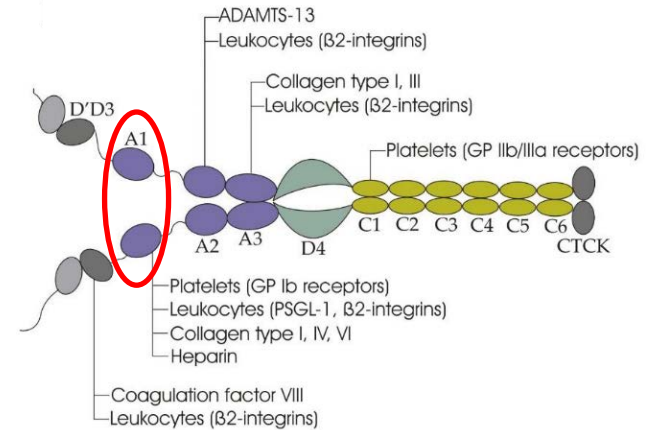
Б) Гетеродисперсное распределение



Reininger // Hamostaseologie. 2015; 35(3); 225-33.



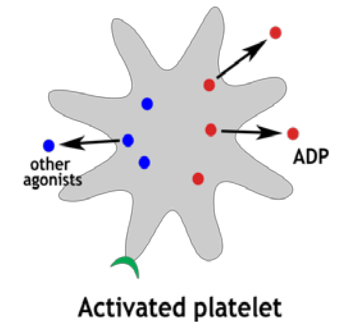
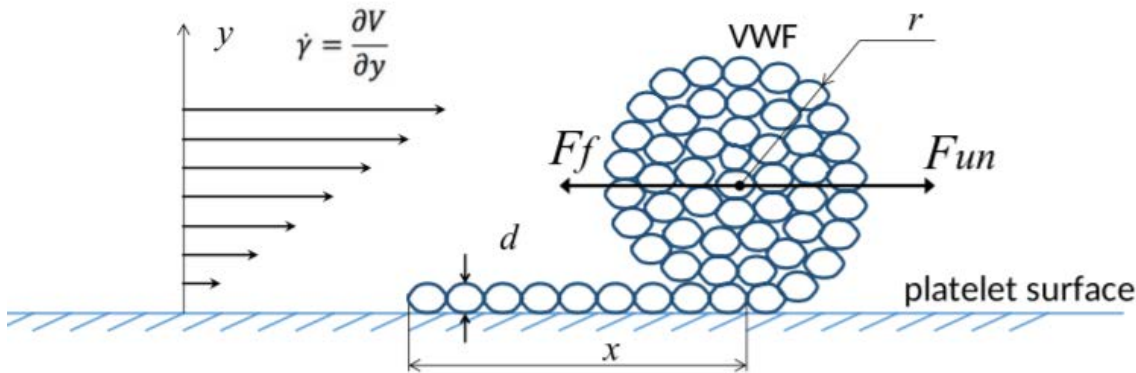
С) Схематичное представление субъединицы



Okhota et al. // Int J Mol Sci. 2020; 21; 7804.

Wang et al. // Biophys J. 2019; 116(11); 2092-102.

Капельная модель Квазистатика



$$\frac{dE}{dx} = \sigma[\pi dx + 4\pi r^2(x)]$$

$$\rightarrow F_f = \sigma\pi d \left(1 - \frac{d}{2r}\right)$$

$$F_{un} = k\pi r^2 \tau$$

$$L \frac{\pi d^2}{4} = x \frac{\pi d^2}{4} + \frac{4}{3} \pi r^3$$

Капельная модель Динамика

1)

$$(J_r \omega)'_t = (F_{un} - F_f)r$$

2a)

$$F_{un} = k\pi r^2 \tau; \quad F_f = \sigma \pi d \left(1 - \frac{d}{2r}\right);$$

2б)

$$J_r = \frac{7}{5} (m_0 n_r) r^2 = \frac{112 m_0}{15 d^3} r^5$$

2в)

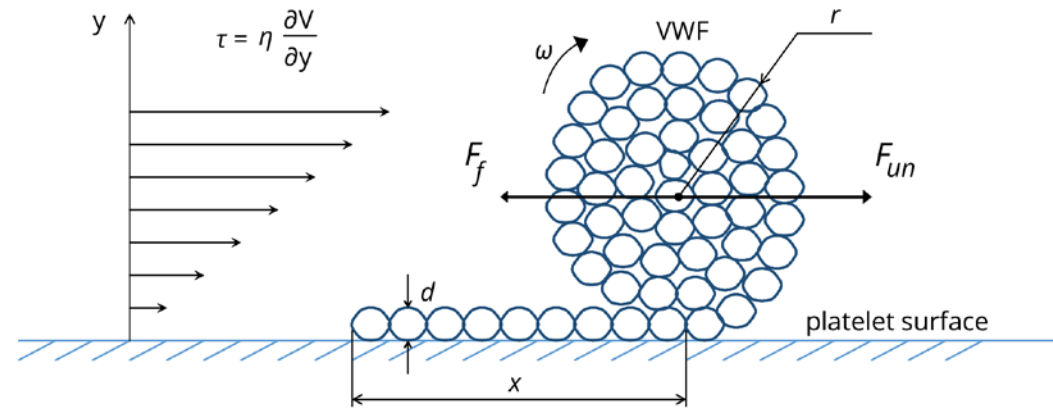
$$\omega = \frac{1}{r} x'_t = -\frac{16}{d^2} r r'_t$$

2г)

$$n = n_x + n_r \quad \text{или} \quad \frac{L}{d} = \frac{x}{d} + \frac{16 r^3}{3 d^3}$$

4)

$$q''_{\tilde{t}\tilde{t}} = -\tilde{\tau} q^{3/7} + q^{1/7} - 1$$



$$3) \quad \frac{4m_0}{15\sigma\pi} \left[\left(\frac{2r}{d} \right)^7 \right]''_{tt} = -\frac{k\tau d}{4\sigma} \left(\frac{2r}{d} \right)^3 + \left(\frac{2r}{d} \right) - 1$$

где

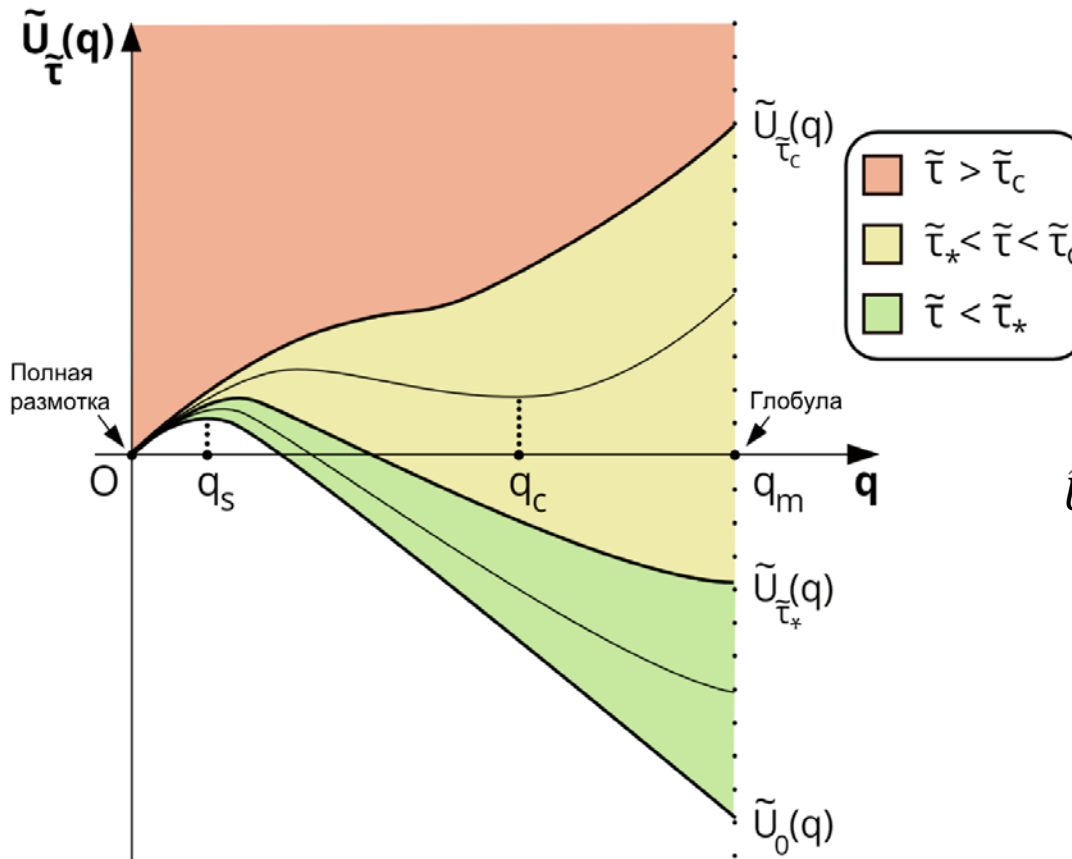
$$q = (2r/d)^7$$

$$q_m = (3n/2)^{7/3}$$

$$\tilde{t} = t \sqrt{15\sigma\pi/4m_0}$$

$$\tilde{\tau} = k\tau d/4\sigma$$

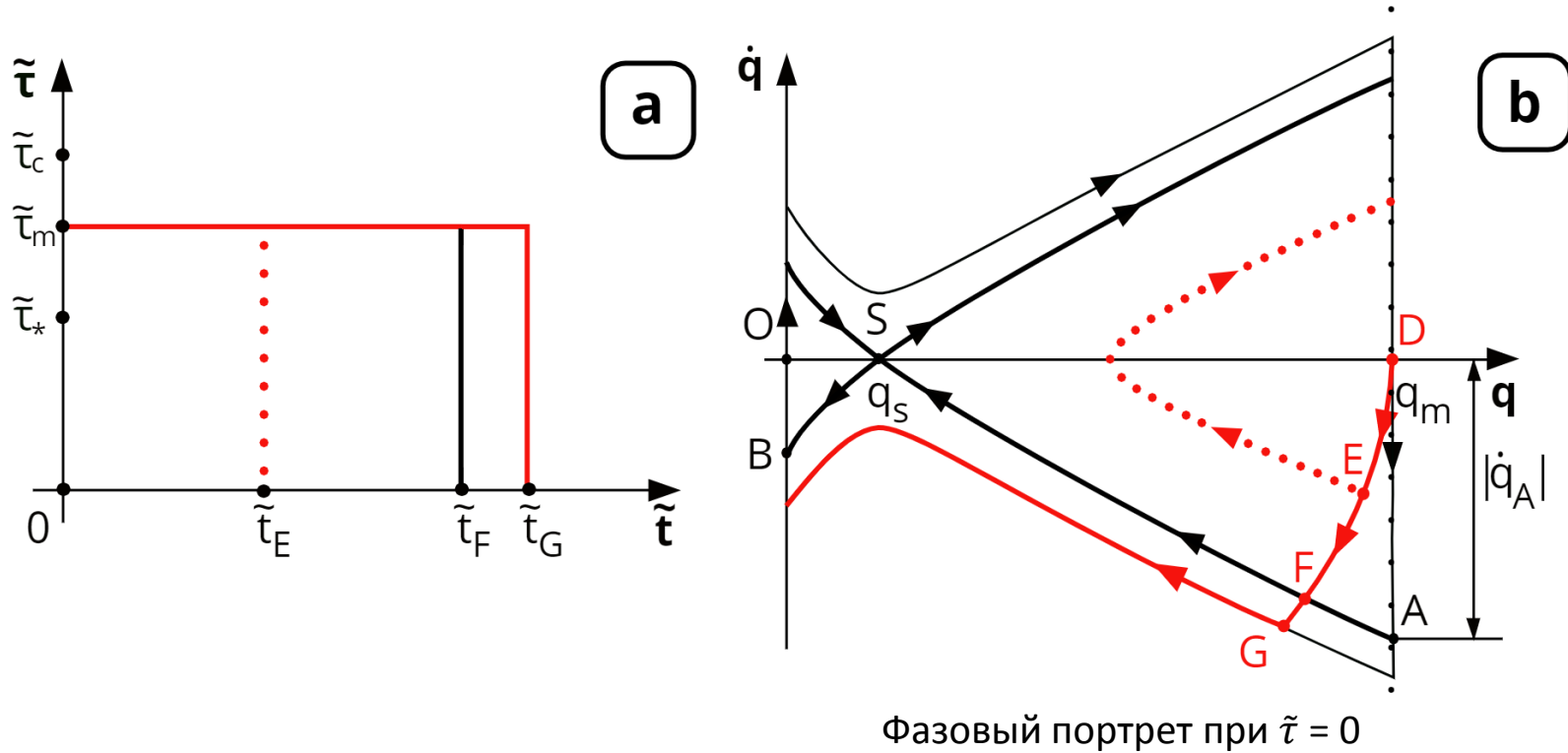
Анализ потенциала



$$\tilde{U}_{\tilde{\tau}}(q) = \frac{7}{10} \tilde{\tau} q^{10/7} - \frac{7}{8} q^{8/7} + q$$

$$\tilde{U}_{\tilde{\tau}_{\#}}(q_s) = \tilde{U}_{\tilde{\tau}_{\#}}(q_m)$$

Динамика Прямоугольный импульс



Условие полной размотки

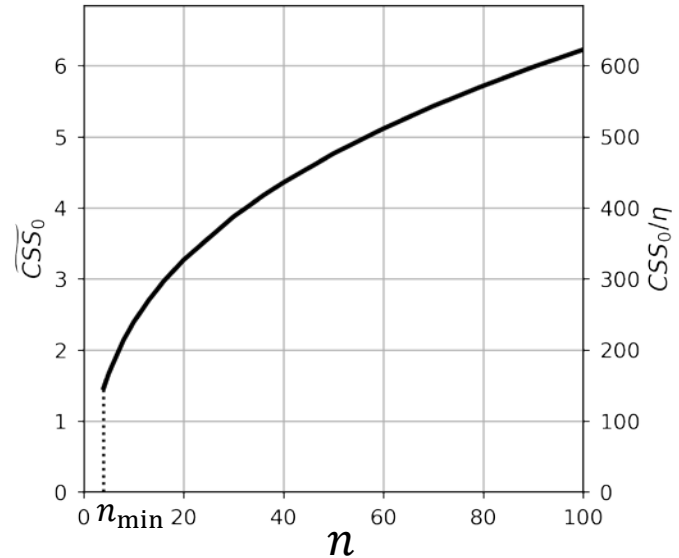
$$\dot{q}_{out} \equiv \int_{\tilde{\tau}_{in}}^{\tilde{\tau}_{out}} \ddot{q} d\tilde{\tau} > |\dot{q}_A|$$

Условия полной размотки

1) $\dot{q}_{out} > |\dot{q}_A|$

2a) $\tilde{U}_0(q_m) + \frac{\dot{q}_A^2}{2} = \tilde{U}_0(q_s)$

2б) $|\dot{q}_A| = \sqrt{2(\tilde{U}_0(q_s) - \tilde{U}_0(q_m))}$



3a) $\dot{q}_{out} \equiv \int_{\tilde{t}_{in}}^{\tilde{t}_{out}} \ddot{q} d\tilde{t} = \int_{\tilde{t}_{in}}^{\tilde{t}_{out}} (-\tilde{\tau}q^{3/7} + q^{1/7} - 1) d\tilde{t}$ 3б) $|\dot{q}_{out}| = \int_{\tilde{t}_{in}}^{\tilde{t}_{out}} q^{3/7}\tilde{\tau}d\tilde{t} - \int_{\tilde{t}_{in}}^{\tilde{t}_{out}} (q^{1/7} - 1)d\tilde{t}$

3в) $|\dot{q}_A| < \int_{\tilde{t}_{in}}^{\tilde{t}_{out}} q^{3/7}\tilde{\tau}d\tilde{t} < q_m^{3/7} \int_{\tilde{t}_{in}}^{\tilde{t}_{out}} \tilde{\tau}d\tilde{t}$

4) $CSS \equiv \int_{\tilde{t}_{in}}^{\tilde{t}_{out}} \tilde{\tau}d\tilde{t} > q_m^{-3/7} \sqrt{2(\tilde{U}_0(q_s) - \tilde{U}_0(q_m))} \equiv CSS_0$ $CSS_0 \sim \left(\frac{3}{2}n\right)^{1/3}$

Условия полной размотки

1)

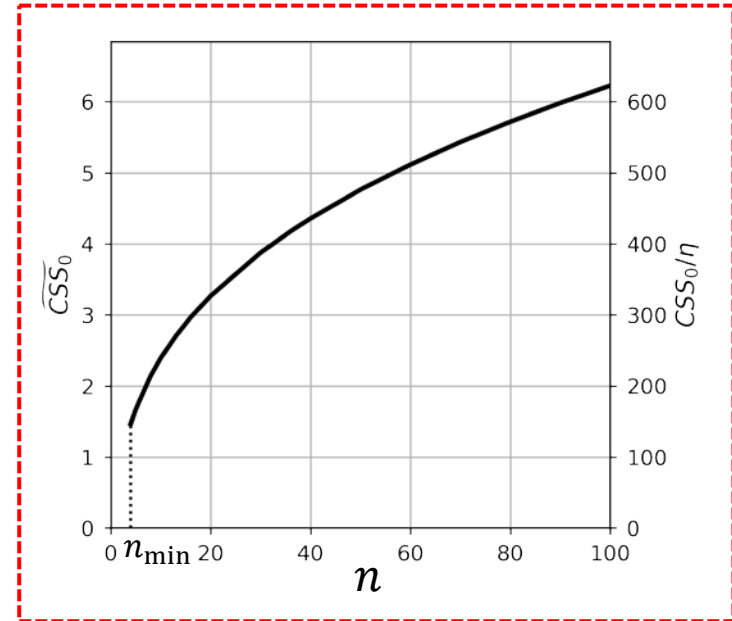
$$\dot{q}_{out} > |\dot{q}_A|$$

2a)

$$\tilde{U}_0(q_m) + \frac{\dot{q}_A^2}{2} = \tilde{U}_0(q_s)$$

2б)

$$|\dot{q}_A| = \sqrt{2(\tilde{U}_0(q_s) - \tilde{U}_0(q_m))}$$



3a)

$$\dot{q}_{out} \equiv \int_{\tilde{t}_{in}}^{\tilde{t}_{out}} \ddot{q} d\tilde{t} = \int_{\tilde{t}_{in}}^{\tilde{t}_{out}} (-\tilde{\tau}q^{3/7} + q^{1/7} - 1) d\tilde{t}$$

$$3б) |\dot{q}_{out}| = \int_{\tilde{t}_{in}}^{\tilde{t}_{out}} q^{3/7} \tilde{\tau} d\tilde{t} - \int_{\tilde{t}_{in}}^{\tilde{t}_{out}} (q^{1/7} - 1) d\tilde{t}$$

3в)

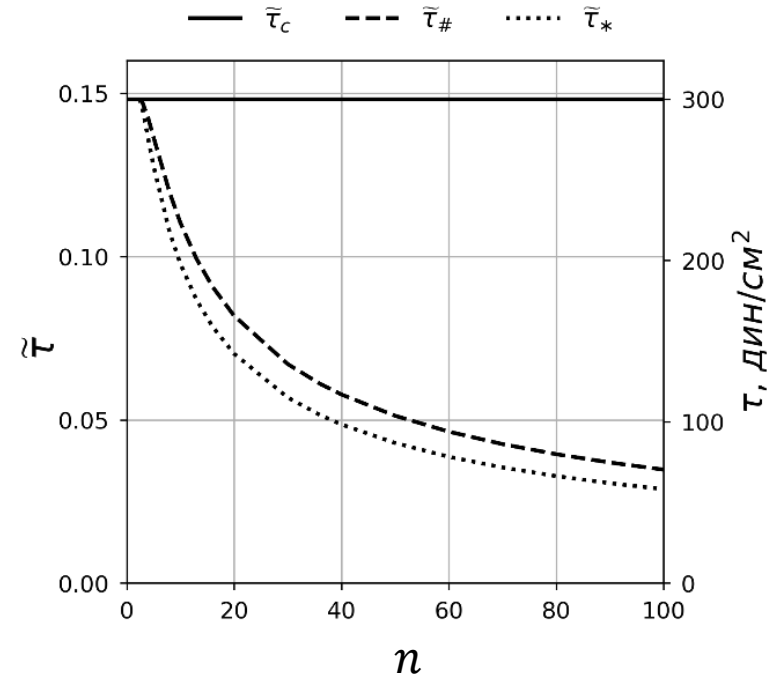
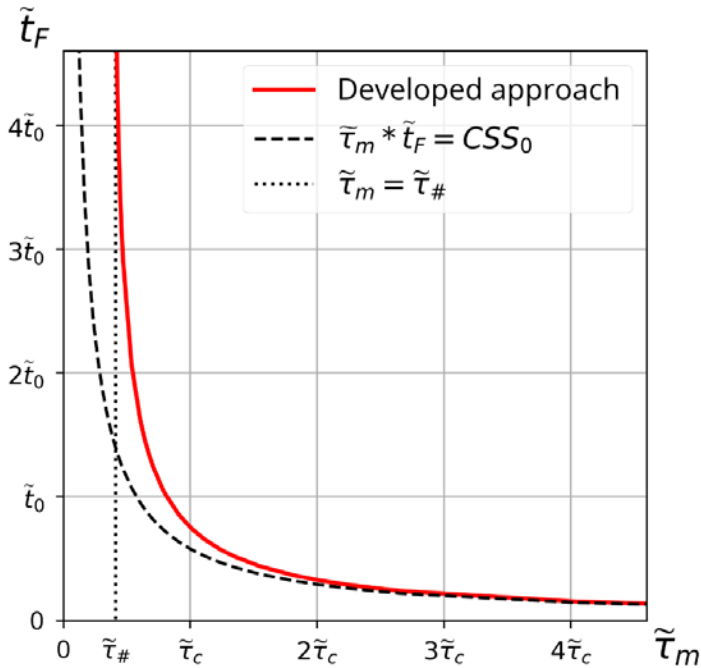
$$|\dot{q}_A| < \int_{\tilde{t}_{in}}^{\tilde{t}_{out}} q^{3/7} \tilde{\tau} d\tilde{t} < q_m^{3/7} \int_{\tilde{t}_{in}}^{\tilde{t}_{out}} \tilde{\tau} d\tilde{t}$$

4)

$$CSS \equiv \int_{\tilde{t}_{in}}^{\tilde{t}_{out}} \tilde{\tau} d\tilde{t} > q_m^{-\frac{3}{7}} \sqrt{2(\tilde{U}_0(q_s) - \tilde{U}_0(q_m))} \equiv CSS_0$$

$$CSS_0 \sim \left(\frac{3}{2}n\right)^{1/3}$$

Условия полной размотки



$$q''_{\tilde{t}\tilde{t}} = -\tilde{\tau}q^{3/7} + q^{1/7} - 1$$

$$\tilde{\tau} = \begin{cases} \tilde{\tau}_m, & \tilde{t} \leq T \\ 0, & \tilde{t} > T \end{cases}$$

$$\tilde{\tau}_\# \sim n^{-2/3}, n \gg 1$$

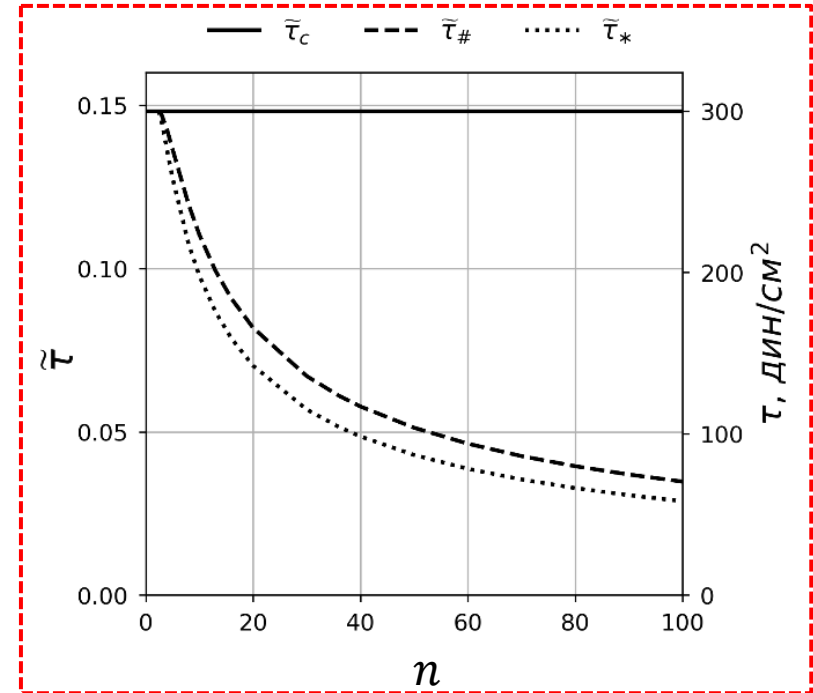
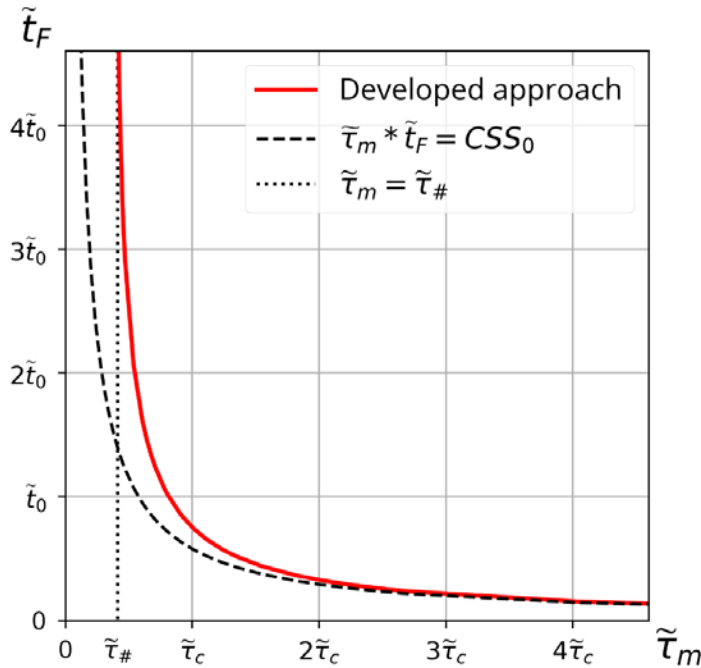
$$\tilde{U}_{\tilde{\tau}_\#}(q_s) = \tilde{U}_{\tilde{\tau}_\#}(q_m)$$

4)

$$\tilde{\tau} > \tilde{\tau}_\# \sim n^{-2/3}$$

Условия полной размотки

Только при патофизиол. сдвигах



$$q''_{\tilde{t}\tilde{t}} = -\tilde{\tau}q^{3/7} + q^{1/7} - 1$$

$$\tilde{\tau} = \begin{cases} \tilde{\tau}_m, & \tilde{t} \leq T \\ 0, & \tilde{t} > T \end{cases}$$

$$\tilde{\tau}_\# \sim n^{-2/3}, n \gg 1$$

$$\tilde{U}_{\tilde{\tau}_\#}(q_s) = \tilde{U}_{\tilde{\tau}_\#}(q_m)$$

4)

$$\tilde{\tau} > \tilde{\tau}_\# \sim n^{-2/3}$$

Математическая модель активации тромбоцитов



Расчет поля скоростей $\vec{V}(x, y, z, t)$:

$$\frac{\partial \vec{V}}{\partial t} + (\vec{V}, \nabla) \vec{V} = -\frac{1}{\rho} \nabla p + \nu \nabla^2 \vec{V} \quad (1)$$

$$(\nabla, \vec{V}) = 0 \quad (2)$$

∇ – оператор набла, ρ – плотность, ν – кинематическая вязкость
viscosity.

Граничные условия

Вход: нестационарная зависимость объемного потока от времени

Выход: фиксированное статическое давление, стенка – отсутствие проскальзывания

Математическая модель активации тромбоцитов



Расчет поля $CSS(x, y, z, t)$:

$$\frac{\partial CSS}{\partial t} + (\vec{V}, \nabla) CSS = \tau \theta(\tau - \tau_{\#}) \quad (3)$$

$$\tau = \mu \dot{\gamma} = \mu \sqrt{2trD^2} \quad (4)$$

$$\tau_{\#} \sim n^{-\frac{2}{3}}, n \gg 1 \quad (5)$$

μ – динамическая вязкость; $D(\vec{V})$ – тензор скоростей деформации;
 τ – напряжение сдвига; n – мультимерность VWF; $\theta(\tau)$ – функция Хевисайда

Граничные условия

Выход: фикс. значение (0); Выход: свободное гран условие; стенка – условие непроницаемости

Математическая модель активации тромбоцитов



Оценка числа праймированных тромбоцитов $P_a(x, y, z, t)$:

$$\frac{\partial P}{\partial t} + (\vec{V}, \nabla)P = -kP \theta(CSS - CSS_0) \quad (6)$$

$$P_a = P_0 - P \quad (7)$$

$$CSS_0 \sim n^{\frac{1}{3}}, n \gg 1 \quad (8)$$

P – концентрация неактивированных тромбоцитов; P_0 – начальная концентрация; CSS_0 – пороговая величина

Boundary conditions

Вход: фикс. значение (P_0); Выход: свободное гран. условие; стенка – условие непроницаемости

Математическая модель активации тромбоцитов



Оценка уровня активации (PAL):

$$PAL = \frac{1}{\Delta t} \left(\int_{t_0}^{t_0 + \Delta t} \frac{J_a}{J} dt \right) \cdot 100\% \quad (9)$$

$$J_a = \oint_{\Gamma_{out}} P_a \vec{V} \cdot \vec{dS} \quad J = \oint_{\Gamma_{out}} P_0 \vec{V} \cdot \vec{dS} \quad (10)$$

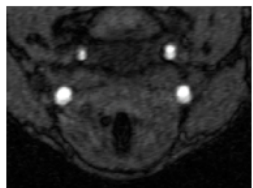
$\Delta t = m\Delta t_0$, Δt_0 – длительность сердечного цикла, m – число циклов

Интерпретация

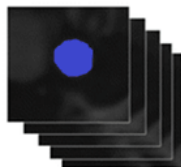
$PAL = \langle P_a \rangle / P_0 \cdot 100\%$, $\langle P_a \rangle$ – процент праймированных тромбоцитов в их потоке на выходе из геометрии в среднем за цикл

Анализ гидродинамической активации в крупных сосудах человека

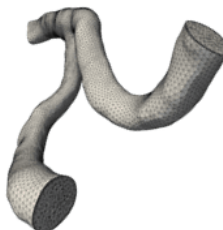
1. Данные лучевой диагностики (МРТ, КТ)



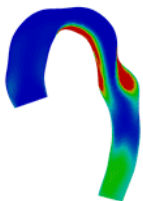
2. Сегментация срезов



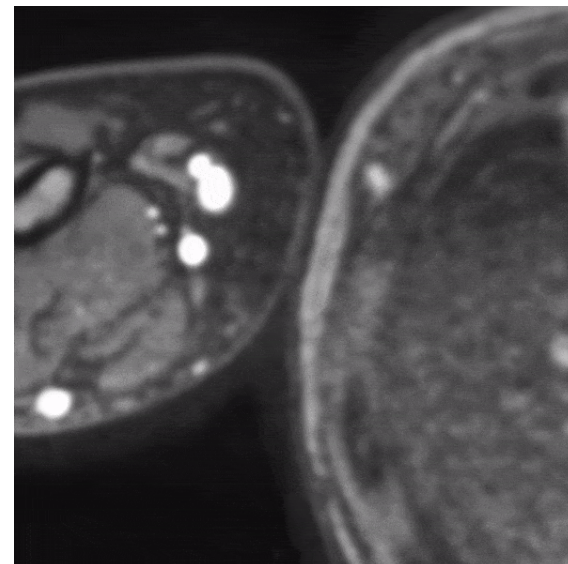
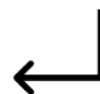
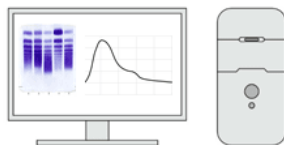
3. Триангуляция и построение расчетной сетки



5. Подготовка ролика



4. Проведение расчета

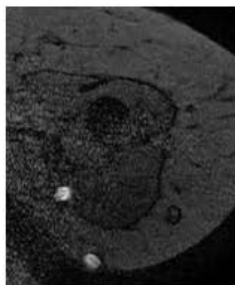


Основные шаги

Пример реконструкции

Крупные сосуды конкретного пациента

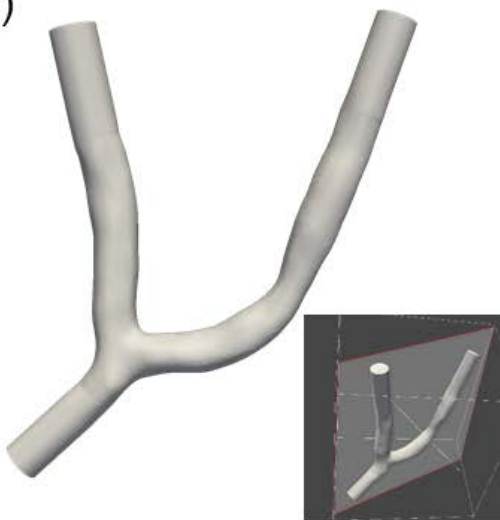
A)



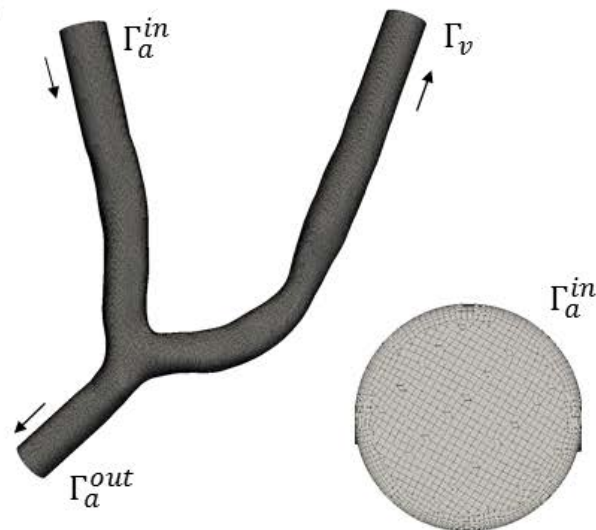
Б)



В)

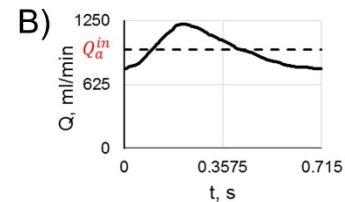
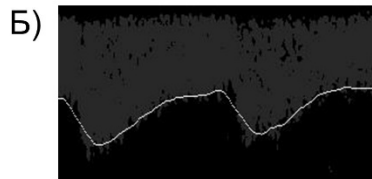
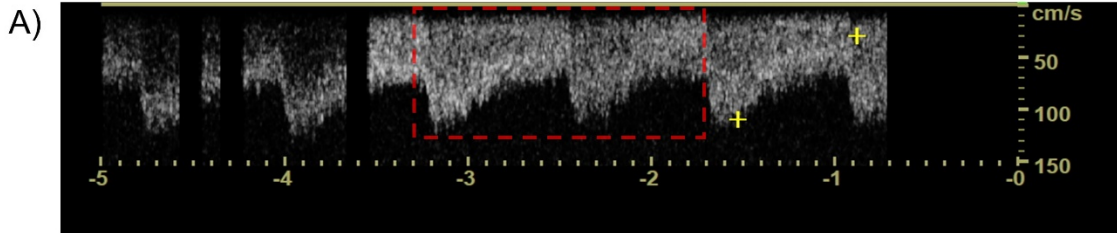


Г)

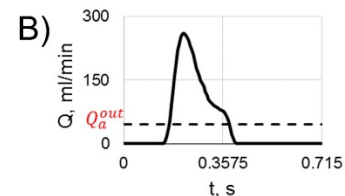
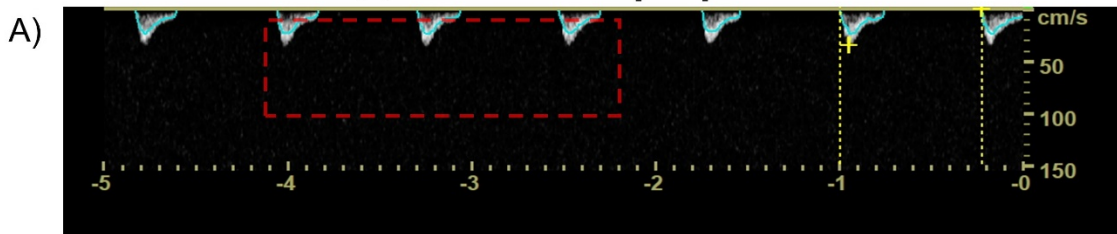


Методология: поиск порогового объемного кровотока

Проксимальная артерия



Дистальная артерия



Профиль потока

Мультимерность

N менялась от 4 to 100.

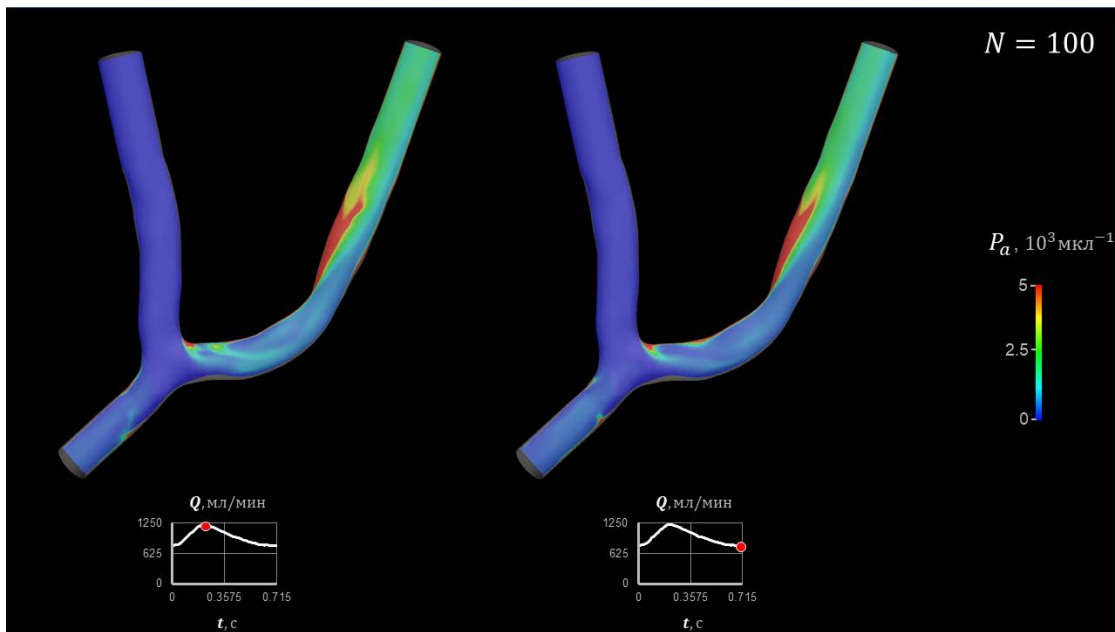
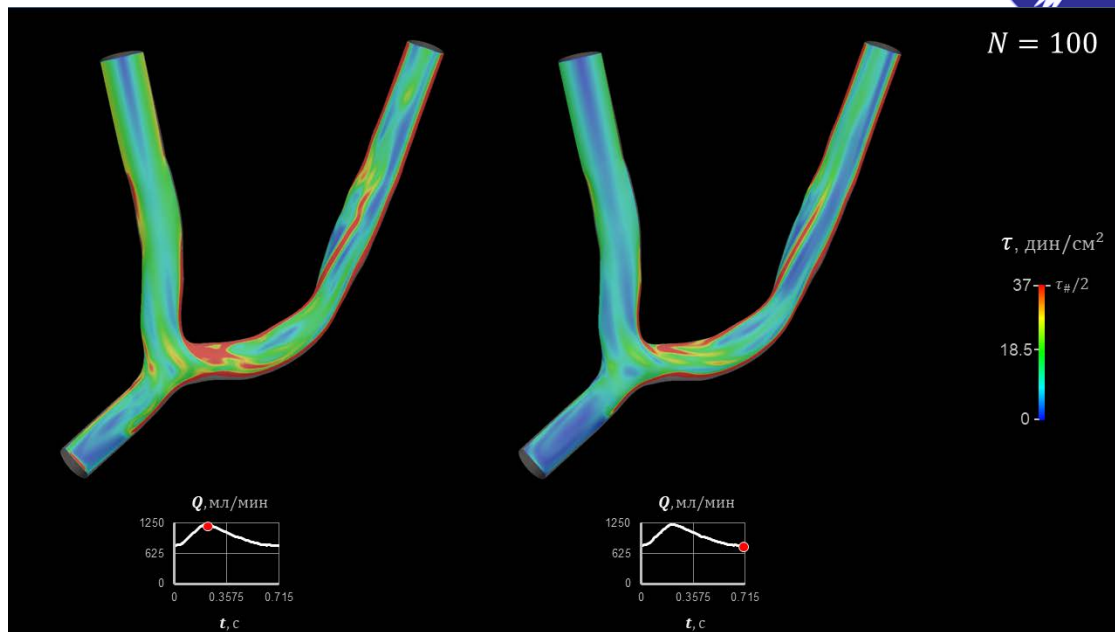
N < 10: мелкие мультимеры (менее активные)

N > 40: ультракрупные мультимеры (наиболее активные)

Stockschlaeder et al. // Blood Coagul Fibrinolysis. 2014;25(3);206-16.

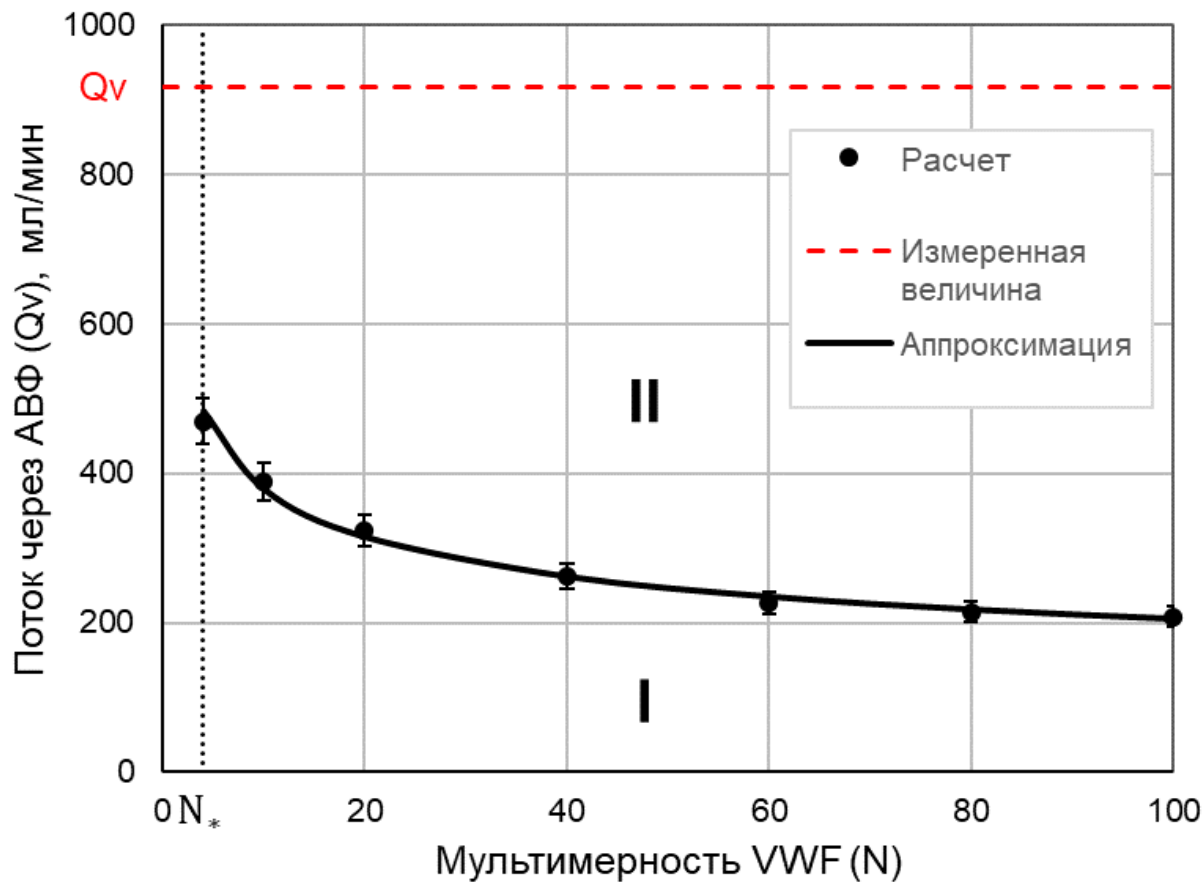
eta ~ 3 cP

Результаты расчета при измеренной величине объемного потока



Подход позволяет оценивать
тромбогенность гемодинамического
режима в терминах уровня
активации тромбоцитов

Параметрическая диаграмма активации



$$Q_v \sim n^{-\alpha}$$

Благодарности



Российский
научный
фонд

Работа была поддержана
Российским научным фондом
(грант №19-11-00260).

Работа была выполнена с использованием оборудования центра коллективного пользования «Комплекс моделирования и обработки данных исследовательских установок мега-класса» НИЦ «Курчатовский институт» (субсидия Минобрнауки, идентификатор работ RFMEFI62117X0016), <http://ckp.nrcki.ru/>.



Коллектив



Tatiana Y. Salikhova



Denis M. Pushin

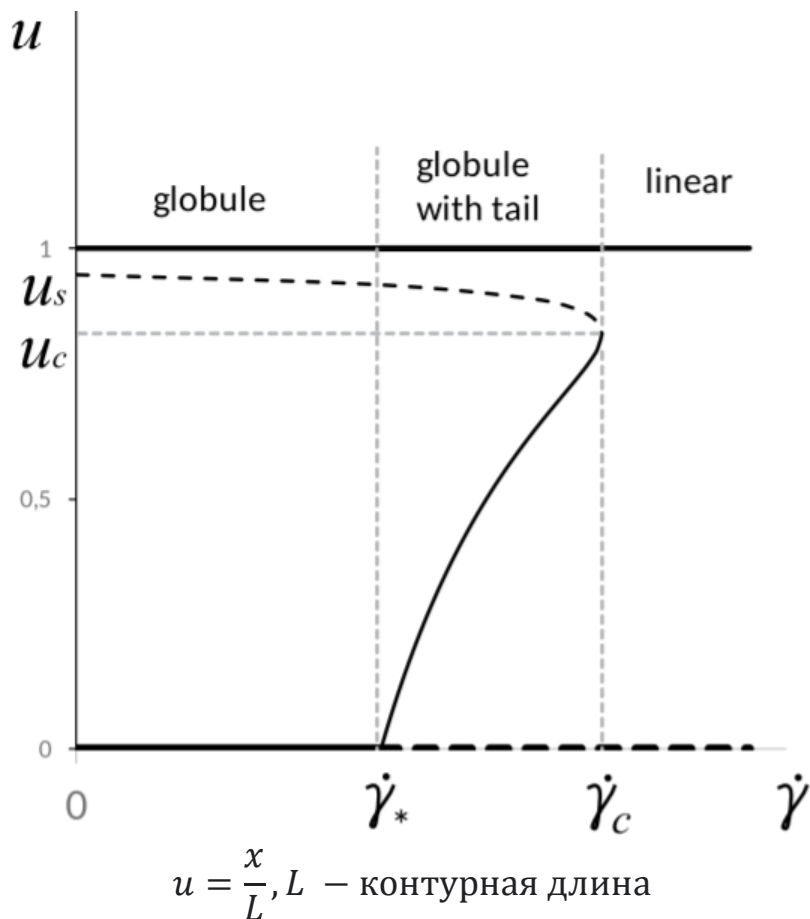


Georgy Th. Guria

Спасибо за внимание!



Бифуркационная диаграмма



$$\dot{\gamma}_c \sim 10000 \text{ s}^{-1}$$

$$\dot{\gamma}_* \sim n^{-2/3}, n \gg 1$$

Степенные закономерности в “капельных” моделях

A) Globule-stretched transition: $\dot{\gamma}_1 \sim n^{-2/3}, n \gg 1$;
простой сдвиговой поток

Buguin & Brochard-Wyart // Macromolecules. 1996:29(14);4937-4943

Б) Критические параметры в
“капельной” модели VWF:

$$\tau_* \sim n^{-2/3}, n \gg 1; \quad \tau_{\#} \sim n^{-2/3}, n \gg 1; \quad CSS_0 \sim n^{1/3}, n \gg 1$$

$$R = dn^{1/3} \quad n - \text{мультимерность VWF} \quad Q_{cr} \sim n^{-\alpha}$$

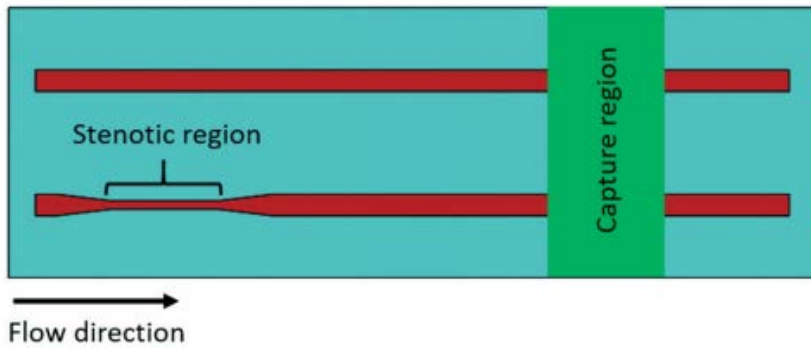
Влияние профиля течения в аорте существенно на расстоянии **2-3** диаметров от входного сечения

Madhavan S., Kemmerling E. M. C. The effect of inlet and outlet boundary conditions in image-based CFD modeling of aortic flow //Biomedical engineering online. – 2018. – Vol. 17. – no. 1. – Pp. 1-20.

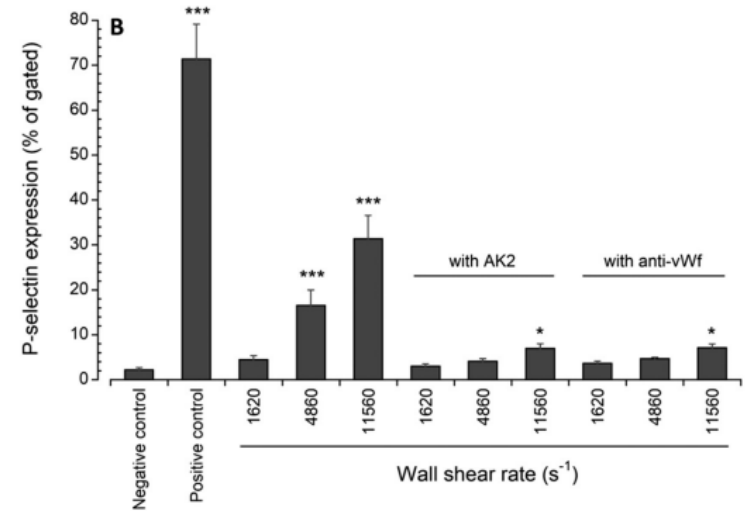
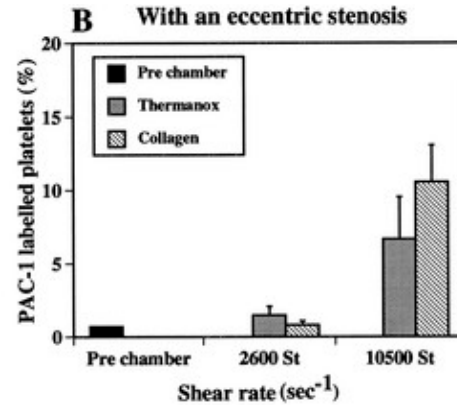
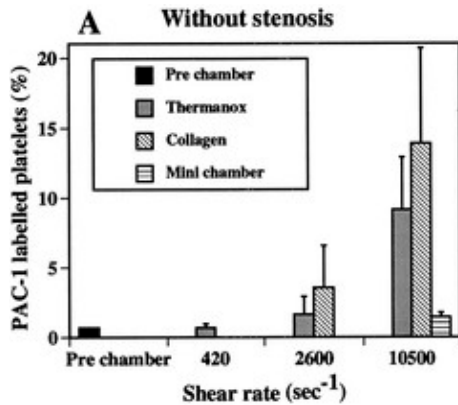
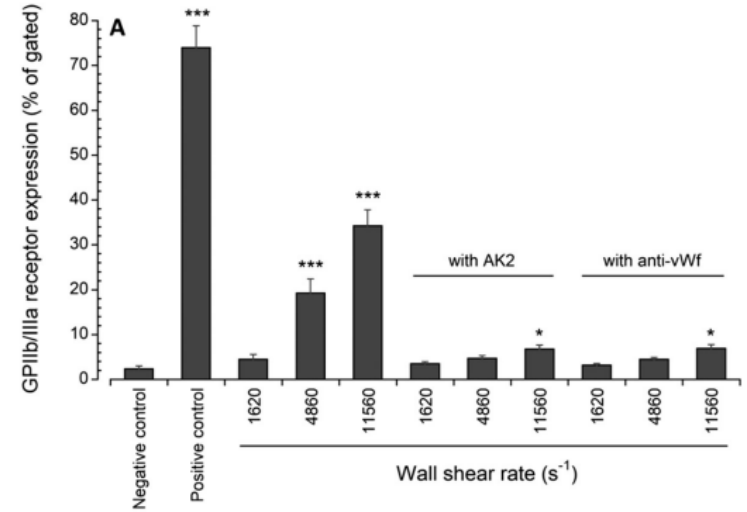
Вид профиля течения в исследованиях гемодинамики сонных артерий оказывает **меньшее** влияние, чем вариации геометрии или вид временной зависимости. Использование профиля Пуазейля приводит к значениям WSS, схожим со случаем patient-specific профиля

Campbell I.C. et al. Effect of inlet velocity profiles on patient-specific computational fluid dynamics simulations of the carotid bifurcation //J Biomech Eng. – 2012. – Vol. 135. – no. 5. – Pp. 0510011–0510018.

Активация тромбоцитов (цельная кровь): нестационарные сдвиговые напряжения



Rahman et al. // Lab Chip. 2021;21(1); 174-83



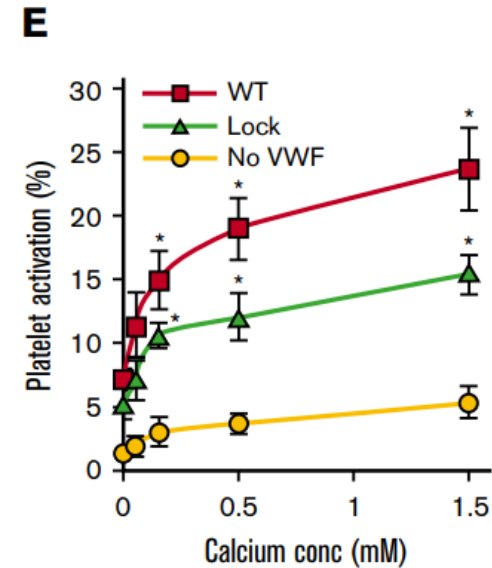
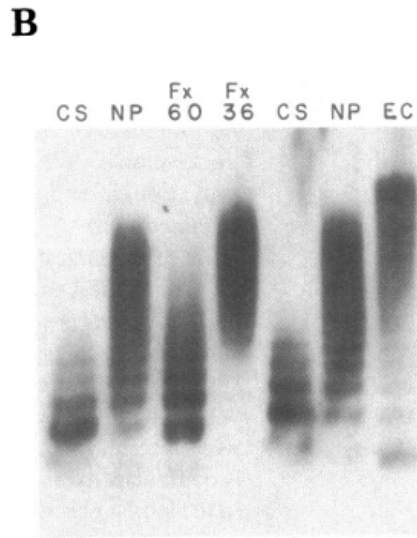
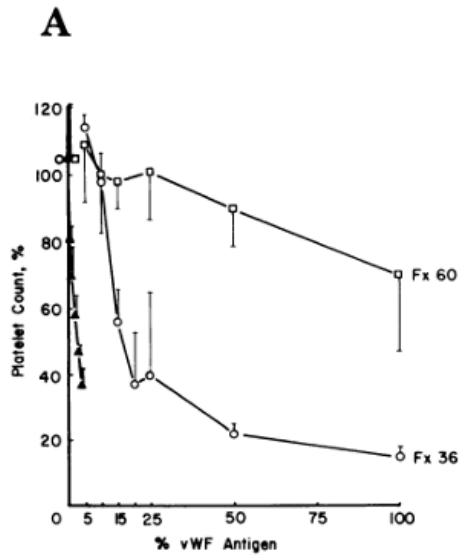
Holme et al. // Arterio. Thromb. Vasc. Biol. 1997; 17; 646-53

Активация тромбоцитов: размер VWF



$\tau = 180$ дин/см²

$\tau \sim 300$ дин/см²



Moake et al. // *J Clin Invest.* 1986; 78(6); 1456-61

Zhang et al. // *Blood Adv.* 2019; 3(7); 957-68

Отдельные A1 домены связываются с GPIb рецепторами даже в условиях стаза, но не вызывают активации тромбоцитов даже при напряжения сдвига около 300 дин/см²

Shankaran et al. // *Blood.* 2003; 101(7); 2637-2645

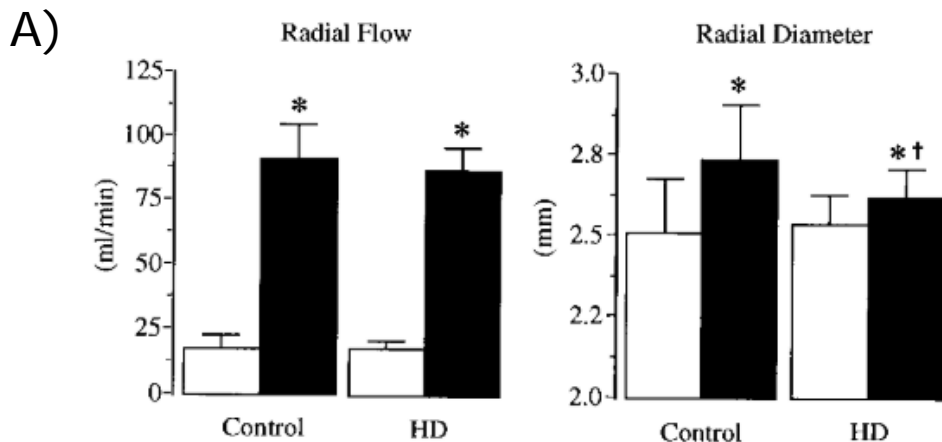
Растяжимость сосудов фистулы

FSI подход

Ошибка в расчете напряжения сдвига 20-50 %

Decorato et al. // Int J Numer Method Biomed Eng. 2014:30(2);143-59; McGah et al. // Biomech Model Mechanobiol. 2014:13(3);679-95.

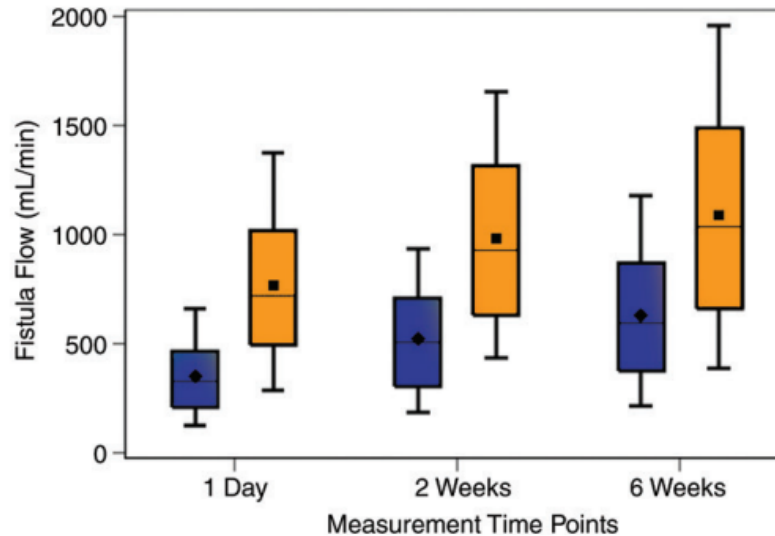
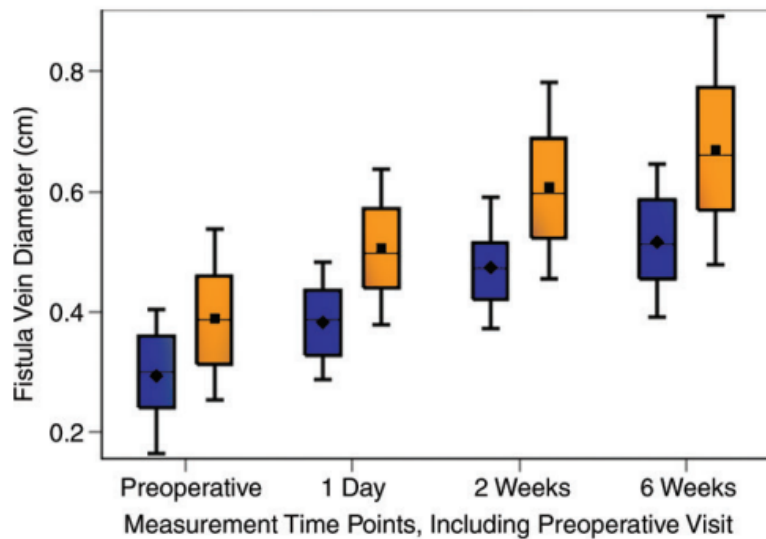
In vivo data (flow-mediated vasodilation)



B) Диаметр артерии меняется не более чем на 7 %

Verbeke et al. // Clin J Am Soc Neph. 2011:6(8);2009-15

Joannides et al. // Neph Dial Transplant. 1997:12(12);2623-28



Robbin et al. // Radiology. 2016;279(2):620-629

Оценки

Число VWF на тромбоцитах

$$\frac{N_{occupied}}{N_{GPIb}} = \frac{[A_1]}{K_d}$$

$$K_d \sim 5 \text{ мкМ}; [A_1] = \frac{10 \frac{\text{мкг}}{\text{мл}}}{250 \text{ кДа}} = 40 \text{ нМ}; N_{GPIb} \sim 28000$$

$$\frac{N_{occupied}}{N_{GPIb}} \sim 1 \%$$

Shim et al. // Blood. 2008:111(2);651-657

Связывание размотанного VWF с GPIb рецепторами

$$S_p = 28 \text{ мкм}^2; N_{GPIb} = 28000, \rho \sim 1000 \text{ штук/мкм}^2$$

Расстояние между GPIb: $d_{GPIb} \sim \sqrt{\frac{28 \text{ мкм}^2}{28000}} \sim 30 \text{ нм}$

Площадь мономера: $S_{\text{мономер}} \sim (d_{VWF})^2 \sim (50 \text{ нм})^2 \sim 0.0025 \text{ мкм}^2$

Число рецепторов на площади одной субъединицы: $N_s \sim 1000 * 0.0025 \sim 3 \text{ штуки}$

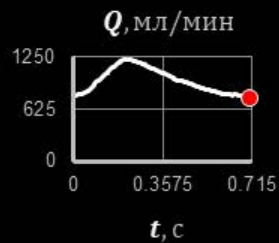
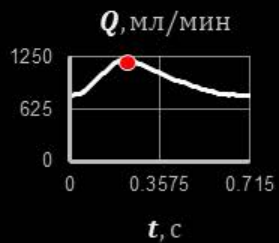
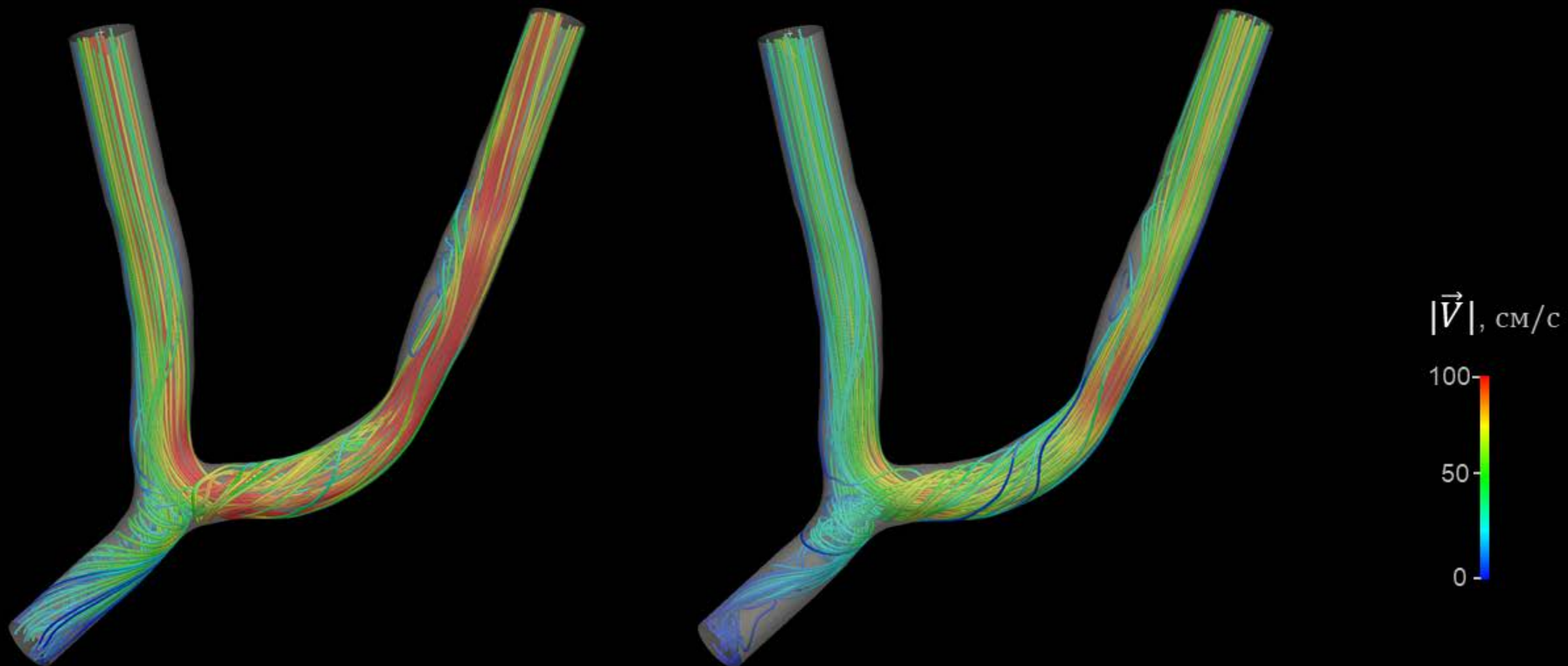
Время диффузии на расстояние d_{GPIb} : $t \sim \frac{\pi \eta d_{VWF} d_{GPIb}^2}{kT} \sim \frac{3 * 3 \text{ сПз} * (50 * 10^{-7} \text{ см}) * (30 * 10^{-7} \text{ см})^2}{\frac{10^{-16} \text{ эрг}}{К} * 300 \text{ К}} \sim 0.2 \text{ мс}$

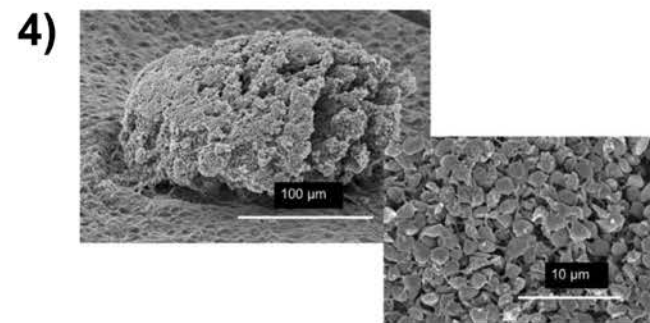
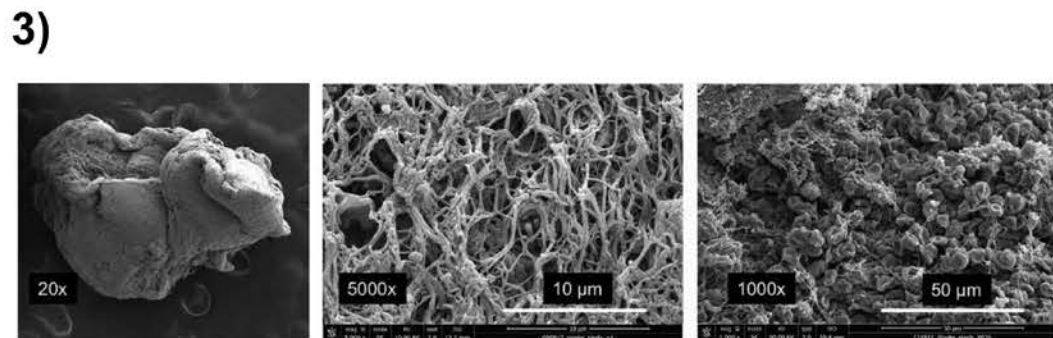
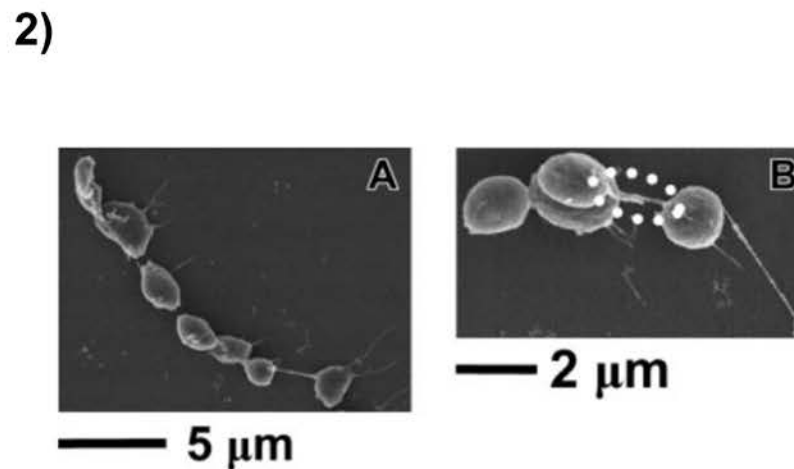
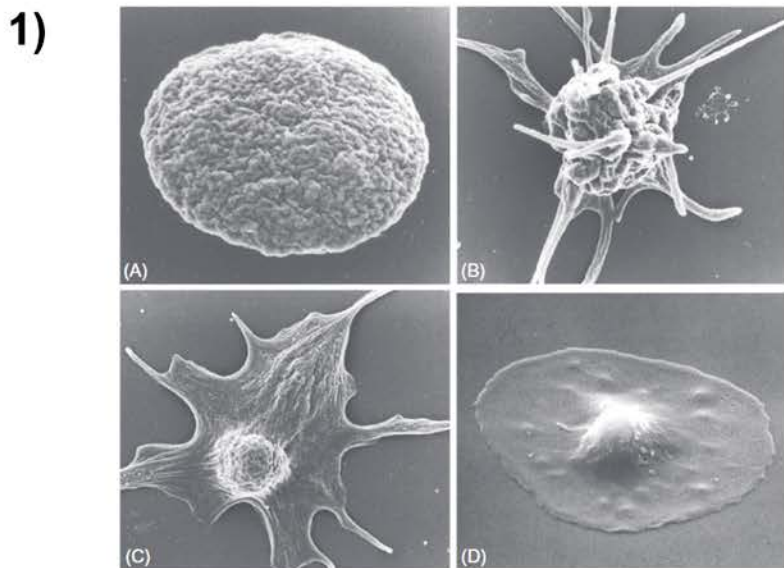
Wellings & Ku // Cardiovasc Eng Tech. 2012:3(2);161-170

Время образования связи: 10^{-6} с

Casa & Ku // Ann Rev Fluid Mech 2017:19;415-433

Трубки тока

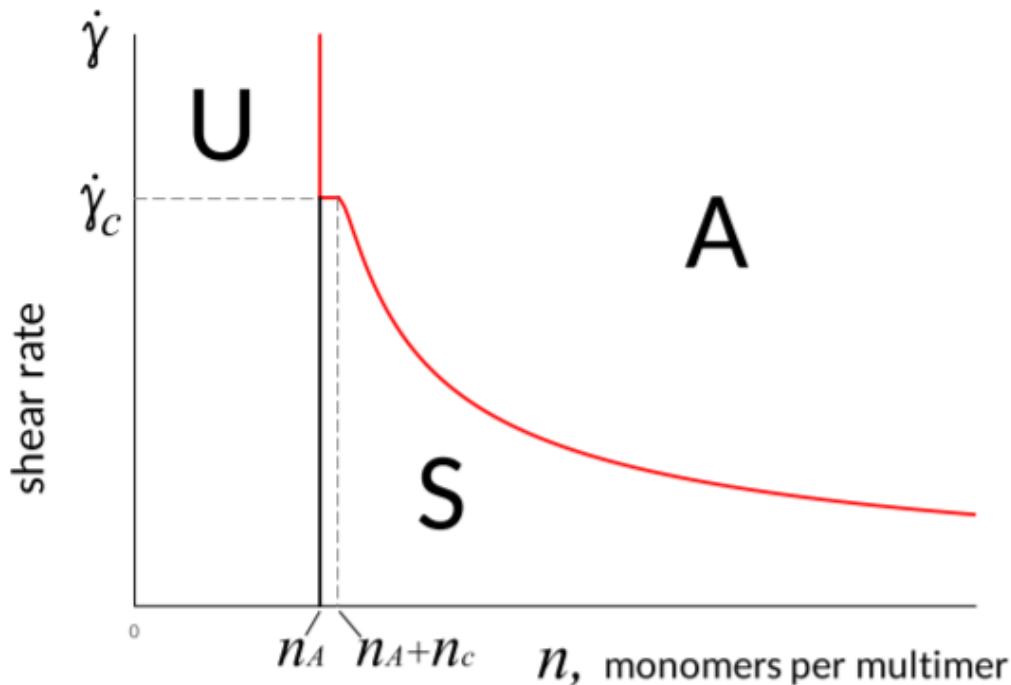




- 1) Изменение формы при активации биохимическими агонистами
- 2) Обратимая агрегация, опосредованная гликопротеином VWF ($\dot{\gamma} > 10000 \frac{1}{c}$)
- 3) Тромб, вызвавший инсульт (человек)
- 4) Гемостатический тромб в яремной вене (мышь)

Диаграмма активации тромбоцитов

Квазистатика

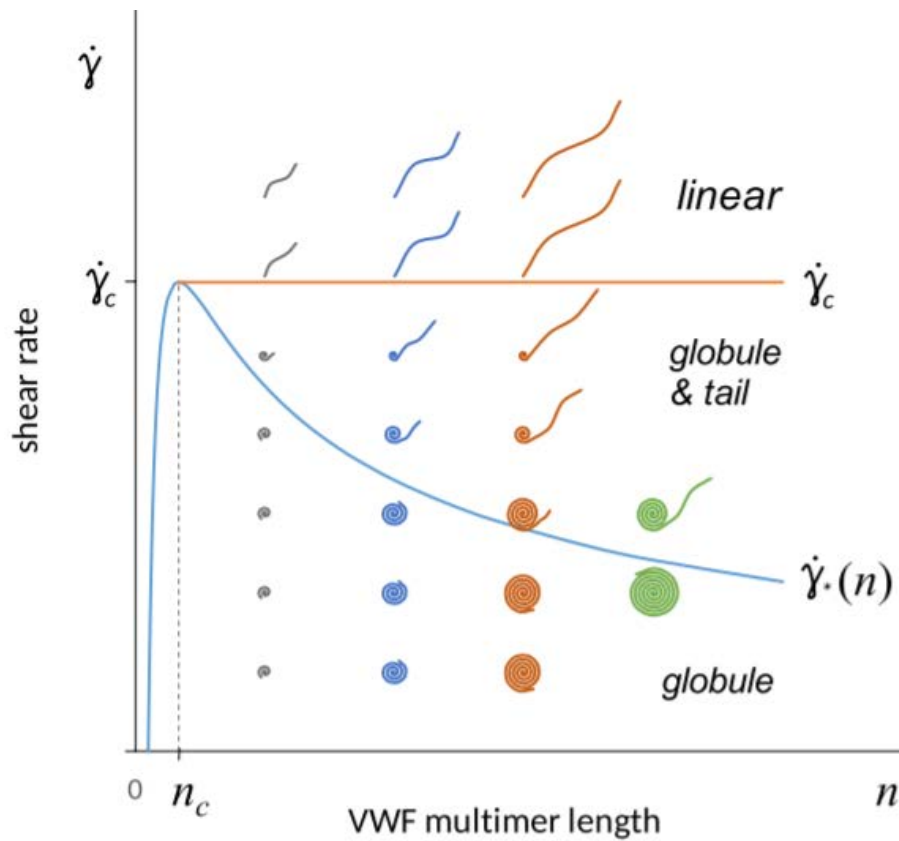


n_a – размер “аккорда”

U – отсутствие активации
A – закритические состояния
S – докритические состояния

$$PARI \sim \frac{\tau}{\tau_c} (n - n_a)^{-\frac{2}{3}} > 1$$

Параметрическая диаграмма «сворачивания-разворачивания» VWF



$$\dot{\gamma}_c \sim 10000 \text{ s}^{-1}$$

$$\dot{\gamma}_* \sim n^{-2/3}, n \gg 1$$

Построение параметрической диаграммы состояний VWF

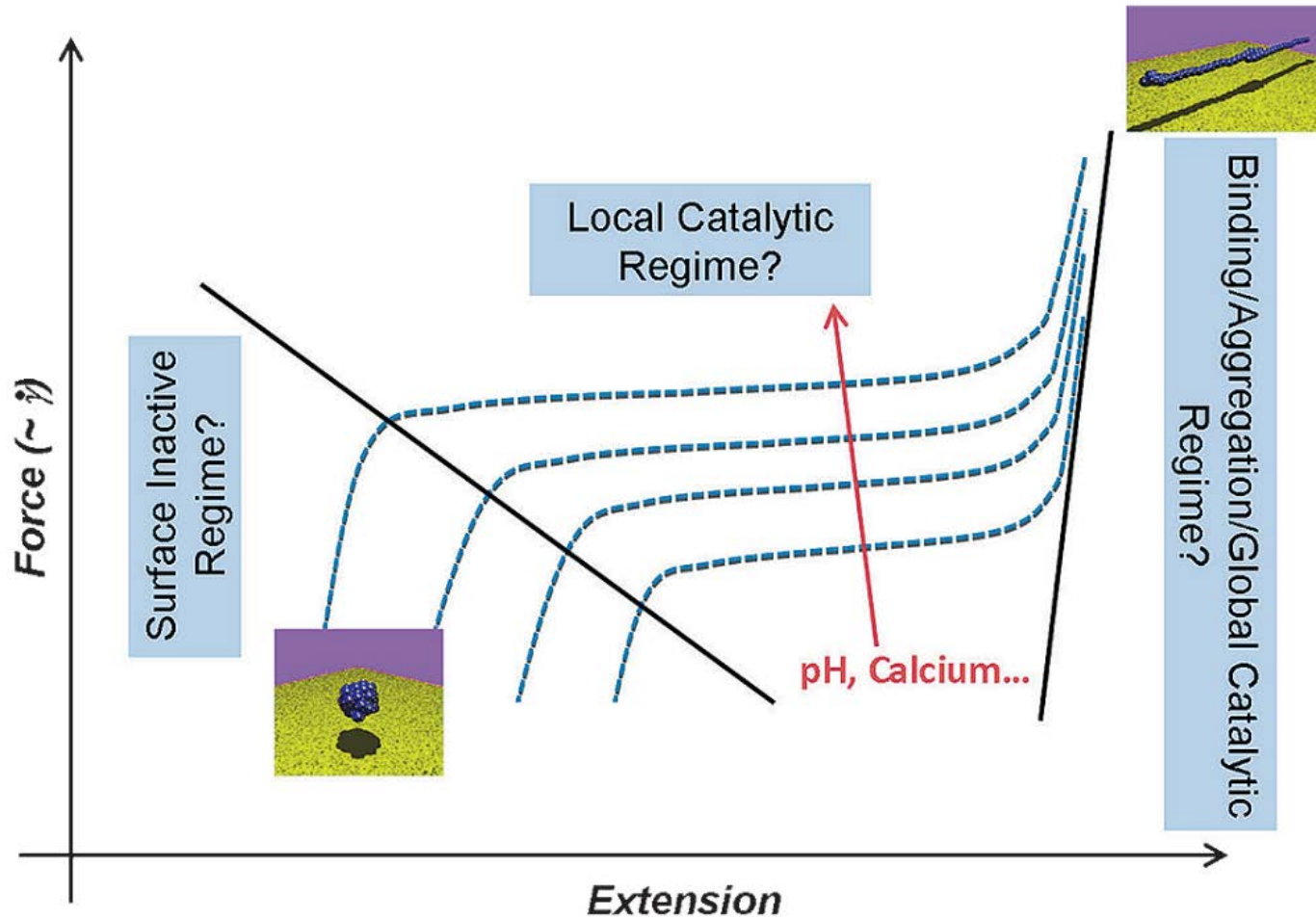
Группа SCHENC

Huck V. et al. (2014). The various states of von Willebrand factor and their function in physiology and pathophysiology. *Thrombosis and Haemostasis*, 111(4):598-609.

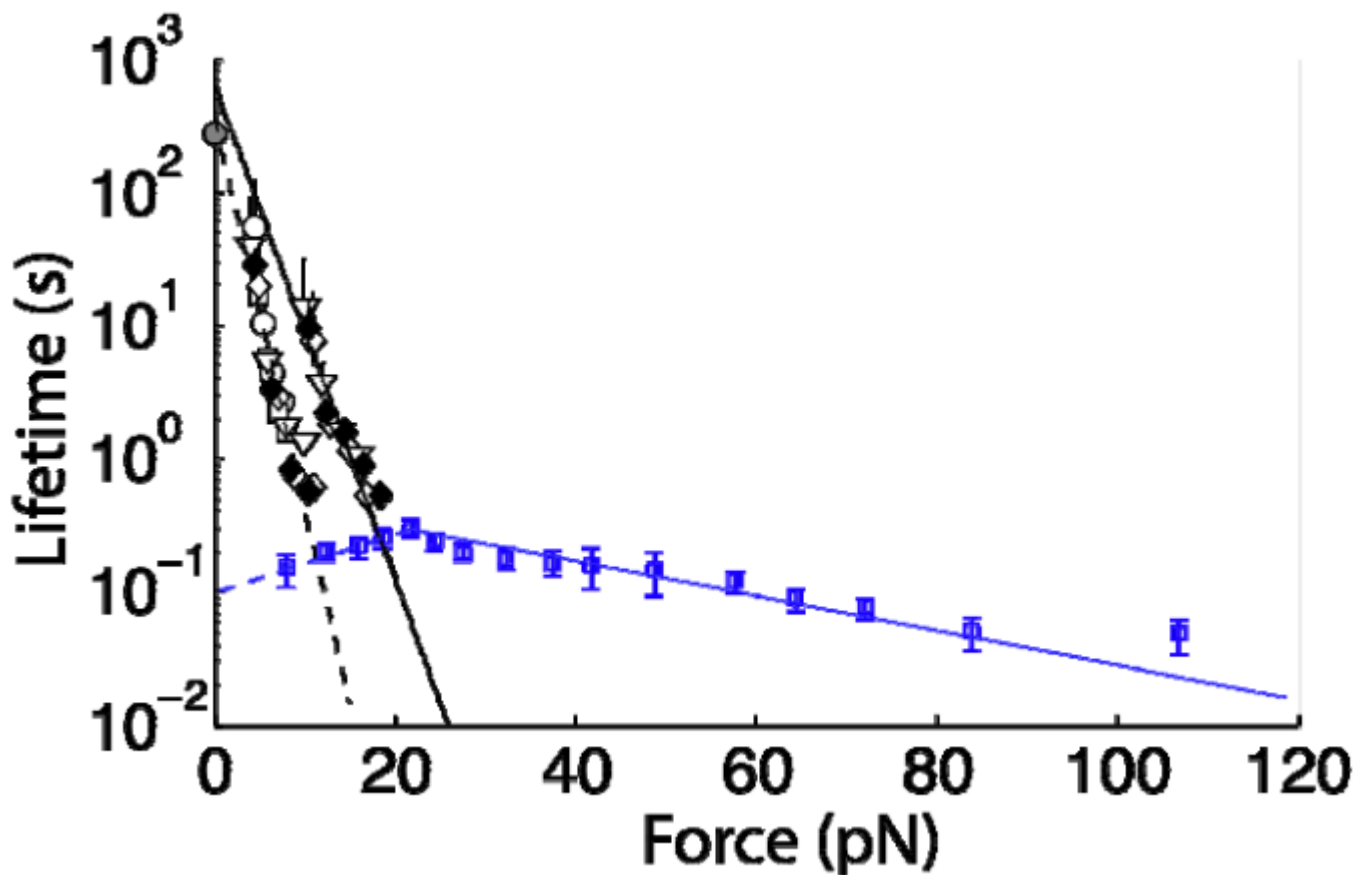
Группа Г. Т. Гурия

Zlobina K. E., Guria G. T. (2016). Platelet activation risk index as a prognostic thrombosis indicator. *Scientific reports*, 6, 30508.

Построение параметрической диаграммы состояний VWF



Тип связи GPIb-A1: catch or slip



Kim et al. // Nature. 2010;466(7309):992-995

Учет фрактальной размерности D

$$r \sim \sqrt[D]{L - x}; \quad S \sim r^{D-1}$$

$$\tilde{\gamma}_* \sim \frac{\xi^{1/D} - 1}{\xi}$$

$$\tilde{\gamma}_c \sim \frac{(D - 1)^{D-1}}{D^D}$$

$$PARI \sim (\xi - \xi_a)^{-(D-1)/D}$$

$$CSS \sim N^{1/D}$$

Численные методы

Расчетная сетка

Неструктурированная гексаэдрическая сетка с призматическими погран слоями (CF-MESH+)

Детали дискретизации (FVM, OpenFOAM)

Конвективный член: Minmod (Navier-Stokes), upwind (прочие уравнения).

Нестационарный член: схема Кранка-Николсона с адаптивным шагом по времени ($Co < 1$, Co – Courant number)

Диффузионный член: схема центральных разностей с расчетом градиента с помощью метода наименьших квадратов