

На правах рукописи



**Симаков Сергей Сергеевич**

**МНОГОМАСШТАБНОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ  
КРОВОТОКА В СЕРДЕЧНО–СОСУДИСТОЙ  
СИСТЕМЕ**

Специальность 1.2.2 —  
«Математическое моделирование, численные методы и  
комплексы программ»

Автореферат  
диссертации на соискание учёной степени  
доктора физико-математических наук

Долгопрудный — 2022



## Общая характеристика работы

**Актуальность темы исследования.** Сердечно–сосудистые и онкологические заболевания в настоящее время сохраняют своё лидерство среди причин смерти и инвалидизации во всём мире. Анализ кровотока при атеросклеротическом поражении сосудов, аритмиях, недостаточности клапанов сердца, опухолевом ангиогенезе в клинике крайне затруднён или невозможен. Прямые измерения гемодинамических характеристик требуют инвазивных процедур (внутри организма). Проведение полного комплекса диагностики у одного пациента, как правило, невозможно в силу технических и организационных трудностей. Прогноз и анализ возможных исходов сердечно–сосудистых операций в принципе невозможен без использования математического моделирования.

В настоящее время достигнут существенный успех в разработке моделей кровообращения различной степени сложности (трёхмерные модели течений с упругими и жёсткими стенками, модели двумерные, одномерные, усреднённые по пространству, статические и имитационные). Некоторые виды моделей весьма сложны в настройке. Для определения их параметров и граничных условий при практическом применении требуется проведение сложных диагностических процедур и использование сложных алгоритмов обработки собранных данных. Использование таких моделей требует больших вычислительных мощностей, что затрудняет проведение вычислительных экспериментов при практическом использовании и ограничивает геометрические размеры областей, доступных для моделирования. Широкомасштабное применение данного класса моделей не представляется перспективным. Имитационные модели свободны от перечисленных недостатков. Однако, они имеют описательный характер и основаны на статистических данных. Их связь с физическими законами не всегда очевидна.

Таким образом, актуальной является задача разработки разумно сбалансированного комплекса математических моделей кровообращения, которые с одной стороны основаны на физических принципах, а с другой стороны, используют данные, доступные в большинстве профильных медицинских учреждений, не требовательны к вычислительным ресурсам, имеют понятный интерфейс взаимодействия с пользователем, позволяют получить данные, понятные для врачей. Решение такой задачи позволит разработать новые методы лечения и повысить эффективность существующих методов лечения и профилактики сердечно–сосудистых заболеваний. Это существенно снизит потери для общества от социально значимых заболеваний, повысит качество жизни и продлит трудоспособность населения.

**Цели и задачи.** Целью работы является разработка комплексного многомасштабного подхода к моделированию кровотока в сердечно-сосудистой системе человека с учётом патологий. Достижение поставленной цели обеспечено решением следующих задач:

1. Разработка комплекса многомасштабных моделей кровообращения, основанных на первых принципах и применимых к описанию кровотока в различных частях организма с учётом особенностей этих частей (крупные артерии, мелкие сосуды, вены).
2. Разработка численной реализации полученных моделей.
3. Апробация моделей на прикладных задачах как в физиологии, так и в персонализированной медицине.
4. Разработка методики моделирования функции сердечно-сосудистой системы пациента с учётом патологий.
5. Разработка методики вычислительного прогнозирования параметров гемодинамики после хирургических операций.

**Основные положения, выносимые на защиту.** Основным результатом работы является комплексный многомасштабный подход к моделированию кровотока в сердечно-сосудистой системе человека, включающий математические модели, их численную дискретизацию и реализацию в виде программного комплекса. На защиту выносятся следующие положения:

1. Условия представимости одномерной модели гемодинамики в одном сосуде в виде системы нелинейных гиперболических уравнений.
2. Граничные условия для области соединения нескольких сосудов, обеспечивающие непрерывность решения и его производных по времени при асимптотическом переходе к одному сплошному сосуду.
3. Одномерная модель кровотока в глубоких венах.
4. Неотражающие граничные условия в конечных точках терминальных сосудов.
5. Нелинейная усреднённая по пространству динамическая модель кровотока в сердце, учитывающая динамику открытия и закрытия клапанов.
6. Модель кровотока в микроциркуляторном русле в норме и при опухолевом ангиогенезе.

7. Методика моделирования работы сердечно–сосудистой системы пациента с патологиями (гемодинамика при атеросклерозе и извитости артерий, коронарный кровоток при вариабельности частоты сердечных сокращений, сердечный выброс при недостаточности клапанов сердца, микроциркуляция при опухолевом ангиогенезе).
8. Методика вычислительного прогнозирования изменений гемодинамики после сосудистых операций по поводу устранения стеноза.

**Научная новизна.** Впервые предложен взаимосвязанный набор математических моделей разных пространственных и временных масштабов для решения практических клинических задач. Параметры моделей, а также начальные и краевые условия задаются на основе данных стандартных медицинских протоколов, используемых в большинстве медицинских учреждений, специализирующихся на лечении и профилактике сердечно–сосудистых и онкологических заболеваний. Все модели основаны на первых принципах. При их разработке целевым критерием являлся баланс между доступностью клинических данных, вычислительной сложностью и адекватным воспроизведением физиологических процессов.

**Методология и методы.** Теоретические исследования выполнены на основе фундаментальных физических принципов и классических математических моделей. Обоснованность теоретических результатов подтверждается корректностью математических преобразований. Адекватность численной дискретизации и программной реализации подтверждается удовлетворительным совпадением результатов численных расчётов и известных значений. Апробация методик моделирования выполнена путём проведения вычислительных экспериментов и оценки отклонения рассчитанных значений и значений, измеренных у пациентов или представленных в литературе.

**Научная и практическая значимость.** В работе представлено теоретическое обоснование и получены условия представимости одномерной модели гемодинамики в виде системы нелинейных гиперболических уравнений. Теоретическая значимость новых граничных условий состоит в том, что их использование обеспечивает асимптотический переход решения в области соединения сосудов к решению в одном сплошном сосуде. Теоретически обоснована новая модель течения в глубоких венах. Неотражающие граничные условия представляют практический интерес при проведении моделирования кровотока в урезанных фрагментах сосудистых сетей. Оригинальная модель кровотока в сердце с учётом динамики открытия и закрытия клапанов лучше соответствует рассматриваемым физиологическим процессам и устраняет

немонотонность численного решения, наблюдающуюся в моделях с мгновенным открытием и закрытием клапанов.

Практическое использование модели микроциркуляторного кровотока при опухолевом ангиогенезе открывает новые возможности для создания моделей прогрессии опухоли и разработке эффективных стратегий антиангиогенной терапии. Методика моделирования сердечно-сосудистой системы пациента с патологиями и методика вычислительного прогнозирования гемодинамических характеристик после сосудистых операций по устранению стеноза имеют большую практическую значимость с точки зрения их прикладного применения в центрах сердечно-сосудистой хирургии.

Результаты работы использовались в диссертациях на соискание степени кандидата медицинских наук при комплексных исследованиях микроциркуляции глаза при субклиническом атеросклерозе и артериальной гипертензии<sup>1</sup> и при проведении неинвазивной оценки фракционного резерва коронарного кровотока при помощи одномерной математической модели у пациентов с ишемической болезнью сердца<sup>2</sup>.

**Степень достоверности и апробация результатов.** Достоверность полученных результатов обеспечивается тем, что при разработке математических моделей и численных методов использованы обоснованные теоретические выводы и строгий математический аппарат. Результаты теоретических исследований подтверждены численными расчётами модельных задач и сравнением численных решений с физиологическими, лабораторными и клиническими данными.

Результаты были представлены на ведущих российских и международных конференциях в области вычислительной механики, математического моделирования и биомедицинского инжиниринга в 2006–2021 гг (всего более 80 докладов, из которых 3 приглашённых), в том числе:

- Серия конференций рабочей группы по математическим моделям и численным методам в биоматематике, ИВМ РАН, Москва, 2010–2021;
- Российско-германская конференция “Биокибернетика”, МГУ, Москва, 2018, 2019;
- Всероссийская конференция “Нелинейные волны: теория и новые приложения”, ФГБУН ИГиЛ СО РАН, НГУ, Новосибирск, 2016, 2021;

---

<sup>1</sup>Аджемян Н.А., Комплексное исследование микроциркуляции глаза при субклиническом атеросклерозе и артериальной гипертензии, диссертация на соискание степени кандидата медицинских наук, ФГБУ МНИИ ГБ им. Гельмгольца Минздрава России, 2017

<sup>2</sup>Гогниева Д.Г., Неинвазивная оценка фракционного резерва коронарного кровотока при помощи одномерной математической модели у пациентов с ИБС, диссертация на соискание степени кандидата медицинских наук, Сеченовский университет, 2021

- Международная конференция по дифференциальным и функционально-дифференциальным уравнениям (DFDE), РУДН, Москва, 2017;
- Международная конференция “Математические идеи П.Л. Чебышёва и их приложения к современным проблемам естествознания”, Обнинск, Сургут, 2021;
- Серия международных конференций Sechenov International Biomedical Summit (SIBS), Sechenov University, Moscow, 2018–2021;
- Всероссийский симпозиум “Биомеханика”, НИИ Механики МГУ, Институт физиологии им. И.П. Павлова, Москва, Санкт-Петербург 2020–2022;
- Серия международных конференций International Conference on Computational & Mathematical Biomedical Engineering (CMBE), 2015, 2017, 2019;
- 6<sup>th</sup> European Conference on Computational Mechanics — 7<sup>th</sup> European Conference on Computational Fluid Dynamics (ECCM–ECFD 2018), Glasgow, UK, 2018.

Результаты работы обсуждались на научных семинарах ведущих научных школ:

- Научный семинар ИВМ РАН, “Вычислительная математика и приложения” 2021;
- Научный семинар ИАП РАН, 2022;
- Научный семинар ИГиЛ СО РАН, 2022;
- Научный семинар под руководством Веденева В.В., НИИ механики МГУ, 2021;
- Научный семинар под руководством Петрова И.Б., МФТИ, 2021;
- Построение математических моделей прямых и обратных задач флебологии, НИУ ВШЭ, СурГУ, 2020;
- Научный семинар под руководством Вольперта В.А., РУДН, 2020;
- Математическое моделирование кровеносной системы, Факультет космических исследований МГУ, 2020.

**Публикации.** По теме диссертации опубликовано 62 работы, из них 47 в журналах, входящих в перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени доктора наук, в том числе включённых в базы данных Сеть науки (Web of Science) и/или SCOPUS [1–47], в том числе, за последние 10 лет (с 2011 по 2021 годы) 36 статей опубликованы в журналах первого и второго квартиля.

Теоретические положения, включающие математические модели и методы их численной дискретизации, изложены в [1–11]. Работы [12, 13] посвящены моделированию действия сердечного насоса на кровоток в аорте и системных артериях. В них также предложена модификация модели сердца, учитывающая дилатационную кардиомиопатию левого желудочка. В работах [14–16] предложены модели коронарного кровотока с учётом сжатия миокарда и вариабельности ритмов сердечных сокращений. В работе [17] предложено в качестве граничных условий в концевых коронарных сосудах использовать данные пациента (КТ-перфузия), характеризующие состояние микроциркуляторного русла. В работе [18] предложена методика определения параметров коронарных сосудов, снижающая требования к качеству КТ данных. В работах [19–28] разработаны персонализированные модели кровотока, позволяющие проводить расчёты гемодинамических параметров на основе данных конкретного пациента для повышения качества диагностики и прогноза исхода сосудистых операций. В [29–35] содержатся результаты апробации предложенных теоретических моделей коронарного и церебрального кровотока в Первом Московском государственном медицинском университете имени И.М. Сеченова. В [36–39] проводится моделирование транспорта веществ кровеносной и дыхательной системами с учётом их взаимодействия и регуляторных механизмов. В [40, 41] представлена модель кровотока в микроциркуляторном русле, в том числе в условиях опухолевого ангиогенеза. Работы [42–47] посвящены анализу венозного кровотока в магистральных венах нижних конечностей при рефлюксе и имплантации кава-фильтров. Многие результаты диссертации отражены в монографии [48].

**Личный вклад.** Работы [1–4] опубликованы лично без соавторов. В статьях с соавторами диссертантом выполнены: разработка методологии и методики в работах [9–13, 15–19, 23, 36–38], разработка прикладной методологии и сопоставление с данными клинических исследований в работах [29–35, 42–46], постановка проблемы и теоретическое обоснование в работах [14, 20, 21, 28], подбор, анализ и оформление материала для обзора в работах [6, 8], техническая реализация в работах [7, 39, 47], валидация моделей в работах [24–27, 40], постановка и проведение вычислительных экспериментов

в работах [7, 9–11, 24–27, 39, 47], формулировка проблемы и идеи ее решения предложены в работах [5, 15, 16, 22–27, 41].

## Содержание работы

**Объем и структура работы.** Диссертация состоит из введения, трёх глав, заключения, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы и одного приложения. Полный объём диссертации составляет 265 страниц с 54 рисунками и 26 таблицами. Список литературы содержит 302 наименования.

### Введение

Во введении представлен обзор известных методов моделирования кровотока в крупных сосудах, функции сердца, микроциркуляторного кровотока; обсуждается актуальность диссертации, её научная новизна, теоретическая и практическая значимость; проводится постановка целей и задач исследования, описываются методология и методы, указываются основные результаты, выносимые на защиту; обсуждается достоверность результатов, описываются способы апробации работы. Представлен обзор публикаций соискателя по теме диссертации и описывается его личный вклад.

### Первая глава

Первая глава посвящена описанию комплекса моделей для многомасштабного моделирования кровотока. На основе трёхмерной модели течения вязкой несжимаемой жидкости (раздел 1.1) последовательно конструируются одномерная динамическая модель течения в одном сосуде (раздел 1.2), а затем полностью усреднённая по пространству (точечная) динамическая модель (раздел 1.3). В п. 1.2.1 приведены допущения и предположения. В п. 1.2.2 интегрирование уравнений Навье–Стокса по сегменту упругой трубки и усреднение по поперечному сечению даёт закон сохранения массы в виде

$$\frac{\partial S}{\partial t} + \frac{\partial Q}{\partial x} = 0 \quad (1)$$

и закон сохранения импульса в виде

$$\frac{\partial Q}{\partial t} + \frac{\partial}{\partial x} \left( \alpha \frac{Q^2}{S} \right) + \frac{S}{\rho} \frac{\partial P}{\partial x} = K_r v, \quad K_r = 2\pi \frac{\mu}{\rho} \xi'(1), \quad (2)$$

где  $S$  — площадь поперечного сечения,  $v$  — линейная скорость, усреднённая по поперечному сечению,  $Q$  — поток,  $P$  — давление,  $\rho$  — плотность крови,

$\mu$  — динамическая вязкость крови,

$$\alpha = \frac{\gamma + 2}{\gamma + 1}, \quad \xi(y) = \frac{\gamma + 2}{\gamma} (1 - y^\gamma).$$

Здесь  $\gamma$  — параметр, определяющий форму профиля:  $\gamma = 2$  соответствует параболическому профилю,  $\gamma = 9$  соответствует почти полностью плоскопараллельному профилю. Подстановка  $Q = Sv$  в (1), (2) даёт

$$\frac{\partial S}{\partial t} + \frac{\partial(Sv)}{\partial x} = 0, \quad (3)$$

$$\frac{\partial v}{\partial t} + \left(\alpha - \frac{1}{2}\right) \frac{\partial v^2}{\partial x} + (1 + \epsilon) \frac{1}{\rho} \frac{\partial P}{\partial x} = -2\pi(\gamma + 2) \frac{\mu v}{\rho S}, \quad (4)$$

где

$$\epsilon = (\alpha - 1) \frac{\rho S_0}{\rho_w S} \left(\frac{v}{c_0}\right)^2 \frac{1}{1 + \rho_w^{-1} c_0^{-2} P}, \quad (5)$$

$S_0$  — значение поперечного сечения в ненапряжённом сосуде,  $\rho_w$  — плотность материала стенки,  $c_0$  — скорость распространения пульсовой волны (СРПВ).

При  $\gamma \geq 2$  имеем  $\alpha \leq \frac{4}{3}$ . Физиологически корректные диапазоны других параметров

$$\rho < \rho_w, \quad S > S_0, \quad v < 0.5 \text{ м/с}, \quad c_0 > 4 \text{ м/с} \quad (6)$$

дают  $\epsilon < 5 \cdot 10^{-3}$ . Считая  $\alpha$  не зависящей от  $x$  величиной и отбрасывая в (5)  $\epsilon$ -слагаемое, получаем

$$\frac{\partial v}{\partial t} + \frac{\partial}{\partial x} \left( \left(\alpha - \frac{1}{2}\right) v^2 + \frac{P}{\rho} \right) = -2\pi(\gamma + 2) \frac{\mu v}{\rho S}. \quad (7)$$

Для почти плоскопараллельного профиля ( $\gamma = 9, \alpha = 1.1$ ) имеем  $\epsilon < 1.6 \cdot 10^{-3}$ . Из  $\alpha \rightarrow 1$  следует  $\epsilon \rightarrow 0$ . Таким образом, в переменных  $(S, v)$  система (1),(2) имеет гиперболический вид

$$\frac{\partial \mathbf{V}}{\partial t} + \frac{\partial \mathbf{F}(\mathbf{V})}{\partial x} = \mathbf{G}(\mathbf{V}), \quad (8)$$

$$\mathbf{V} = \begin{pmatrix} S \\ v \end{pmatrix}, \quad \mathbf{F}(\mathbf{V}) = \begin{pmatrix} Sv \\ v^2/2 + p(S)/\rho \end{pmatrix}, \quad \mathbf{G}(\mathbf{V}) = \begin{pmatrix} \varphi \\ \psi \end{pmatrix},$$

где  $\varphi(t, x)$  описывает приток или сток жидкости (крови) в трубке (сосуде) через её стенку,  $\psi(t, x)$  описывает внешние силы.

В п. 1.2.3 предложена модель кровотока в сосуде с эллиптическим сечением. Интегрирование уравнений Навье-Стокса по эллиптическому поперечному сечению и их усреднение не меняет вид уравнений и  $\alpha$ . Для вязкого члена получаем

$$K_r = -\pi \frac{\mu}{\rho} (\gamma + 2) \frac{2 - k^2}{\sqrt{1 - k^2}}, \quad (9)$$

где  $k = (1 - b^2 a^{-2})^{1/2}$  — эксцентриситет,  $a$ ,  $b$  — большая и малая полуоси. Определяющее соотношение для этого случая получено в п. 1.5.2.

В разделе 1.3 выводятся *полностью усреднённые по пространству модели кровотока*. В п. 1.3.1 закон сохранения массы записывается в виде

$$\frac{dV}{dt} = \Delta Q, \quad (10)$$

где  $V$  — объём рассматриваемой области,  $\Delta Q$  — разность втекающего и вытекающего потоков. Закон сохранения импульса записывается в виде

$$I \frac{d^2 V}{dt^2} + R_h \frac{dV}{dt} + \Delta P = 0, \quad (11)$$

где  $\Delta P$  — разность давлений,

$$I = \frac{\rho l^2}{V}, \quad R_h = 2\pi \frac{\mu}{\rho} (\gamma + 2) \frac{\rho l^3}{V^2}. \quad (12)$$

Решение, получаемое с помощью точечной динамической модели сходится к решению, получаемому с помощью одномерной модели, с первым порядком по пространству по построению.

В разделе 1.4 одномерная модель кровотока в одном сосуде обобщается на модель кровотока в сосудистой сети путём постановки граничных условий. В п. 1.4.1 обсуждаются общие принципы и существующие подходы к постановке граничных условий. В динамических одномерных моделях требуется задание граничных условий на входе в аорту, в лёгочную артерию или другую питающую артерию, в концевых точках крупных вен или концевых артерий, в точках соединения сосудов между собой, в области стыковки терминальных артерий и вен через области микроциркуляции.

Условия на входе в артериальную сеть могут быть заданы в виде заранее определённой функции времени, описывающей сердечный выброс или давление. Другой способ состоит в объединении одномерной модели кровотока и модели, описывающей динамику сердечного выброса. В этом случае может быть построена полностью замкнутая одномерная сетевая динамическая модель. В рамках одномерной модели гемодинамики области микроциркуляции рассматриваются как области соединения терминальных артерий и вен, в которых ставятся специальные граничные условия, обеспечивающие физиологическую разность давления. В некоторых случаях на концах терминальных артерий могут быть поставлены условия свободного стока.

В областях соединения сосудов обычно используются закон сохранения массы, условия непрерывности интеграла Бернулли, давления или закон Пуазейля, которые объединяются с условиями совместности вдоль характеристик (8), покидающих области интегрирования.

Сформулированы *неотражающие граничные условия* в концевых точках сосудов, которые получены путём проецирования условия совместности на соответствующий левый собственный вектор якобиана системы.

В п. 1.4.2 представлены *новые граничные условия*, обеспечивающие непрерывный асимптотический переход решения от случая соединяющихся сосудов к случаю сплошного сосуда. Ни один из вариантов широкоиспользуемых граничных условий не обеспечивает непрерывность производных решения по времени в области соединения сосудов в следующих двух предельных случаях: соединение двух одинаковых сосудов и соединение двух одинаковых сосудов с третьим боковым сосудом, имеющим бесконечно малый диаметр. В этих случаях решение в области соединения должно совпадать с решением для одного более длинного сосуда без выделения области соединения внутри него (сплошной сосуд).

Предлагается следующее решение этой проблемы. Пусть область соединения  $N$  образована  $M$  сосудами (см. рисунок 1).

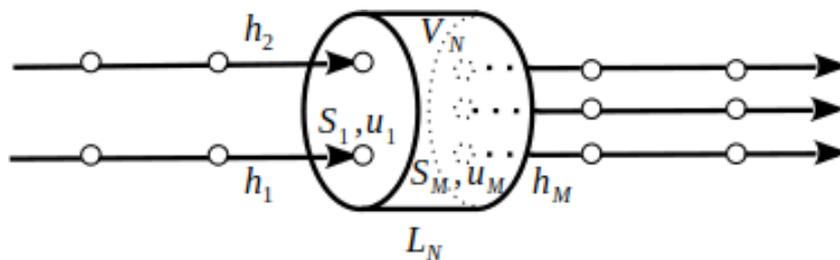


Рис. 1: Схема области соединения сосудов.

Граничные условия в области соединения включают закон сохранения массы и импульса

$$\frac{dV_N}{dt} = \sum_{j=1}^M \varepsilon_j S_j u_j, \quad j = 1, \dots, M, \quad (13)$$

$$I_N \frac{d^2 V_N}{dt^2} + R_N \frac{dV_N}{dt} + P_{int} - P_{ext} = 0, \quad (14)$$

где  $P_{ext}$  — среднее давление на границе области соединения сосудов, являющееся усреднением давлений в концевых точках сосудов  $\tilde{x}_j$ ,  $P_{int}$  — давление в области соединения, которое определяется упругостью стенок области.

Методика вычисления  $P_{ext}$ ,  $P_{int}$ , обеспечивающая корректную асимптотику при предельном переходе к сплошному сосуду, учитывает, что область соединения сформирована из тканей, упругие свойства которых близки к упругим свойствам тканей всех формирующих её сосудов. При отхождении мелкого сосуда от крупного магистрального, свойства материала области соединения близки к свойствам магистрального сосуда. В итоге определяющее

соотношение для области соединения сосудов записывается в виде

$$P_{int}(V_N) = \frac{\sum_{j=1}^M P_j \left( \frac{V_N}{L_N} \right) (S_0)_j^l}{M \sum_{j=1}^M (S_0)_j^l}, \quad (15)$$

где  $P_j$  — давление, вычисленное по определяющему соотношению для сосуда  $j$ . В соответствии с (15), упругие свойства сосудов более крупного калибра дают больший вклад в упругие свойства области соединения. Эмпирический показатель степени  $l$  позволяет параметрически управлять влиянием упругости сосудов на упругость области соединения. Численные эксперименты показывают, что при  $l < 5$  вклад крупных сосудов заметно возрастает, а при  $l \geq 5$  заметных изменений не наблюдается. При  $l = 5$  в случае ответвления с малым диаметром давление в магистрали наиболее близко к давлению в сплошном сосуде.

Вклад давлений на концах сосудов в эффективное давление на границе области можно оценить с помощью закона Пуазейля

$$P_j(S_j) - P_{ext} = \varepsilon_j R_j S_j u_j \sim S_j^4,$$

поскольку  $R_j \sim S_j^2$ ,  $u_j \sim S_j$ . Таким образом, получаем

$$P_{ext}(S_1, S_2, \dots, S_M) = \frac{\sum_{j=1}^M P_j(S_j) S_j^4}{\sum_{j=1}^M S_j^4}. \quad (16)$$

При соединении двух одинаковых сосудов  $S_1 \approx S_2$  и (15), (16) дают

$$P_{int}(V_N) = P_1 \left( \frac{V_N}{L_N} \right) = P_2 \left( \frac{V_N}{L_N} \right), \quad P_{ext}(S_1, S_2) \approx \frac{1}{2} (P_1(S_1) + P_2(S_2)).$$

То есть область соединения имеет те же упругие свойства, что и образующие её сосуды, а среднее давление на границе определяется средним давлением на концах сосудов.

В случае отхождения мелкого сосуда от крупного магистрального сосуда  $S_1 \approx S_2 \approx S \gg S_3$ ,  $P_1(S) = P_2(S) = P(S)$  из (15), (16) получаем

$$P_{int} \left( \frac{V_N}{L_N} \right) = P \left( \frac{V_N}{L_N} \right) + \frac{1}{2} \left( \frac{S_3}{S} \right)^5 \cdot P_3 \left( \frac{V_N}{L_N} \right) \approx P \left( \frac{V_N}{L_N} \right),$$

$$P_{ext}(S_1, S_2, S_3) \approx \frac{1}{2} (P_1(S_1) + P_2(S_2)) + \frac{1}{2} \left( \frac{S_3}{S} \right)^5 \cdot P_3(S_3) \approx \frac{1}{2} (P_1(S_1) + P_2(S_2)),$$

то есть упругость области соединения практически полностью определяется упругостью магистральных сосудов, а среднее давление на границе определяется средним давлением на концах магистральных сосудов, что соответствует физиологии.

Алгоритм вычисления граничных условий на концах сосудов, формирующих область соединения  $N$  при переходе между слоями по времени  $t_n$  и  $t_{n+1}$  состоит в решении задачи Коши для уравнения (14) с начальными условиями  $V_N(t_n)$  (известно с предыдущего шага) и  $\frac{dV_N(t_n)}{dt}$  (определяется из (13) при  $t = t_n$ ). При использовании явного метода (16) содержит значения  $S_j$  при  $t = t_n$  и интегрирование (14) не представляет труда. После этого  $S_j$  при  $t = t_{n+1}$  находятся как корни уравнений  $P_j(S_j) = P_{int}(V_N(t_{n+1}))$ , и, далее,  $u_j$  из дискретизации условий совместности вдоль характеристики, покидающей область интегрирования. При использовании неявного метода (16) содержит значения  $S_j$  при  $t = t_{n+1}$ . Это приводит к возникновению вложенного итерационного процесса, поскольку неизвестными теперь являются не только  $V_N$  и  $\frac{dV_N}{dt}$ , но и  $S_j$ .

Сформулировано следующее утверждение. Пусть один из входящих в область соединения сосудов  $j_1$  и один из исходящих из области соединения сосудов  $j_2$  имеют одинаковые свойства. Пусть диаметры остальных сосудов стремятся к нулю. При одинаковом шаге пространственной сетки  $h_{j_1} = h_{j_2} = h$  имеем решение, асимптотически совпадающее с решением (8) для одного сосуда длины  $2L$  с точностью  $O(h)$ .

В разделе 1.5 представлены определяющие соотношения для стенок сосудов. В п. 1.5.1 обсуждаются модели упругих свойств сосудов с круглым сечением (артерий и некоторых вен). В п. 1.5.2 получено определяющее соотношение для сосуда с эллиптическим сечением, которое записывается в виде

$$P = F(S, a, b) = \frac{-B + \sqrt{B^2 - 4AC}}{2A}, \quad (17)$$

где  $A = \pi \frac{C_a C_b a^8}{D^2}$ ,  $B = \pi(a+b) \frac{C_a a^4}{D}$ ,  $C = \pi ab - S$ ,  $D$  — изгибная жёсткость,

$$C_a = K(k) \left( \frac{b^2}{2a^2} + \frac{b}{2ka} \arcsin k \right) - \frac{1 - 3k^2 + 2k^4}{16} + \frac{b}{16ka} \arcsin k, \quad (18)$$

$$C_b = \frac{K(k)}{2} + \frac{3k^2 - 1}{16} + \frac{b^2 (8K(k) + 1 + 3k^3)}{32ka^2} \ln \frac{1+k}{1-k}, \quad (19)$$

$$K(k) = \frac{1}{6} \left( -1 + 2k^2 + (1 - k^2) \frac{F(k)}{E(k)} \right), \quad (20)$$

где  $k = \left(1 - \left(\frac{b}{a}\right)^2\right)^{1/2}$ ,  $F(k)$  и  $E(k)$  — полные эллиптические интегралы первого и второго рода

$$F(k) = \int_0^1 \frac{dx}{\sqrt{(1-x^2)(1-k^2x^2)}}, \quad E(k) = \int_0^1 \frac{\sqrt{1-k^2x^2}}{\sqrt{1-x^2}} dx.$$

В разделах 1.6, 1.7 обсуждаются способы учёта в модели реологических свойств крови, внешних сил и физиологических реакций материала стенки сосуда. В разделе 1.8 представлена модель кровотока в левом сердце с учётом динамики открытия и закрытия клапанов. Будем считать, что камеры сердца представляют собой упругие резервуары с переменным объёмом. Их упругость зависит от величины потенциала действия, распространяющегося по миокарду. Потоки между предсердием и желудочком, а также между желудочком и аортой зависят от угла открытия соответствующих клапанов.

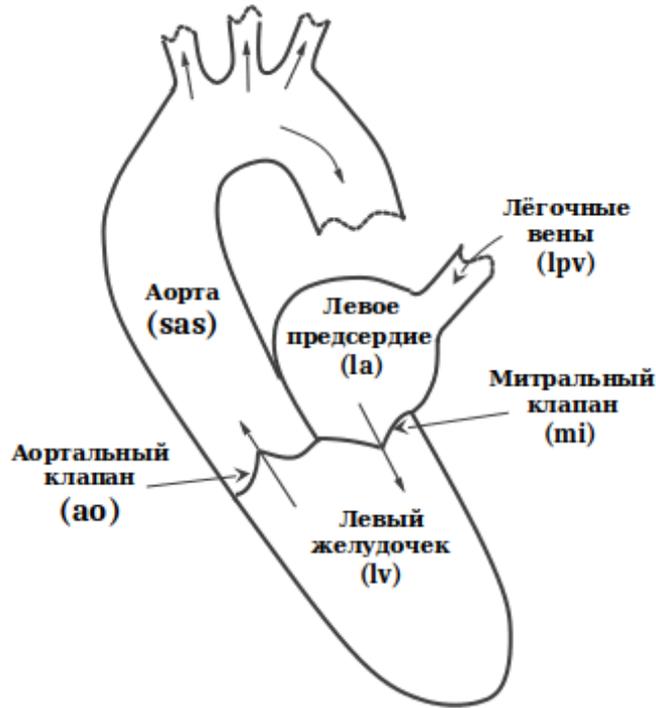


Рис. 2: Схема пространственно усреднённой модели левого сердца.

Будем описывать динамику кровотока в каждой камере при помощи полностью усреднённой по объёму динамической модели (11):

$$I_k \frac{d^2 V_k}{dt^2} + R_k \frac{dV_k}{dt} + E_k(t) (V_k - V_k^0) + P_k^0 = P_k, \quad k = lv, la, \quad (21)$$

где  $k$  — индекс камеры сердца ( $k \in \{la, lv\}$ ),  $V^0$  — объём камеры сердца в ненапряжённом состоянии,  $P^0$  — значение давления, принимаемого за точку отсчёта,  $I$  — коэффициент инерционности стенок камеры,  $R$  — коэффициент

гидравлического сопротивления камеры. Используя концепцию переменной упругости миокарда, зависимость  $E(t)$  зададим в виде

$$E(t) = E^d + \frac{E^s - E^d}{2} e(t), \quad 0 \leq e(t) \leq 1, \quad (22)$$

где функция активации  $e(t)$  является непрерывной периодической функцией времени с периодом равным длительности сердечного цикла. Закон сохранения массы для камер

$$\frac{dV_{la}}{dt} = Q_{lpv} - Q_{mi}, \quad \frac{dV_{lv}}{dt} = Q_{mi} - Q_{ao}. \quad (23)$$

где  $Q_{lpv}$  — поток из лёгочных вен в предсердие,  $Q_{mi}$  — поток из предсердия в желудочек через митральный клапан,  $Q_{ao}$  — поток из желудочка в аорту (см. рисунок 2). Потоки между камерами или между камерой и соединённым с ним сосудом будем описывать законом Пуазейля

$$Q_{ao} = g_{ao}(\theta_{ao}) \frac{P_{lv} - P_{sas}}{R_{ao}}, \quad Q_{mi} = g_{mi}(\theta_{mi}) \frac{P_{la} - P_{lv}}{R_{mi}}, \quad Q_{lpv} = \frac{P_{lpv} - P_{la}}{R_{lpv}}, \quad (24)$$

где

$$g(\theta_k) = \begin{cases} 0, & \theta_k < \theta_k^{min}, \\ \frac{(1 - \cos \theta_k)^2}{(1 - \cos \theta_k^{max})^2}, & \theta_k^{min} \leq \theta_k \leq \theta_k^{max}, \\ 1, & \theta_k > \theta_k^{max}. \end{cases} \quad k \in \{ao, mi\} \quad (25)$$

Уравнения движения аортального и митрального клапанов зададим на основе второго закона Ньютона

$$\begin{aligned} \frac{d^2 \theta_{ao}}{dt^2} &= -K_{ao}^f \frac{d\theta_{ao}}{dt} + (P_{lv} - P_{sas}) K_{ao}^p \cos \theta_{ao} + K_{ao}^b Q_{ao} \cos \theta_{ao} - \\ &\quad - K_{ao}^v Q_{ao} \sin 2\theta_{ao} \tilde{f}_{ao}, \\ \frac{d^2 \theta_{mi}}{dt^2} &= -K_{mi}^f \frac{d\theta_{mi}}{dt} + (P_{la} - P_{lv}) K_{mi}^p \cos \theta_{mi} + K_{mi}^b Q_{mi} \cos \theta_{mi} - \\ &\quad - K_{mi}^v Q_{mi} \sin 2\theta_{mi} \tilde{f}_{mi}, \end{aligned} \quad (26)$$

где  $K_k^f$ ,  $K_k^p$ ,  $K_k^b$ ,  $K_k^v$  — некоторые константы. В правой части (26) первое слагаемое описывает действие силы трения, возникающей в результате сопротивления в тканях в основании клапана, второе — силу, возникающую за счёт градиента давления, спроецированного на нормаль к створкам клапана, третье — ускорение, сообщаемое потоком крови, четвертое — описывает потери, связанные с образованием вихрей за клапаном. Функции

$$\begin{aligned} \tilde{f}_{ao} &= \frac{1}{2} \left( 1 + \tanh \tilde{A}_{ao} (P_{lv} - P_{sas}) \right), \quad \tilde{A}_{ao} = 10, \\ \tilde{f}_{mi} &= \frac{1}{2} \left( 1 + \tanh \tilde{A}_{mi} (P_{la} - P_{lv}) \right), \quad \tilde{A}_{mi} = 10, \end{aligned} \quad (27)$$

позволяют осуществить гладкое переключение в (27) в соответствии со знаком разницы давлений через соответствующий клапан.

Начальные условия заданы в виде

$$V_k(0) = V_k^0, \frac{dV_k}{dt}(0) = 0, \theta_l(0) = 0, \frac{d\theta_l}{dt}(0) = 0, k \in \{la, lv\}, l \in \{ao, mi\},$$

где  $V_k^0$  — значения объёмов камер сердца в начале систолы, камеры и клапаны в этот момент закрыты и покоятся. Конкретные значения начальных условий не играют большой роли, поскольку отыскивается периодическое решение.

Существенным отличием от других моделей является связь модели движения клапанов (27) с точечной моделью динамики объёмов камер сердца (21). Идентификация параметров пациента, включая частоту сердечных сокращений, углы открытия клапанов, объем камер, может быть выполнена в обычной клинике с помощью эхокардиографии и других общепринятых методов. Измерение некоторых параметров модели (коэффициента инерции, гидравлического сопротивления, переменной функции упругости) может быть выполнено только в рамках уникального клинического исследования по заранее разработанной методике. Эти параметры могут определяться путем подбора известных измеренных и вычисленных переменных.

В разделе 1.9 представлена *модель кровотока в микроциркуляторном русле*, включающая алгоритм воспроизведения реалистичной структуры микроциркуляторной сети и модель течения в микрососудах. В п. 1.9.1 предложен алгоритм реконструкции структуры микроциркуляторного русла в кубической ячейке. В п. 1.9.2 предложена модель течения крови в микроциркуляторном русле. Пусть  $V$  — множество узлов сети,  $E$  — множество рёбер (микрососудов). Каждое ребро задаётся парой концевых узлов  $(u, v)$ :  $u, v \in V$ . Каждая конкретная сеть задается парой множеств  $(V, E)$ . Характерное количество микрососудов в  $1 \text{ см}^3$  пропорционально  $10^5$ . Кровоток в микроциркуляторном русле рассчитывается на основе закона Пуазейля и закона сохранения массы в узлах, представляющих соединения микрососудов

$$Q_{uv} = \frac{P_v - P_u}{R_{uv}}, \forall uv, \sum_{uv \in \mathcal{P}_u} Q_{uv} = 0, \forall u, \quad (28)$$

где  $Q_{uv}$  — объёмный поток между узлами  $u$  и  $v$ , если они соединены ребром  $(u, v)$ ,  $P_u$  — давление в узле  $u$ ,  $R_{uv}$  — коэффициент гидродинамического сопротивления ребра  $(u, v)$ ,  $\mathcal{P}_u$  — множество рёбер, имеющих общий узел  $u$ . Нелинейные эффекты, связанные с неньютоновским поведением крови, предлагается учитывать следующей эмпирической зависимостью

$$R_{uv} = \frac{8\mu l_{uv}}{\pi k_{uv} r_{uv}^4} (1 + \alpha Q_{uv}^2)^{-1}, \quad (29)$$

где  $l_{uv}$  — длина ребра,  $r_{uv}$  — радиус ребра,  $k_{uv} = 1$  для нормальных сосудов и  $k_{uv} > 1$  для новообразованных сосудов при их росте около опухоли.

## Вторая глава

Во второй главе описаны использованные в работе технологии проведения расчётов. В разделе 2.1 описана численная дискретизация одномерной модели кровотока и различных постановок граничных условий. В разделе 2.2 представлены численные исследования граничных условий нового типа. В п. 2.2.1 рассмотрена модель, состоящая из двух последовательно соединённых сосудов, параметры которых близки к типичным параметрам аорты человека. С помощью численных экспериментов показано, что использование в граничных условиях условий непрерывности интеграла Бернулли или давления в области соединения повышает абсолютную погрешность по сравнению с использованием новых граничных условий. Наибольшая разница проявляется в начале и в конце систолы.

На рисунках 3, 4 представлены распределения по длине сосуда максимальных по времени абсолютных отклонений давлений и скоростей, численно полученных в модели сплошного сосуда и в моделях с использованием условия непрерывности интеграла Бернулли и (9). В первом случае наблюдается скачок абсолютного отклонения как давления, так и скорости. Во втором случае происходит незначительное падение абсолютного отклонения давления. При этом абсолютная погрешность скорости непрерывна. Таким образом, наличие точки соединения сосудов с использованием условия непрерывности интеграла Бернулли приводит к значительному повышению абсолютной погрешности решения при переходе через точку соединения. При переходе от модельной задачи к реалистичной сети, содержащей сотни точек, это может существенно исказить результаты.

Максимальная относительная разница численных решений между моделью с использованием условия непрерывности интеграла Бернулли и моделью с непрерывным давлением составила не более 0.5% для рассчитанного давления и 0.1% для скорости.

В п. 2.2.2 рассматривается модель, состоящая из двух последовательно соединённых магистральных сосудов, к которым присоединён ещё один сосуд (ответвление). Диаметр ответвления изменяется от 2 см до 0.4 см. С помощью численных экспериментов показано, что уменьшение диаметра ответвления

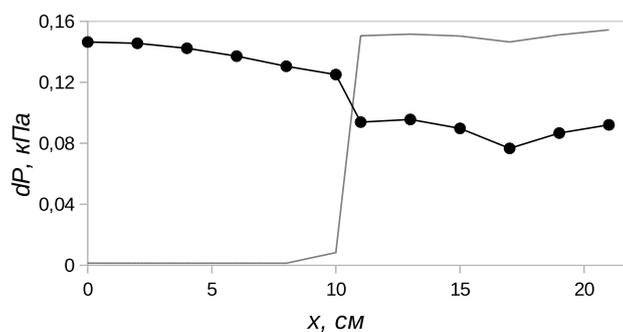


Рис. 3: Максимум абсолютной погрешности давления по длине сосуда для новой модели (линия с маркерами) и модели с использованием интеграла Бернулли (линия без маркеров).

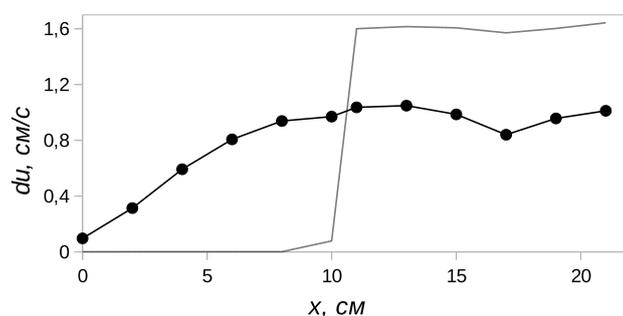


Рис. 4: Максимум абсолютной погрешности скорости по длине сосуда для новой модели (линия с маркерами) и модели с использованием интеграла Бернулли (линия без маркеров).

приводит к повышению систолического давления и скорости в магистральном сосуде до величин, которые наблюдаются в сплошном сосуде.

На рисунке 5 представлена зависимость максимальной относительной разницы давления и скорости в зависимости от отношения параметра  $(S_0)_3$  в ответвлении к  $(S_0)_{1,2}$  магистрального сосуда. При снижении  $(S_0)_3 / (S_0)_{1,2}$  от 1 до 0.04 относительное отклонение как давления, так и скорости падает от 50% до 3%, что соответствует теоретическим ожиданиям при  $d_3 \rightarrow 0$ .

В разделе 2.3 описывается численный метод, использованный для построения вычислительной модели кровотока в сердце.

В разделе 2.4 представлено описание программного комплекса. Программная реализация всех моделей была выполнена на языке Fortran. Код структурирован и позволяет независимо изменять различные модули, задающие правую часть системы гиперболических уравнений, численный метод для расчёта внутренних точек, численный метод для расчёта точек соединения сосудов, численный метод для системы обыкновенных дифференциальных

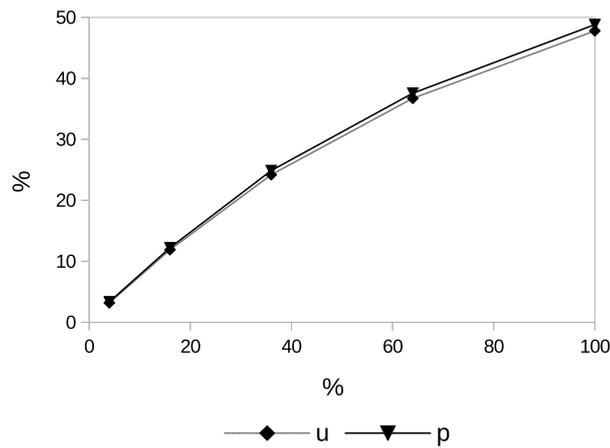


Рис. 5: Максимальное относительное отклонение скорости и давления от соответствующих значений в сплошном сосуде в зависимости от площади ответвления.

уравнений, описывающих динамику кровотока в камерах сердца. На входе в вычислительный модуль подаются файлы, содержащие топологическую одномерную структуру сосудистой сети, функциональные параметры элементов (сосудов, камер сердца и т.п.), начальные условия. Возможен запуск в режиме продолжения расчётов на основе предварительно сохранённых данных.

Для расчёта кровотока в области микроциркуляции задаются количество сосудов, размер области, частота встречаемости сосуда в зависимости от длины и корреляция между длиной и диаметром сосуда, давление на входе и выходе из сети, вязкость крови.

Сборка вычислительного модуля для расчёта кровотока в коронарных сосудах и отношений давления после и до стеноза при максимальном кровотоке (ФРК) на основе индивидуальных данных пациентов, была встроена в пакет MultiVox ([www.multivox.ru](http://www.multivox.ru)). Использование интерфейса MultiVox не требует навыков в области обработки данных, математического моделирования и численных методов. Интерфейс позволяет обрабатывать медицинские изображения в стандартном формате данных DICOM, полученные при КТ исследовании, и получать трёхмерную и одномерную структуры аорты и коронарных сосудов конкретного пациента. Пользователь может управлять процессом сегментации путём изменения порогового значения фильтра Франжи, выделяющего трубчатые структуры (сосуды). При расчёте значений ФРК для коронарных стенозов длительность выполнения всех этапов подготовки данных и вычислений составляет не более получаса на персональном компьютере.

## Третья глава

В третьей главе представлены примеры прикладного использования разработанных моделей как в физиологии, так и в персонализированной медицине. В разделе 3.1 сформулирован *алгоритм пациент-ориентированной настройки одномерной сетевой динамической модели кровотока*:

Этап 1. Задаются кривая сердечного выброса и первичные значения терминального артерио-венозного гидродинамического сопротивления и СРПВ.

Этап 2. Корректировка терминальных гидродинамических сопротивлений путём минимизации отклонений рассчитываемых и измеренных скоростей в контрольных точках.

Этап 3. Корректировка СРПВ путём минимизации отклонений рассчитываемых и измеренных скоростей в контрольных точках.

Описанная трёхэтапная процедура позволила во всех рассматриваемых случаях добиться расхождения между рассчитанными и измеренными значениями в среднем не более 5%.

В разделе 3.2 рассматриваются задачи персонализированного моделирования кровотока в церебральном отделе системного круга кровообращения. В п. 3.2.1 приведён краткий обзор основных моделей кровотока в сосуде со стенозирующим атеросклерозом. В п. 3.2.2 представлены результаты сравнения вычислительной оценки гемодинамических характеристик после устранения стенозов в сонных артериях со значениями, измеренными у пациентов. Для численного исследования использовались анонимизированные данные пяти пациентов. Параметры подбирались так, чтобы различия между измеренной и рассчитанной скоростями кровотока не превышали 5–6%. При сравнении измеренных и рассчитанных скоростей среднее относительное отклонение составило 3%, максимальное — 9%. Таким образом, продемонстрирована хорошая предсказуемость послеоперационных скоростей крови с помощью разработанной вычислительной модели.

В п. 3.2.3 проанализировано влияние шести вариантов анатомической организации Виллизиева круга (ВК) на церебральный кровоток при стенозирующем атеросклерозе. С помощью численного моделирования сделаны следующие выводы. Полный ВК обеспечивает возможность кровоснабжения мозговых артерий даже при значительных стенозах сонных или позвоночных артерий. В остальных случаях даже наличие одного стеноза может привести к значительному снижению кровотока в одной из мозговых артерий. Поэтому при оценке степени гемодинамической значимости стеноза важно получить

как можно более точную и детальную информацию о структуре ВК пациента либо использовать наихудший сценарий. С помощью численного моделирования показано, что в некоторых случаях устранение стеноза может улучшить кровоток в одной области, но ухудшить в другой.

В п. 3.2.4 продемонстрирована возможность моделирования церебрального кровотока при патологических извитостях (ПИ) сонных артерий в рамках одномерной модели. С помощью численного моделирования показано, что наличие извитости существенно снижает кровоток в мозговой артерии и понижает давление в ВК даже при наличии нормального коллатерального пути через внутреннюю сонную артерию. Эффект более ярко выражен при пониженном артериальном давлении (при гипотонии). В рассмотренных случаях снижение кровотока по сравнению со случаем без извитости доходит до 15%. Результаты расчётов согласуются с известной гипотезой о том, что при гипотонии риски цереброваскулярных осложнений при наличии извитостей повышаются.

Раздел 3.3 посвящен вычислительной оценке коронарного кровотока при различных вариантах нарушения ритма сердца. В п. 3.3.1 сетевая одномерная модель кровотока дополняется уравнениями, позволяющими моделировать изменение сердечного выброса и отношения длительности систолы к длительности диастолы при изменениях частоты сердечных сокращений. Также модель дополнена описанием сжимающего действия миокарда на коронарные сосуды путём изменения терминального сопротивления. Расширенная модель применяется для оценки коронарного кровотока при асинхронном функционировании желудочков под действием кардиостимуляции (п. 3.3.2), при тахикардии и брадикардии (п. 3.3.3), при наличии синдрома удлинённого интервала QT (п. 3.3.4), а также при преждевременном сокращении желудочков (п. 3.3.5). В п. 3.3.6 проведен анализ достоинств и недостатков подхода.

В разделе 3.4 проводится вычислительная оценка сердечного выброса при стенозах клапанов сердца. В п. 3.4.1 производится сравнение точечных моделей сердца с мгновенным и динамическим функционированием клапанов. С помощью модели, учитывающей динамику открытия и закрытия клапанов путём вычислительных экспериментов оценивается влияние недостаточности митрального (п. 3.4.2) и аортального (п. 3.4.3) клапанов на кривую сердечного выброса. Рассмотренная динамическая точечная модель сердечной динамики основана на физических принципах и законах и позволяет проводить физиологически корректное моделирование нормальных состояний и некоторых сердечных заболеваний. Преимущество такого подхода — низкая вычислительная стоимость и зависимость от небольшого количества парамет-

ров, которые могут быть определены во многих медицинских учреждениях. В п. 3.4.4 выполнен анализ достоинств и недостатков подхода.

В разделе 3.5 представлены результаты моделирования кровотока в микроциркуляторном русле с новообразующимися сосудами. В п. 3.5.1 с помощью численного моделирования проводится анализ равномерности распределения площади поверхности капилляров по объёму. В п. 3.5.2 анализируется распределение объёмного кровотока по объёму. Таким образом, в пп. 3.5.1, 3.5.2 обоснована физиологическая корректность разработанной вычислительной модели. В п. 3.5.3 представлены результаты вычислительных экспериментов по моделированию кровотока в микроциркуляторном русле в норме и при опухолевом ангиогенезе.

## **Заключение**

В заключении сформулированы результаты работы, представлен их анализ, а также указаны перспективы развития работы и использования её результатов. Полученные результаты имеют высокую теоретическую значимость для дальнейшей разработки новых эффективных и детальных персонализированных моделей кровообращения и практическую междисциплинарную значимость в физиологии и медицине.

## **Приложения**

В приложении А представлены параметры одномерных моделей сетей сосудов, использованных в работе.

## **Основные результаты работы**

В работе приведено обоснование и получены условия представимости одномерной модели гемодинамики в виде системы нелинейных гиперболических уравнений. Теоретическая значимость новых граничных условий состоит в том, что их использование обеспечивает асимптотический переход решения в области соединения сосудов к решению в одном сплошном сосуде.

Для описания течения крови в глубоких венах предложена и теоретически обоснована новая одномерная модель. Неотражающие граничные условия представляют практический интерес при проведении моделирования кровотока в урезанных фрагментах сосудистых сетей. Оригинальная модель кровотока в сердце учитывает процессы открытия и закрытия клапанов, что позволяет более точно описать особенности сердечного выброса при патологиях

клапанов сердца. Использование новой модели сердца позволило устранить немонотонность численного решения, наблюдавшуюся в ранее разработанных моделях.

Практическое использование модели микроциркуляторного кровотока при опухолевом ангиогенезе состоит в возможности создания новых моделей развития опухоли, учитывающих приток питательных веществ и метаболизм, что приведёт к созданию новых эффективных стратегий антиангиогенной терапии онкологических заболеваний.

Методика моделирования сердечно-сосудистой системы пациента с патологиями и методика предсказательного вычислительного анализа гемодинамики после сосудистых операций по устранению стеноза представляют большой практический интерес с точки зрения использования в клинических центрах сердечно-сосудистой хирургии. Некоторые аспекты разработанной методики моделирования кровотока в сердечно-сосудистой системе апробированы в научных медицинских исследованиях при комплексном анализе микроциркуляторного кровотока глаза при субклиническом атеросклерозе и артериальной гипертензии и при неинвазивном анализе фракционного резерва кровотока у пациентов с ишемической болезнью сердца.

Успешный опыт внедрения полученных математических результатов в клиническую практику, несомненно, будет полезен в дальнейшем для масштабирования и эффективного решения широкого спектра прикладных медицинских задач, что внесёт существенный вклад в социально-экономическое развитие РФ за счёт снижения негативных последствий социально значимых заболеваний, повышения качества жизни и трудоспособности населения.

## Публикации автора по теме диссертации

1. **Симаков С.С.** Новые граничные условия для одномерных сетевых моделей гемодинамики // *Журнал вычислительной математики и математической физики*. — 2021. — Т. 61, № 12. — С. 2109–2124.
2. **Simakov S.S.** Spatially averaged haemodynamic models for different parts of cardiovascular system // *Russian journal of numerical analysis and mathematical modeling*. — 2020. — Vol. 35, no. 5. — Pp. 285–294.
3. **Simakov S.S.** Lumped parameter heart model with valve dynamics // *Russian journal of numerical analysis and mathematical modeling*. — 2019. — Vol. 34, no. 5. — Pp. 289–300.

4. **Симаков С.С.** Современные методы математического моделирования кровотока с помощью осредненных моделей // *Компьютерные исследования и моделирование*. — 2018. — Т. 10, № 5. — С. 581–604.
5. *Dobroserdova T., Olshanskii M., Simakov S.* Multiscale coupling of compliant and rigid walls blood flow models // *International journal for numerical methods in fluids*. — 2016. — Vol. 82, no. 12. — Pp. 799–817.
6. *Bessonov N., Sequeira A., Simakov S. et al.* Methods of blood flow modelling // *Mathematical modelling of natural phenomena*. — 2016. — Vol. 11, no. 1. — Pp. 1–25.
7. *Василевский Ю.В., Саламатова В.Ю., Симаков С.С.* Об эластичности сосудов в одномерных моделях гемодинамики // *Журнал вычислительной математики и математической физики*. — 2015. — Т. 55, № 9. — С. 1599–1610.
8. *El Khatib N., . . . , Simakov S. et al.* Mathematical modelling of atherosclerosis // *Mathematical modelling of natural phenomena*. — 2019. — Vol. 14, no. 6. — P. 201950.
9. *Vassilevskii Yu., Simakov S., Salamatova V. et al.* Numerical issues of modelling blood flow in networks of vessels with pathologies // *Russian journal of numerical analysis and mathematical modelling*. — 2011. — Vol. 26, no. 6. — Pp. 605–622.
10. *Vassilevski Yu., Simakov S., Salamatova V. et al.* Blood flow simulation in atherosclerotic vascular network using fiber–spring representation of diseased wall // *Mathematical modelling of natural phenomena*. — 2011. — Vol. 6, no. 5. — Pp. 333–349.
11. *Vassilevskii Yu., Simakov S., Salamatova V. et al.* Vessel wall models for simulation of atherosclerotic vascular networks // *Mathematical modelling of natural phenomena*. — 2011. — Vol. 6, no. 7. — Pp. 82–99.
12. **Simakov S.S., Timofeev A.E., Gamilov T.M. et al.** Analysis of the impact of left ventricular assist devices on the systemic circulation // *Russian journal of numerical analysis and mathematical modelling*. — 2020. — Vol. 35, no. 5. — Pp. 295–314.
13. **Simakov S., Timofeev A., Gamilov T. et al.** Analysis of operating modes for left ventricle assist devices via integrated models of blood circulation // *Mathematics*. — 2020. — Vol. 8, no. 8. — P. 1331.

14. *Ge X., Simakov S., Liu Y., Liang F.* Impact of arrhythmia on myocardial perfusion: a computational model-based study // *Mathematics*. — 2021. — Vol. 9, no. 17. — P. 2128.
15. *Gamilov T., ..., Alastruey J., Simakov S.* Computational analysis of coronary blood flow: the role of asynchronous pacing and arrhythmias // *Mathematics*. — 2020. — Vol. 8, no. 8. — P. 1205.
16. *Gamilov T.M., Liang F.Y., Simakov S.S.* Mathematical modeling of the coronary circulation during cardiac pacing and tachycardia // *Lobachevskii journal of mathematics*. — 2019. — Vol. 40, no. 4. — Pp. 448–458.
17. *Simakov S.S., Gamilov T.M., Liang F. et al.* Numerical evaluation of the effectiveness of coronary revascularization // *Russian journal of numerical analysis and mathematical modelling*. — 2021. — Vol. 36, no. 5. — Pp. 303–312.
18. *Simakov S., Gamilov T., Liang F., Kopylov P.* Computational analysis of haemodynamic indices in synthetic atherosclerotic coronary networks // *Mathematics*. — 2021. — Vol. 9, no. 18. — P. 2221.
19. *Wu Q., Vassilevski Yu., Simakov S.S., Liang F.* Comparison of algorithms for estimating blood flow velocities in cerebral arteries based on the transport information of contrast agent: An in silico study // *Computers in biology and medicine*. — 2022. — Vol. 141. — P. 105040.
20. *Ge X., ..., Simakov S., Liang F.* Comparison of instantaneous wave-free ratio (iFR) and fractional flow reserve (FFR) with respect to their sensitivities to cardiovascular factors: A computational model-based study // *Journal of interventional cardiology*. — 2020. — Vol. 2020. — P. 4094121.
21. *Ge X., ..., Simakov S. et al.* Model-based analysis of the sensitivities and diagnostic implications of FFR and CFR under various pathological conditions // *International journal for numerical methods in biomedical engineering*. — 2019. — Vol. 37. — P. e3257.
22. *Carson J.M., ..., Simakov S. et al.* Non-invasive coronary CT angiography-derived fractional flow reserve: A benchmark study comparing the diagnostic performance of four different computational methodologies // *International journal for numerical methods in biomedical engineering*. — 2019. — Vol. 35, no. 10. — P. e3235.
23. *Simakov S.S., Gamilov T.M., Kopylov F.Y., Vasilevskii Y.V.* Evaluation of hemodynamic significance of stenosis in multiple involvement of the coronary

- vessels by mathematical simulation // *Bulletin of experimental biology and medicine*. — 2016. — Vol. 162, no. 1. — Pp. 111–114.
24. *Vassilevski Y.V., . . . , Simakov S.S. et al.* Patient-specific anatomical models in human physiology // *Russian journal of numerical analysis and mathematical modelling*. — 2015. — Vol. 30, no. 3. — Pp. 185–201.
  25. *Gamilov T., Kopylov Ph., Pryamonosov R., Simakov S.* Virtual fractional flow reserve assessment in patient-specific coronary networks by 1D hemodynamic model // *Russian journal of numerical analysis and mathematical modelling*. — 2015. — Vol. 30, no. 5. — Pp. 269–276.
  26. *Gamilov T., . . . , Simakov S., Vassilevski Y.* Patient specific haemodynamic modeling after occlusion treatment in leg // *Mathematical modelling of natural phenomena*. — 2014. — Vol. 9, no. 6. — Pp. 85–97.
  27. *Simakov S., Gamilov T., Soe Y.N.* Computational study of blood flow in lower extremities under intense physical load // *Russian journal of numerical analysis and mathematical modelling*. — 2013. — Vol. 28, no. 5. — Pp. 485–503.
  28. *Dobroserdova T.K., Vassilevskii Yu.V., Simakov S.S. et al.* Two-scale hemodynamic modelling for patients with Fontan circulation // *Russian journal of numerical analysis and mathematical modelling*. — 2021. — Vol. 36, no. 5. — Pp. 267–278.
  29. *Gognieva D., . . . , Simakov S. et al.* Noninvasive assessment of the fractional flow reserve with the CT FFRc 1D method: Final results of a pilot study // *Global heart*. — 2021. — Vol. 16, no. 1. — P. 837.
  30. *Gognieva D.G., . . . , Simakov S.S., . . . .* Non-invasive fractional flow reserve: A comparison of one-dimensional and three-dimensional mathematical modeling effectiveness // *Cardiovascular therapy and prevention*. — 2020. — Vol. 19, no. 2. — P. 2303.
  31. *Гогниева Д.Г., . . . , Симаков С.С., . . . .* Неинвазивная оценка фракционного резерва коронарного кровотока при помощи одномерной математической модели. промежуточные результаты пилотного исследования // *Российский кардиологический журнал*. — 2019. — Т. 24, № 3. — С. 60–68.
  32. *Гониева Д.Г., . . . , Simakov S.S., . . . .* Неинвазивная оценка фракционного резерва коронарного кровотока с применением методики математического моделирования у пациентов с ишемической болезнью сердца // *Кардиология*. — 2018. — Т. 58, № 12. — С. 85–92.

33. Буренчев Д.В., . . . , **Симаков С.С.**, Василевский Ю.В. Математическая модель прогнозирования кровотока в экстракраниальных отделах брахиоцефальных артерий на предоперационном этапе каротидной эндартерэктомии // *Российский кардиологический журнал*. — 2017. — № 4. — С. 88–92.
34. Копылов Ф.Ю., Быкова А.А., . . . , **Симаков С.С.** Бессимптомный атеросклероз брахиоцефальных артерий — современные подходы к диагностике и лечению // *Терапевтический архив*. — 2017. — Т. 89, № 4. — С. 95–100.
35. Копылов Ф.Ю., Быкова А.А., Василевский Ю.В., **Симаков С.С.** Роль измерения фракционированного резерва кровотока при атеросклерозе коронарных артерий // *Терапевтический архив*. — 2015. — Т. 87, № 9. — С. 106–113.
36. Golov A. V., **Simakov S.S.** Personalized computational evaluation of physical endurance in a treadmill test with increasing load // *Lobachevskii journal of mathematics*. — 2020. — Vol. 41, no. 12. — Pp. 2648–2663.
37. Golov A., **Simakov S.**, Soe Y.N. et al. Multiscale CT-based computational modeling of alveolar gas exchange during artificial lung ventilation, cluster (Biot) and periodic (Cheyne-Stokes) breathings and bronchial asthma attack // *Computation*. — 2017. — Vol. 5, no. 1. — P. 11.
38. Голов А.В., **Симаков С.С.** Математическая модель регуляции легочной вентиляции при гипоксии и гиперкапнии // *Компьютерные исследования и моделирование*. — 2017. — Т. 9, № 2. — С. 297–310.
39. **Симаков С.С.**, Холодов А.С. Численное исследование содержания кислорода в крови человека при низкочастотных воздействиях // *Математическое моделирование*. — 2008. — Т. 20, № 4. — С. 87–102.
40. Gorodnova N. O., Kolobov A. V., Mynbaev O. A., **Simakov S.S.** Mathematical modeling of blood flow alteration in microcirculatory network due to angiogenesis // *Lobachevskii journal of mathematics*. — 2016. — Vol. 37, no. 5. — Pp. 541–549.
41. Кузнецов М.Б., Городнова Н.О., **Симаков С.С.**, Колобов А.В. Многомасштабное моделирование роста, прогрессии и терапии ангиогенной опухоли // *Биофизика*. — 2016. — Т. 61, № 5. — С. 1029–1039.
42. Tauraginskii R. A., Lurie F., **Simakov S.**, Agalarov R. Venous reflux in the great saphenous vein is driven by a suction force provided by the calf muscle

- pump in the compression–decompression maneuver // *Journal of vascular surgery: venous and lymphatic disorders*. — 2021. — Vol. 9, no. 5. — Pp. 1282–1290.
43. *Tauraginskii R.A., . . . , Simakov S., Borsuk D.* Blood flow from competent tributaries is likely contributor to distally increasing reflux volume in incompetent great saphenous vein // *Journal of vascular surgery: venous and lymphatic disorders*. — 2022. — Vol. 10. — Pp. 69–74.
  44. *Tauraginskii R.A., . . . , Simakov S. et al.* Reflux volume is determined by ejected blood volume from the calf venous reservoir // *Journal of vascular surgery: venous and lymphatic disorders*. — 2020. — Vol. 8, no. 6. — Pp. 1090–1096.
  45. *Tauraginskii R.A., Simakov S., Borsuk D. et al.* The immediate effect of physical activity on ultrasound-derived venous reflux parameters // *Journal of vascular surgery: venous and lymphatic disorders*. — 2020. — Vol. 8, no. 4. — Pp. 640–645.
  46. *Tauraginskii R.A., Lurie F., Simakov S. et al.* Gravity force is not a sole explanation of reflux flow in incompetent great saphenous vein // *Journal of vascular surgery: venous and lymphatic disorders*. — 2019.
  47. *Vassilevski Y.V., Simakov S.S., Kapranov S.A.* A multi-model approach to intravenous filter optimization // *Numerical methods in biomedical engineering*. — 2010. — Vol. 26, no. 7. — Pp. 915–925.
  48. Personalized computational hemodynamics: models, methods, and applications for vascular surgery and antitumor therapy / Yu. Vassilevski, M. Olshanskii, **S. Simakov** et al. — Academic Press, 2020.
  49. **Simakov S.**, *Gamilov T.* Computational study of the effect of blood viscosity to the coronary blood flow by 1D haemodynamics approach // Smart Innovation, Systems and Technologies: Smart Modelling for Engineering Systems / Ed. by M.N. Favorskaya, A.V. Favorskaya, I.B. Petrov, L.C. Jain. — Springer Nature Singapore Pte Ltd., 2021. — Vol. 214. — Pp. 1–12.
  50. *Gamilov T., Simakov S.* Blood flow under mechanical stimulations // Proceedings of the 12th International Symposium on Computer Science in Sport (IACSS 2019) / Ed. by M. Lames, A. Danilov, Y. Vassilevski, E. Timme. — Springer, 2020. — Vol. 1028 AISC of *Advances in Intelligent Systems and Computing*. — Pp. 143–150.

51. **Simakov S.**, *Gamilov T.* Computational study of the cerebral circulation accounting for the patient-specific anatomical features // Smart Innovation, Systems and Technologies: Smart Modelling for Engineering Systems / Ed. by I.B. Petrov, A.V. Favorskaya, M.N. Favorskaya et al. — 2019. — Vol. 133. — Pp. 309–330.
52. *Gamilov T.*, *Kopylov P.*, **Simakov S.** Computational simulations of fractional flow reserve variability // Numerical mathematics and advanced applications — ENUMATH 2015, Lecture notes in computational science and engineering / Ed. by B. Karasözen. — 2016. — Vol. 112. — Pp. 499–508.
53. Personalized anatomical meshing of human body with applications / Y. Vassilevski, . . . , **S. Simakov**, T. Gamilov // Modeling the heart and the circulatory system / Ed. by A. Quarteroni. — Springer, 2015. — Pp. 221–236.
54. *Холодов А.С.*, **Симаков С.С.** Численный анализ воздействия акустических возмущений на функцию легких и гемодинамику малого круга кровообращения // Медицина в зеркале информатики / Под ред. О.М. Белоцерковский, А.С. Холодов. — М.:Наука, 2008. — С. 124–144.
55. **Симаков С.С.**, *Холодов А.С.*, *Евдокимов А.В.* Методы расчета глобального кровотока в организме человека с использованием гетерогенных вычислительных моделей // Медицина в зеркале информатики / Под ред. О.М. Белоцерковский, А.С. Холодов. — М.:Наука, 2008. — С. 145–170.
56. *Gamilov T.*, *Alastruey J.*, **Simakov S.** Linear optimization algorithm for 1D hemodynamics parameter estimation // Proceedings of the 6th European Conference on Computational Mechanics: Solids, Structures and Coupled Problems, ECCM 2018 and 7th European Conference on Computational Fluid Dynamics, ECFD 2018. — CIMNE, 2020. — Pp. 1845–1850.
57. Sensitivity of coronary flow reserve to cardiovascular parameters: A computational model-based study / X. Ge, F. Liang, Y. Vassilevski, **S. Simakov** // 2018 IEEE EMBS Conference on Biomedical Engineering and Sciences, IECBES 2018 — Proceedings. — 2019. — Pp. 32–35.
58. Model-based study on the hemodynamic effects of graduated compression stockings in supine and standing positions / T. Wang, . . . , **S. Simakov** et al. // 2018 IEEE EMBS Conference on Biomedical Engineering and Sciences, IECBES 2018 - Proceedings. — 2019. — Pp. 27–31.

59. *Karlov V., Simakov S.* An algorithm for visualization of patient-specific CT-based vascular data for the model of 1D hemodynamics // CEUR Workshop Proceedings. — Vol. 2475. — 2019. — Pp. 52–61.
60. *Gamilov T.M., Pryamonosov R.A., Simakov S.S.* Modeling of patient-specific cases of atherosclerosis in carotid arteries // Proceedings of the VII European Congress on Computational Methods in Applied Sciences and Engineering, ECCOMAS Congress 2016, Crete, Greece, 5-10 June / Ed. by M. Papadrakakis, V. Papadopoulos, G. Stefanou, V. Plevris. — Vol. 1. — 2016. — Pp. 81–89.
61. Patient-specific blood flow modelling for medical applications / T. Dobroserdova, **S. Simakov**, T. Gamilov et al. // MATEC Web of Conferences. — Vol. 76. — 2016. — P. 05001.
62. The model of global blood circulation and applications / T.K. Dobroserdova, Y.V. Vassilevski, **S.S. Simakov** et al. // IFMBE Proceedings. — Vol. 45. — 2015. — Pp. 403–406.