

УДК 541.182+537

© А. Л. Буляница, И. С. Черняков., А. А. Евстапов, 2020

МОДЕЛИРОВАНИЕ ПРОЦЕССА ОБРАЗОВАНИЯ ВЕНОЗНОГО ТРОМБА НА МИКРОСИСТЕМАХ "ОРГАН-НА-ЧИПЕ"

Рассмотрены вариант имитации процесса образования тромба и изучение влияния при этом гидродинамических и температурных условий течения жидкой среды с применением микрофлюидного устройства, выполненного в соответствии с принципами создания микросистем "орган-на-чипе". Собственно формирование тромба физически имитировано процессом образования нерастворимого осадка фосфата кальция. Оценена возможность применения таких способов варьирования скорости химической реакции, как разбавление/концентрирование реагентов, изменение температуры, и их влияние на образование данного осадка. В первом случае изменяется скорость реакции, но не константа скорости; во втором — константа скорости (согласно зависимости Аррениуса), а вместе с ней и скорость.

В характеристиках буфера учтены физико-химические показатели бедренной вены и венозной крови, диаметр и средняя скорость конвективного движения, плотность и коэффициент вязкости. Указанная информация позволяет, основываясь на совокупности критериев подобия гидродинамических явлений, обеспечить максимальную имитацию реальной динамики тромбообразования с возможным уменьшением временного масштаба — от среднего периода формирования тромба 29 мес. до, например, 29 ч.

Кл. сл.: "орган-на-чипе", образование нерастворимого осадка, тромбообразование (тромбоз), постоянный сосудистый доступ (ПСД), синтетический протез, коэффициент детерминации, формула Аррениуса, кинетика химической реакции, характеристики пациента

ВВЕДЕНИЕ

Определение условий образования тромбов, в частности, в постоянном сосудистом доступе (ПСД), сформированном синтетическим протезом на нижних конечностях — одна из важнейших задач практической медицины в сфере заместительной почечной терапии методом гемодиализа. Одно из актуальных направлений — определение примерно времени тромбообразования (тромбоза), оценка факторов, влияющих на этот процесс, и выявление способов управления этим процессом, включая различные виды медикаментозной терапии.

Устройства "орган-на-чипе" позволяют осуществить имитацию процесса тромбообразования, включая и моделирование различных воздействий. Используя подобие гидродинамических явлений, возможно обеспечить временное масштабирование (масштабное ускорение) всех стадий изучаемого процесса. Например, характерные масштабы реального времени — месяцы и сутки сократить до часов и минут.

Процесс тромбообразования может быть в первом приближении имитирован химическими реакциями с формированием нерастворимых осадков, например карбоната кальция. В этом случае эффекты влияния клиничко-медицинских факторов, в частности вид терапии, могут быть учтены путем

корректировок условий проведения и, как следствие, изменением скорости химической реакции образования нерастворимого осадка — "имитатора" тромба. Основными путями могут быть изменение как концентраций реагентов без корректировки константы скорости реакции, так и константы скорости. Последнее может быть выполнено с помощью варьирования температуры реакционной камеры микросистемы "орган-на-чипе".

При этом необходимое воздействие должно быть эффективно, хорошо контролируемо и воспроизводимо. В частности, изменение температуры на сотые доли градуса не может быть стабильно обеспечено на протяжении длительного времени.

Таким образом, возможный перечень ограничен достаточно "грубыми" воздействиями: изменение концентраций не на доли процентов, а на 5–10 % как минимум, корректировка температуры по крайней мере на 0.2–0.3°, а не на сотые доли и т.п.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ (КЛИНИЧЕСКИЕ) ДАННЫЕ

На основании анализа историй болезни 33 пациентов проведена оценка времени (в месяцах) образования тромба в ПСД, сформированном

на нижней конечности. Условно этот показатель назван "Время".

Построена математическая модель многофакторной линейной регрессии (1).

Факторы, используемые для построения модели:

- DS — вид диагноза заболевания, которое привело к развитию терминальной стадии хронической болезни почек. Само по себе это состояние сопряжено с рисками тромбообразования (условное отнесение к группе заболеваний, нумеруемых от 1 до 8);

- Sex — пол (0 — женский, 1 — мужской);

- Therapy — альтернативный вид терапии (0 — препараты ацетилсалициловой кислоты, 1 — антагонист витамина К);

- Hypertension — наличие гипертонической болезни (0 — нет, 1 — есть);

- Fat — наличие ожирения (0 — нет, 1 — есть).

Далее несколько признаков, носящих индикаторный характер (0 — нет, 1 — есть), а именно: Prothr — протромбиновый индекс (менее 80 %), Fibr — фибриноген, D-dimer — Д-димер (более 0.05 мг/л), Leiden — наличие мутации фактора Лейден V и Folat — наличие мутации фолатного фактора.

С учетом вышеуказанных факторов оценка времени формирования тромба может быть представлена как:

$$\begin{aligned} \text{ВРЕМЯ} = & 22.96 + 2.56Ds + 0.92Sex + 17.81Therapy - \\ & - 0.84Hypertension - 2.00Fat - 10.91Prothr - 9.53Fibr + \\ & + 0.55 D-dimer - 21.52Leiden - 2.52Folat. \end{aligned} \quad (1)$$

Среднеквадратичная относительная ошибка оценки времени по представленной выше формуле (1) составляет около 24 %, абсолютная — 8.4 мес. при среднем времени образования тромба примерно 29.3 мес.

Некоторые из использованных в (1) показателей применяются в принятых шкалах оценки риска [1]. В частности, D-dimer и пол используются в номограмме VIENNA оценки риска. Правда, мужской пол — фактор, повышающий риск, что не очень соотносится с формулой (1). То же самое касается и шкалы DASH. Однако при этом шкала CHA2DS2-VASc оценивает женский пол как фактор, наоборот, повышения риска. Повышение концентрации D-dimer'a и по номограмме VIENNA, и по шкале DASH — фактор повышения риска.

Мутация протромбина и мутация типа Лейден — факторы риска, оцениваемые в 3 балла по шкале Каприни, избыточный вес — фактор риска со значением 1 балл по шкале Каприни, как указа-

но в [2]. Критическая величина установлена в 11 баллов. Вышеупомянутые показатели, таким образом, составляют практически 2/3 от этой суммы баллов. Согласно (1), все эти показатели уменьшают время образования тромба, причем более значимые по шкале Каприни в большей степени (достаточно сравнить коэффициенты 10.91 и 21.51 с 2.00 для ожирения). По шкале Каприни вместо ожирения — индекс массы тела, превышающий 25.

Относительная погрешность оценивания времени не превосходит 25 % по абсолютной величине для 23 пациентов (70 %-я часть выборки), относительная погрешность не превосходит 10 % для 16 пациентов (или 48 % от объема выборки).

Абсолютная погрешность оценивания времени не превосходит по модулю 4 мес. для 20 пациентов или в 60.5 % случаев.

Более детально качество аппроксимации иллюстрируется данными табл. 1. Если исключить самые малые значения (до 10) и самые большие (свыше 45), то число пациентов с такими характеристиками — 26 (или 78.8 % от общего числа пациентов).

Большая относительная погрешность прогнозирования (более 25 %) наблюдается в 4 случаях из 26 (15.4 %). От общего числа пациентов число прогнозов с низкой точностью составляет 7 из 33 (или немного более 20 %). Прогноз с относительной погрешностью не более 10 % реализован в 15 из 33 случаев, или более чем у 45 % пациентов. Абсолютная погрешность не более 3 мес. отмечена в 18 случаях из 33.

В частности, в [3] подтверждаются по крайней мере две тенденции, отраженные в данных табл. 1. Первая — среднее время функционирования ПСД составляет от 2.5 до 3 лет (у нас — 29.4 мес.), вторая — время функционирования редко превышает 48 мес.

Выбранное нами для обсуждения значение абсолютной погрешности оценки времени тромбообразования 4 мес. хорошо соотносится с данными [4], относящимися к оценке увеличения периода длительности функционирования ПСД. Рассматривалась группа из 56 пациентов, для которой среднеквадратичная ошибка периода увеличения составила 3.9 мес. при среднем значении 21.1 мес.

В целом адекватность оценочной формулы приемлемая. Точечная оценка выборочного коэффициента корреляции между данными и оценкой составляет +0.816 (коэффициент детерминации RR более 0.665, что свидетельствует об адекватности аппроксимирующей зависимости [5]). Уточненный (скорректированный) коэффициент детерминации будет несколько меньшим, 0.534, что также соответствует уровню приемлемости аппроксимирующей зависимости.

Табл. 1. Сравнение времени образования тромба с оценкой (1) для различных пациентов исследуемой выборки

№ п.п.	Время формирования, мес.	Оценка величины ВРЕМЯ по (1), мес.	№ п.п.	Время формирования, мес.	Оценка величины ВРЕМЯ по (1), мес.
1	9	15.70*	18	40	47.24
2	14	15.70	19	45	37.38
3	15	15.70	20	61	46.32
4	20	20.82	21	3	4.52
5	24	35.47	22	5	1.92
6	26	25.94	23	8	9.54
7	27	26.78	24	9	22.83
8	29	26.78	25	15	20.83
9	30	29.42	26	17	23.44
10	31	31.35	27	31	32.46
11	31	31.98	28	33	34.46
12	33	33.62	29	36	41.44
13	33	33.62	30	38	34.54
14	38	39.36	31	42	33.62
15	38	23.44	32	42	43.15
16	39	41.82	33	65	34.92
17	39	53.57			

*Выделены строчным смещением значения оценок времени, наихудшие по величине погрешности.

Оценка статистической значимости (надежности) регрессионного уравнения базируется на распределении Фишера с числом степеней свободы $(n - k - 1)$, где $k = 9$ — число параметров модели линейной множественной регрессии (или объясняемых переменных), $n = 33$ — объем выборки. Доверительная вероятность выбирается либо 5 %, либо 1 %. Если оцениваемое на основе коэффициента регрессии число F превышает соответствующее значение $F_{\text{табл}}$, то регрессионная модель считается надежной. Число F определяется по формуле (2):

$$F = \frac{RR}{1 - RR} \frac{n - k - 1}{k}. \quad (2)$$

По нашим данным, $RR = 0.665$. Тогда $F = 5.07$. Доверительным вероятностям 5 % и 1 % при заданном числе степеней свободы 9 и 23 соответствуют $F_{\text{табл}}$, равные 2.32 и 3.30. На самом деле даже при заданной доверительной вероятности 0.1 %, которой соответствует $F_{\text{табл}} = 4.89$, наблюдается превышение F . Следовательно, надежность регрессионного уравнения подтверждена, и на нем можно основываться при оценке времени тромбообразования в зависимости от ряда воздействующих факторов.

ПРИНЦИПЫ ПОСТРОЕНИЯ ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКОЙ МОДЕЛИ ФОРМИРОВАНИЯ ТРОМБА

Характеристики моделируемого объекта — артериовенозной фистулы — представлены, например, в [4]: диаметр сосудов после анастомоза в среднем составляет 4.8 мм, объемная скорость кровотока около 390–500 мл/мин. В [6] указаны более грубые характеристики: достаточный объем кровотока лежит в пределах 400–800 мл/мин, диаметр артерии превышает 2 мм, диаметр вены — 2.5 мм. Диаметр (внутренний) синтетического сосудистого протеза (правда, для верхней конечности) составляет порядка 6 мм.

Следует признать, что эти геометрические характеристики не противоречат друг другу.

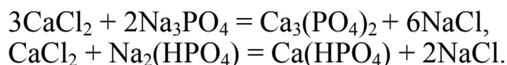
Вязкость венозной крови в 4–5 раз превышает вязкость воды, плотность порядка 1.06, т.е. сопоставима с плотностью воды.

По крайней мере сечение канала, имитирующего вену или ее фрагмент, можно выбирать, исходя из указанных геометрических размеров, применив принцип масштабирования объектов, традиционный для систем "орган-на-чипе". Добиться нужной вязкости можно путем добавления к воде в опре-

деленной пропорции глицерина, вязкость которого в сотни раз превышает вязкость воды. При этом плотности различаются не сильно: даже 50 % добавление глицерина к воде при температуре 20 °С обеспечивает плотность смеси около 1.13 г/см³, что мало отличается от плотности крови. Далее стоит задача обеспечения нужного уровня рН (для венозной крови 7.35–7.45). Если ограничиться имитацией условий, совместимых с жизнью, то допустимы большие вариации рН (в пределах от 7.0 до 7.8).

Сложнее будет учесть свойство неньютоновости (реологического характера) крови. Однако если ограничить скорости движения потока и диапазон возможного изменения температуры, зависимость вязкости от внешних факторов можно пренебречь.

Образование тромба может быть моделировано с помощью химических реакций, продуктом которых является нерастворимый осадок, а именно:



Вторая из приведенных реакций имеет в случае расходования реагентов второй порядок по сравнению с первой, имеющей пятый порядок.

Более подробно вторая из реакций рассматривается в работах [7, 8]. Отмечается, что применение различных ортофосфатов кальция в восстановительной медицине в качестве основного компонента имплантатов осуществляется уже на протяжении более 90 лет. В результате реакции образуется дикальциевый фосфат дигидрат $\text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ с интервалом стабильности по рН 2–6. Это, в частности, означает, что полностью имитировать физико-химические параметры венозной крови не получится!

В статье [9] подробно описаны схемы реакций образования фосфатов кальция, включая и указанную выше реакцию. Формируются структуры, обладающие гексагональной сингонией с характерными осями $a = b = 9.4 \text{ \AA}$, $c = 6.9 \text{ \AA}$. Объем такой структуры при предположении об ортогональности осей есть $0.6 \cdot 10^{-27} \text{ м}^3$. Можно провести расчет, сколько подобных элементов сформируют тромб, моделируемый шаром диаметра порядка 0.5 мм. Учитывая то, что большая ось a на несколько порядков меньше радиуса шара 0.25 мм, поправки на плотную упаковку вносить не нужно. Соотношение объемов примерно 10^{17} структур или примерно $1.6 \cdot 10^{-7} \text{ М}$. При этом коэффициент диффузии такого объекта примерно $1.2 \cdot 10^{-10} \text{ м}^2/\text{с}$. Эта информация, включая характерные размеры канала, позволяет оценить соотношение между конвективным и диффузионным переносом как реагентов, так и продуктов реакции.

Если с помощью непрерывного потока будет поддерживаться постоянная концентрация реагентов, то скорость образования продукта будет соответствовать реакции нулевого порядка:

$$dc / dt = kC_1C_2. \quad (3)$$

Здесь k — константа скорости реакции, $C_{1,2}$ — концентрации реагентов.

Тогда при нулевом начальном условии концентрация продукта реакции должна линейно возрастать по закону $C(t) = kC_1C_2t$.

Таким образом, эта информация позволяет организовать в реакционной камере устройства "орган-на-чипе" имитационный процесс тромбообразования с необходимым уменьшением временного масштаба (от месяцев до часов).

Известны два основных способа изменения константы скорости реакции:

1) уменьшение концентрации реагента (или реагентов);

2) корректировка температуры согласно правилу Вант-Гоффа или уравнению Аррениуса.

В результате скорость химической реакции представляется уравнением, которое было получено шведским химиком Сванте Аррениусом из термодинамических соображений:

$$k = Ae^{-Ea/RT}.$$

Здесь Ea — энергия активации, A характеризует частоту столкновений реагирующих молекул, R — универсальная газовая постоянная, T — абсолютная температура.

Особенности синтеза различных фосфатных солей кальция достаточно подробно рассмотрены в работе [10]. Более точно рассматривается процесс кристаллизации в растворах, имитирующих плазму крови человека. Отмечено, что главной неорганической фазой патогенной кальцификации коллагеновых и мышечных тканей, так же как в костной и зубной тканях, является фосфат кальция.

В [11] указано, что типичное значение энергии активации лежит в пределах 50–100 кДж/моль. Для оценки выберем среднее значение 75 кДж/моль.

Относительное изменение константы скорости реакции на основе уравнения Аррениуса примерно равно $\Delta k / k = Ea\Delta T / (RT^2)$, где изменение температур выражено в градусах, а сама температура несильно отличается от 310 К (37 °С). Отсюда $\Delta k / k = \Delta T / 10.65$. При базовой температуре 25 °С необходимые температурные изменения мало отличаются от ранее указанных, а именно, $\Delta k / k = \Delta T / 9.85$.

Следовательно, изменение константы скорости на 25–30 % и такое же изменение времени

Табл. 2. Модельные характеристики пациентов

№	Ди-агноз	Пол	Вид терапии *	Fat	Hyper	Prothr	Fibr	D-dimer	Leiden	Время, мес.
1	1	ж	0	0	1	0	1	1	0	15.7
2	6	м	0	0	1	0	1	1	0	29.4
3	8	ж	1	1	0	1	1	1	0	39.4
4	7	ж	0	0	1	0	1	1	1	9.5

* Вид терапии связан с группой диагнозов. Это обстоятельство учтено при формировании индивидуальных показателей пациентов.

тромбообразования может быть достигнуто повышением или понижением температуры примерно на 3 °С, что достаточно легко технически реализуется.

ИЛЛЮСТРАЦИЯ СПОСОБОВ ВЫБОРА ИМИТАЦИИ ОБРАЗОВАНИЯ ТРОМБА С ПОМОЩЬЮ УСТРОЙСТВА "ОРГАН-НА-ЧИПЕ" ДЛЯ ПАЦИЕНТОВ С РАЗНЫМ СОСТОЯНИЕМ ЗДОРОВЬЯ

Рассмотрим в качестве примера четырех пациентов, имеющих различные диагнозы и стадии заболевания. В табл. 2 приведем характеристики пациентов и оцененное на основе математической модели (1) время формирования тромба.

Эти пациенты входили в число 33 обследованных. Их выбор объясняется: а) существенным

различием их показателей; б) хорошим совпадением оценки времени тромбообразования реальной истории болезни (расхождение не более 1.5 мес.).

Далее в табл. 3 иллюстрируются способы изменения условий имитации тромбообразования с помощью устройства "орган-на-чипе", соответствующие формированию тромба у различных пациентов. За основу — концентрация реагентов — выбраны условия формирования тромба для пациента 2 (это значение близко к среднему по группе из 33 пациентов). Также полагаем, что температура проведения реакции при формировании тромба у пациента 2 была 37 °С (310 К).

Для того, чтобы управление температурой и, как следствие, скоростью реакции образования солевого осадка было более эффективным, очевидно, требуется подобрать имитирующую реакцию с большей энергией активации.

Табл. 3. Необходимая коррекция условий тромбообразования при имитации на устройстве "орган-на-чипе" применительно к 1, 3 и 4-му пациентам

№ пациента	Относительная концентрация реагента	Изменение температуры, °С
1	1.87*	+6.2 (43.2)
2	1.00	0.0 (37.0)
3	0.75	-2.9 (34.1)
4	3.09	+11.2 (48.2)

* Должно быть обеспечено увеличение произведения концентраций обоих компонентов реакции в 1.87 раза. Это может быть достигнуто и иным способом: увеличение концентрации первого компонента реакции в 1.5 раза, а второго — примерно в 1.25 раза.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Для рассматриваемой группы пациентов с различным медицинским статусом, в том числе и диагнозами, получено уравнение множественной линейной регрессии для оценки времени образования тромба на ноге при тромбозе постоянного сосудистого доступа, т.е. артериовенозной фистулы с использованием синтетического протеза. Качество регрессионного уравнения является приемлемым (коэффициент детерминации более 0.66). При этом, согласно критерию Фишера, с уровнем значимости менее 0.5 % оно является статистически надежным с точки зрения выявления детерминированной связи оцениваемой величины с объясняющими переменными.

Таким образом, воздействие на процесс тромбообразования каждого из 9 описанных медицинских факторов, используемых при построении математической модели прогноза времени образования тромба (1), может быть имитировано в (3) соответствующей корректировкой постоянной скорости реакции формирования нерастворимого фосфатного осадка. Способы изменения постоянной скорости и, как следствие, скорости реакции — разбавление реагента(ов) или изменение (увеличение или уменьшение) температуры. Каждый входящий в уравнение (1) коэффициент количественно характеризует среднее изменение времени тромбообразования, связанное с указанным фактором непосредственно, что позволяет определить необходимые количественные изменения — поправки концентраций реагента(ов) или/и температуры в модели.

Для иллюстрации обоих подходов выбраны четыре пациента с отличающимися показателями, для которых уравнение регрессии (1) дает хорошую количественную оценку времени образования тромба: при диапазоне значений от 9.5 до 39.4 мес. абсолютная погрешность оценки не превышает 1.5 мес.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Бурычкова Л.И., Ломакин Н.В., Сумароков А.Б., Широков Е.А. Алгоритмы и шкалы риска тромбоза и кровотечения в кардиологии и неврологии. 2018. 104 с. URL: https://www.amos.com/public/uploads/RNMOT/clinical/2017/posobie_FORUM-200-150.pdf
2. Баринов В.Е., Лобастов К.В., Бояринцев В.В., Счастливец И.В. Клиническая оценка шкалы "caprini" для индивидуального прогнозирования риска развития послеоперационных венозных тромбозов у хирургических пациентов // *Фундаментальные исследования*. 2013. № 12-1. С. 11–16. URL: [http://fundamental-](http://fundamental-research.ru/ru/article/view?id=33026)

research.ru/ru/article/view?id=33026 (дата обращения: 14.05.2020).

В целом обеспечение требуемого режима для пациентов 1 и 3 (см. табл. 3) вполне реализуемо с помощью обоих способов — корректировкой концентрации реагентов или изменением температуры. Для пациента 4, скорее всего, предпочтительным будет первый способ — изменение концентраций каждого из двух реагентов примерно в 1.7 раза.

При этом полная имитация среды, в которой образуется тромб, затруднительна, т.к. требуется сочетание практически противоречащих друг другу условий: условие совместимости с жизнью требует обеспечения рН буфера в пределах 7.0–7.8 (желательно 7.35–7.45), а устойчивость сохранения нерастворимого фосфатного остатка обеспечивается при рН от 2 до 6. Также, если обеспечить величину коэффициента динамической вязкости буферного раствора, в 4–5 раз превышающую значения воды, что достаточно легко осуществить (добавлением глицерина в определенной пропорции), то при этом добиться реологического характера буфера сложнее.

Следовательно, реальные условия естественной изучаемой среды могут быть воспроизведены не полностью, с определенным приближением, и в каких-то условиях вполне допустимы.

Таким образом, в статье обсуждены факторы, существенно влияющие на время формирования тромба в модели, а также описаны некоторые общие подходы при создании микрофлюидного устройства, относящегося к системам "орган-на-чипе", для упрощенной имитации тромбообразования в натуре с помощью химической реакции образования нерастворимой соли кальция.

Работа выполнена в рамках Государственного задания Министерства науки и высшего образования РФ № 075-01073-20-00 (СУ НИР 0074-2019-0009, гос. рег. номер АААА-А19-119052890066-7).

3. Гринёв К.М., Карпов С.А., Алфёров С.В. Нетромботические осложнения постоянного сосудистого доступа при программном гемодиализе и способы их хирургической коррекции // *Вестник СПбГУ. Медицина*. 2017. Т. 12, вып. 4. С. 340–353. DOI: 10.21638/11701/spbu11.2017.404
4. Лотц В.И., Осипов Л.Е., Сергеев В.Н. Реконструктивно-восстановительные операции на постоянном сосудистом доступе для гемодиализа // *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2010. Т. 12, № 2. С. 54–57. URL: <https://journal.transpl.ru/vtio/article/view/306>
5. Шанченко Н.И. Эконометрика: лабораторный практикум. Ульяновск: УлГТУ, 2004. 79 с.

6. *Гурков А.С.* Кровоток в сосудах предплечья и кисти у пациентов с артериовенозной фистулой для гемодиализа. Дис. ... канд. мед. наук. Ин-т. физиологии. им. Павлова, 2014. URL: <https://www.infran.ru/Diss-Sovet/Gurkov/Gurkov-text-diss.pdf> (дата обращения: 10.06.2020).
7. *Dorozhkin S.V.* Calcium orthophosphates in dentistry // *J Mater Sci Mater Med.* 2013. Vol. 24, is. 6. P. 1335–1363. DOI: 10.1007/s10856-013-4898-1
8. *Jinawath S., Pongkao D., Suchanek W., Yoshimura M.* Hydrothermal synthesis of monetite and hydroxyapatite from monocalcium phosphate monohydrate // *Int. J. Inorg. Mater.* 2001. Vol. 3, is. 7. P. 997–1001. DOI: 10.1016/S1466-6049(01)00199-4
9. *Вересов А.Г., Путляев В.И., Третьяков Ю.Д.* Химия неорганических биоматериалов на основе фосфатов кальция // *Российский химический журнал.* 2004. Т. XLVIII, № 4. Бионеорганическая химия. С. 52–64.
10. *Голованова О.А., Кутузова Ю.А.* Изучение характеристик фосфатов кальция, синтезированных из модельных растворов плазмы крови // *Вестн. Омск. ун-та.* 2016. № 1. С. 56–62.
11. *Балабанова С.С., Щеглова И.В., Верещагин А.Л.* Определение энергии активации реакций в растворе. Методические рекомендации по выполнению лабораторной работы. Бийск: Изд-во Алт. гос. техн. ун-та, 2013. 28 с.

**Институт аналитического приборостроения РАН,
Санкт-Петербург (Буляница А.Л., Евстапов А.А.)**

**ГБУЗ Ленинградская областная клиническая больница,
Санкт-Петербург (Черняков И.С.)**

Контакты: Буляница Антон Леонидович,
antbulyan@yandex.ru

Материал поступил в редакцию 15.06.2020

MODELING THE PROCESS OF BLOOD CLOT FORMATION IN THE "ORGAN-ON-CHIP" MICROSYSTEMS

A. L. Bulyanitsa¹, I. S. Cherniakov², A. A. Evstrapov¹

¹Institute for analytical instrumentation RAS, Saint Petersburg, Russia

²Leningrad regional clinical hospital, Saint Petersburg, Russia

A variant of simulating the formation of a blood clot and studying the influence of hydrodynamic and temperature conditions of the flow of a liquid medium using a microfluidic device made in accordance with the principles of creating microsystems "organ-on-a-chip" is considered. The actual formation of a blood clot is physically imitated by the formation of an insoluble precipitate of calcium phosphate.

The possibility of using such methods of varying the rate of chemical reaction as dilution/concentration of reagents, temperature changes and their influence on the formation of this precipitate is evaluated. In the first case, the reaction rate changes, but not the rate constant; in the second — the speed constant (according to the Arrhenius dependence) along with the speed.

The necessary characteristics of the buffer corresponding to the physical and chemical parameters venous system of the lower limb Vena cava (femoral vein) and venous blood, diameter and average speed of convective movement, density and viscosity coefficient are given. This information allows, based on a set of similarity criteria for hydrodynamic phenomena, to provide maximum simulation of the real dynamics of thrombosis with a possible reduction in the time scale: from the average clot formation period of 29 months to up, for example, 29 hours.

Keywords: organ-on-a-chip, formation of insoluble precipitate, thrombosis, vascular access graft, coefficient of determination, Arrhenius formula, chemical reaction kinetics, patient characteristics

REFERENCES

1. Buryachkovskaya L.I., Lomakin N.V., Sumarokov A.B., Shirokov E.A. *Algoritmy i shkaly riska tromboza i krovotecheniya v kardiologii i nevrologii* [Algorithms and risk scales for thrombosis and bleeding in cardiology and neurology]. 2018. 104 p. URL: https://www.aromos.com/public/uploads/RNMOT/clinical/2017/posobie_FORUM-200-150.pdf (In Russ.).
2. Barinov V.E., Lobastov K.V., Boyarinzev V.V., Schastlivzev I.V. [Clinical assessment of the caprini scale for individual prediction of risk of postoperative venous thromboembolism in surgical patients]. *Fundamental'nye issledovaniya* [Basic researches], 2013, no. 12-1, pp. 11–16. (In Russ.). URL: <http://fundamental-research.ru/ru/article/view?id=33026>
3. Grinyev K.M., Karpov S.A., Alfyerov S.V. [Non-thrombotic complications of persistent vascular access in program hemodialysis and methods of their surgical correction]. *Vestnik SPbGU. Medicina* [St.Petersburg State University bulletin. Medicine], 2017, vol. 12, is. 4, pp. 340–353. DOI: 10.21638/11701/spbu11.2017.404 (In Russ.).
4. Lotz V.I., Osipov L.E., Sergeev V.N. [Reconstructive-restorative operations on permanent vascular access for hemodialysis]. *Vestnik transplantologii i iskusstvennykh organov* [Bulletin of Transplantology and Artificial Organs], 2010, vol. 12, no. 2, pp. 54–57. URL: <https://journal.transpl.ru/vtio/article/view/306> (In Russ.).
5. Shanchenko N.I. *Ekonometrika: laboratornyy praktikum* [Econometrics: laboratory workshop]. Ul'yanovsk, UIGTU, 2004. 79 p. (In Russ.).
6. Gurkov A.S. *Krovotok v sosudach predplech'ya i kisti u pazientov s arteriovenoznoy fistuloy dlya gemodializa* [Blood flow in forearm and hand vessels in patients with arteriovenous fistula for hemodialysis]. Dock. med. sci. diss. Institute of physiology. of Pavlov, 2014. URL: <https://www.infran.ru/Diss-Sovet/Gurkov/Gurkoc-text-diss.pdf> (In Russ.).
7. Dorozhkin S.V. Calcium orthophosphates in dentistry. *J Mater Sci Mater Med.*, 2013, vol. 24, is. 6, pp. 1335–1363. DOI: 10.1007/s10856-013-4898-1
8. Jinawath S., Pongkao D., Suchanek W., Yoshimura M. Hydrothermal synthesis of monetite and hydroxyapatite from monocalcium phosphate monohydrate. *Int. J. Inorg. Mater.*, 2001, vol. 3, is. 7, pp. 997–1001. DOI: 10.1016/S1466-6049(01)00199-4
9. Veresov A.G., Putlyaev V.I., Tret'yakov Yu.D. [Chemistry of inorganic biomaterials based on calcium phosphates]. *Rossiyskiy khimicheskiy zhurnal* [Russian chemical magazine], 2004, vol. XLVIII, no. 4, Bioinorganic chemistry, pp. 52–64. (In Russ.).
10. Golovanova O.A., Kutuzova Yu.A. [Study of characteristics of calcium phosphates synthesized from model blood

plasma solutions]. *Vestnik Omskogo un-ta* [Bulletin of Omsk University], 2016, no. 1, pp. 56–62. (In Russ.).

11. Balabanova S.S., Scheglova I.V., Vereschagin A.L. *Opre-delenie energii aktivazii reakziy v rastvore. Metodicheskie rekomendazii po vypolneniyu laboratornoy raboty* [De-

termination of activation energy of reactions in solution. Methodological recommendations for laboratory work]. Biysk, Izd-vo Alt. gos. techn. un-ta, 2013. 28 p.

Contacts: *Bulyaniza Anton Leonidovich*,
antbulyan@yandex.ru

Article received by the editorial office on 15.06.2020