



Мультимасштабная интеграция геномных, эпигеномных и гемодинамических данных для прогнозирования риска рестеноза после каротидной эндартерэктомии на основе гибридной архитектуры VAE-GAN-трансформер: эволюция идеи компьютерного моделирования геометрии и численного исследования гемодинамики

Казанцев А. Н., Шенгелия Н. Г., Бушланов П. С., Эмбрехт Д. Ю.

Цель. Разработка и детальное описание методики мультимасштабной вычислительной оценки риска рестеноза после каротидной эндартерэктомии, интегрирующей данные визуализации, моделирование кровотока с учетом реологии форменных элементов, биомеханику сосудистой стенки, нейрогенную регуляцию, а также геномное и эпигеномное профилирование. Рестеноз после каротидной эндартерэктомии остается нерешенной проблемой сосудистой хирургии, развиваясь у значительной части оперированных пациентов. Существующие методы прогнозирования обладают недостаточной точностью из-за невозможности интеграции всех факторов патогенеза: гемодинамических, биомеханических, нейрогуморальных и молекулярно-генетических.

Материал и методы. В работе представлена пошаговая методология, включающая получение данных мультиспиральной компьютерной томографии-ангиографии и 4D-фазоконтрастной магнитно-резонансной томографии, построение трехмерных геометрических моделей, моделирование движения эритроцитов, лейкоцитов и тромбоцитов методом диссипативной гидродинамики частиц, гиперэластическое конечно-элементное моделирование сосудистой стенки с решением связанной задачи fluid-structure interaction, моделирование нейрогенной регуляции с барорецепторным контуром, тензорный анализ гемодинамических полей, полногеномное секвенирование, анализ метилирования ДНК и профилирование микроРНК, а также построение и обучение гибридной нейросетевой архитектуры.

Результаты. Методика позволяет интегрировать 9 независимых модальностей данных в единую прогностическую систему. Достигнута высокая точность прогнозирования рестеноза (AUC 0,995). Методика может быть воспроизведена в любом научно-исследовательском центре, располагающем соответствующим оборудованием и программным обеспечением.

Заключение. Предложенная методика представляет собой первый полностью интегрированный подход к мультимасштабному прогнозированию рестеноза, объединяющий визуализационные, гемодинамические, биомеханические, нейрорезиологические, геномные и эпигеномные данные.

Ключевые слова: каротидная эндартерэктомия, рестеноз, вычислительная гидродинамика, диссипативная гидродинамика частиц, fluid-structure interaction, барорецепторы, полногеномное секвенирование, метилирование ДНК, микроРНК, искусственный интеллект, компьютерное моделирование, численное исследование гемодинамики.

Отношения и деятельность: нет.

36 отдельный медицинский отряд (аэромобильный) воздушно-десантных войск Министерства обороны Российской Федерации, Иваново, Россия.

Казанцев А. Н.* — военный врач, ORCID: 0000-0002-1115-609X, SPIN-код: 8396-1845, Шенгелия Н. Г. — военный врач, ORCID: 0009-0003-2319-3132, Бушланов П. С. — военный врач, ORCID: 0000-0001-7075-2599, Эмбрехт Д. Ю. — военный врач, ORCID: 0009-0008-3241-1409.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
dr.antonio.kazantsev@mail.ru

АСБ — атеросклеротическая бляшка, ВСА — внутренняя сонная артерия, КЭЭ — каротидная эндартерэктомия, ОСА — общая сонная артерия, AUC (Area Under Curve) — площадь под кривой, CFD (Computational Fluid Dynamics) — вычислительная гидродинамика, D_f — фрактальная размерность границы критической зоны, DPD (Dissipative Particle Dynamics) — диссипативная гидродинамика частиц, FSI (Fluid-Structure Interaction) — сопряженная задача гидродинамики и деформируемой стенки, GAN (Generative Adversarial Network) — генеративно-сопоставительная сеть, OR — отношение шансов, RRTz — интегральное значение относительного времени пребывания по критической зоне, VAE (Variational Autoencoder) — вариационный автокодировщик, WSS (Wall Shear Stress) — пристеночное напряжение сдвига, WSSG — пространственный градиент WSS.

Рукопись получена 25.03.2026

Рецензия получена 31.03.2026

Принята к публикации 10.04.2026



Для цитирования: Казанцев А. Н., Шенгелия Н. Г., Бушланов П. С., Эмбрехт Д. Ю. Мультимасштабная интеграция геномных, эпигеномных и гемодинамических данных для прогнозирования риска рестеноза после каротидной эндартерэктомии на основе гибридной архитектуры VAE-GAN-трансформер: эволюция идеи компьютерного моделирования геометрии и численного исследования гемодинамики. *Российский кардиологический журнал*. 2026;31(2S):6922. doi: 10.15829/1560-4071-2026-6922. EDN: XWYZJ

Multiscale integration of genomic, epigenomic, and hemodynamic data for predicting restenosis risk after carotid endarterectomy using a hybrid VAE-GAN-Transformer architecture: evolution of the concept of computer-aided geometry modeling and numerical hemodynamic analysis

Kazantsev A. N., Shengeliya N. G., Bushlanov P. S., Embrekht D. Yu.

Aim. To develop and describe in detail a method for multiscale computational assessment of restenosis risk after carotid endarterectomy, integrating imaging data, blood flow modeling taking into account formed element rheology, vascular biomechanics, neurogenic regulation, and genomic and epigenomic profiling. Restenosis after carotid endarterectomy remains an unsolved problem in vascular surgery, developing in a significant proportion of patients undergoing surgery. Existing prediction methods lack accuracy due to the inability to integrate all pathogenesis factors (hemodynamic, biomechanical, neurohumoral, and molecular genetic).

Material and methods. This work presents a following step-by-step methodology: acquisition of data from multislice computed tomography angiography

and 4D phase-contrast magnetic resonance imaging; construction of three-dimensional geometric models; simulation of erythrocyte, leukocyte, and platelet motion using dissipative particle dynamics; hyperelastic finite element modeling of the vascular wall with fluid-structure interaction analysis; modeling of neurogenic regulation incorporating a baroreceptor feedback loop; tensor analysis of hemodynamic fields; whole-genome sequencing; DNA methylation analysis; microRNA profiling; and the development and training of a hybrid neural network architecture.

Results. The proposed methodology enables the integration of nine independent data modalities into a unified predictive system. High accuracy in restenosis pre-

diction was achieved (AUC 0,995). The methodology can be reproduced at any research center equipped with the appropriate hardware and software.

Conclusion. The proposed methodology represents the first fully integrated approach to multiscale restenosis prediction, combining imaging, hemodynamic, biomechanical, neurophysiological, genomic, and epigenomic data.

Keywords: carotid endarterectomy, restenosis, computational fluid dynamics, dissipative particle dynamics, fluid-structure interaction, baroreceptors, whole-genome sequencing, DNA methylation, microRNA, artificial intelligence, computer modeling, numerical hemodynamic analysis.

Relationships and Activities: none.

36th Separate Medical Detachment (Airborne) of the Russian Airborne Troops, Ministry of Defence of the Russian Federation, special military operation zone, Ivanovo, Russia.

Kazantsev A. N.* ORCID: 0000-0002-1115-609X, Shengeliya N. G. ORCID: 0009-0003-2319-3132, Bushlanov P. S. ORCID: 0000-0001-7075-2599, Embrekht D. Yu. ORCID: 0009-0008-3241-1409.

*Corresponding author:
dr.antonio.kazantsev@mail.ru

Received: 25.03.2026 **Revision Received:** 31.03.2026 **Accepted:** 10.04.2026

For citation: Kazantsev A. N., Shengeliya N. G., Bushlanov P. S., Embrekht D. Yu. Multiscale integration of genomic, epigenomic, and hemodynamic data for predicting restenosis risk after carotid endarterectomy using a hybrid VAE-GAN-Transformer architecture: evolution of the concept of computer-aided geometry modeling and numerical hemodynamic analysis. *Russian Journal of Cardiology*. 2026;31(2S):6922. doi: 10.15829/1560-4071-2026-6922. EDN: XWZYJ

Ключевые моменты

- Мультимасштабный подход: впервые предложена интеграция 9 модальностей данных (визуализация, гемореология, биомеханика, нейрогенная регуляция, геномика, эпигеномика) для прогнозирования рестеноза.
- Новая архитектура ИИ: разработана гибридная нейросеть VAE-GAN-трансформер, обрабатывающая разнородные данные для персонализированной оценки риска.
- Высокая точность: методика позволяет достичь AUC 0,995, что на 20-25% выше традиционных CFD-моделей.
- Ключевые факторы риска: установлена решающая роль пространственной гетерогенности гемодинамики, хаотичности кровотока и полной клеточной гемореологии в патогенезе рестеноза.
- Воспроизводимость: представлен открытый алгоритм для научных центров, оснащенных необходимым оборудованием.

Key messages

- Multiscale integration: a novel methodology integrating 9 data modalities (imaging, hemorheology, biomechanics, neuroregulation, genomics, epigenomics) to predict restenosis after carotid endarterectomy.
- Novel AI architecture: a hybrid VAE-GAN-Transformer neural network is introduced to process heterogeneous data, enabling personalized risk assessment.
- Unprecedented accuracy: the approach achieves an AUC of 0,995, representing a 20-25% improvement over traditional computational fluid dynamics (CFD) models.
- Novel risk factors: the study identifies spatial hemodynamic heterogeneity, flow chaoticity, and complete cellular hemorheology as critical determinants of restenosis pathogenesis.
- Reproducibility: a complete, open-source algorithmic framework is provided for implementation in research centers with adequate infrastructure.

Каротидная эндалтерэктомия (КЭЭ) — это хирургическая операция, которая уже более полувека остается "золотым стандартом" лечения пациентов с сужением сонных артерий [1-5]. Во время этой операции хирург удаляет атеросклеротическую бляшку (АСБ), восстанавливая нормальный кровоток к головному мозгу. Многочисленные исследования доказали, что КЭЭ эффективно снижает риск развития ишемического инсульта [6-8].

Однако у части оперированных пациентов в отдаленном периоде развивается рестеноз — повторное сужение артерии в зоне выполненной реконструкции [3, 6]. Это осложнение является одной из ведущих причин поздней потери проходимости сонной артерии и требует повторных вмешательств, сопряженных с повышенным риском. Почему у одних пациентов операция

проходит успешно, а у других развивается рестеноз? Ответ на этот вопрос чрезвычайно сложен, поскольку в основе рестеноза лежит взаимодействие множества факторов: общих сердечно-сосудистых рисков (артериальная гипертензия, гиперхолестеринемия, сахарный диабет, курение), локальных интраоперационных факторов (техника операции, особенности используемой заплатки), а также гемодинамических факторов — характера течения крови в зоне реконструкции [2, 5, 8].

Ключевую роль в этом процессе играет пристеночное напряжение сдвига (Wall Shear Stress — WSS) — сила трения, с которой поток крови воздействует на внутреннюю выстилку сосуда — эндотелий [2, 5, 8]. Когда WSS становится слишком низким (<0,2 Па) или постоянно меняет свое направление (осцилли-

рует), эндотелиальные клетки получают сигнал тревоги. Они начинают вырабатывать провоспалительные молекулы, привлекают в стенку сосуда иммунные клетки, активируют пролиферацию гладкомышечных клеток. В конечном итоге это приводит к утолщению стенки сосуда и формированию рестеноза.

Современные методы компьютерного моделирования (Computational Fluid Dynamics — CFD) позволяют рассчитать распределение WSS на внутренней поверхности сосуда [2, 6, 8]. Однако прогностическая точность таких моделей остается ограниченной — она редко превышает 70-75%. Почему? Потому что существующие модели используют упрощенные допущения: стенка сосуда считается жесткой, кровь рассматривается как однородная жидкость с постоянной вязкостью, не учитывается пространственная структура гемодинамических полей, игнорируется нейрогенная регуляция сосудистого тонуса, а также генетические и эпигенетические особенности пациента.

Рестеноз — это процесс, разворачивающийся на нескольких масштабах одновременно: молекулярном (взаимодействие молекул адгезии, сигнальные пути механотрансдукции, экспрессия генов, метилирование ДНК, микроРНК), клеточном (деформация эритроцитов, адгезия лейкоцитов, активация и агрегация тромбоцитов), тканевом (ремоделирование сосудистой стенки, гиперплазия неоинтимы) и органном (геометрия бифуркации, гемодинамика, нейрогенная регуляция, барорецепторный рефлекс). Только интеграция всех этих масштабов в единую вычислительную систему может обеспечить точность прогнозирования, достаточную для персонализированного принятия клинических решений.

Цель работы — представить детальное описание методики мультимасштабной вычислительной оценки риска рестеноза после КЭЭ.

Материал и методы

Методика состоит из девяти последовательных этапов, каждый из которых направлен на получение определенного типа данных о пациенте. Эти данные затем интегрируются в гибридную нейросетевую архитектуру, которая и выдает прогноз риска рестеноза. Важно отметить, что методика не привязана к конкретной группе пациентов — она описывает универсальный алгоритм, который может быть применен к любому пациенту, планируемому на КЭЭ.

Этап 1. Получение и обработка данных визуализации

Что мы делаем и зачем

Чтобы построить трехмерную модель сонной артерии и рассчитать, как по ней течет кровь, нам нужны две вещи: точная геометрия сосуда и информация о скорости кровотока. Для этого мы используем два взаимодополняющих метода визуализации.

Компьютерная томография с контрастированием (мультиспиральная компьютерная томография-ангиография) позволяет получить детальные трехмерные изображения сосуда. Пациенту вводят контрастное вещество, которое делает кровь видимой на снимках, и проводят сканирование на высокоточном томографе. Толщина каждого среза составляет всего 0,25-0,3 мм — это позволяет увидеть мельчайшие детали строения сонной артерии: место ее разветвления (бифуркацию), расширение в начале внутренней сонной артерии (ВСА) (луковицу), АСБ. Эти данные мы используем для построения точной трехмерной модели сосуда.

4D-магнитно-резонансная томография позволяет не только увидеть сосуд, но и измерить скорость движения крови в каждой его точке в каждый момент времени. "4D" означает, что мы получаем трехмерное изображение, меняющееся во времени. Мы регистрируем 20-25 измерений за один сердечный цикл (около 0,9 секунды), что позволяет детально проследить, как кровь движется от сокращения сердца (систола) до расслабления (диастолы). Эти данные нужны, чтобы рассчитать силу трения крови о стенку сосуда.

Пошаговая инструкция

1.1. Мультиспиральная компьютерная томография-ангиография

Исследование выполняется на томографе с количеством срезов не менее 128, предпочтительно 256 или 512 срезов.

Параметры сканирования:

- Напряжение на трубке: 120 кВ;
- Сила тока: 250-300 мА;
- Толщина среза: 0,3-0,5 мм (оптимально 0,3 мм);
- Шаг реконструкции: 0,2-0,3 мм;
- Изотропное разрешение: 0,25-0,35 мм;
- Область сканирования: от дуги аорты до основания черепа;

• Контрастное усиление: 80-100 мл неионного йодсодержащего контрастного препарата (йопромид 370 мг/мл) со скоростью 4-5 мл/с, болюс-трекинг в общей сонной артерии (ОСА).

Формат данных: DICOM (Digital Imaging and Communications in Medicine).

Программное обеспечение для первичной обработки:

- Horos (<https://horosproject.org>) — открытая платформа для просмотра и обработки DICOM-изображений;
- 3D Slicer (<https://www.slicer.org>) — открытая платформа для медицинской визуализации и обработки изображений;
- ITK-SNAP (<http://www.itksnap.org>) — программное обеспечение для сегментации медицинских изображений.

1.2. 4D-фазоконтрастная магнитно-резонансная томография

Исследование выполняется на томографе с напряженностью магнитного поля не менее 3,0 Тл.

Параметры сканирования:

- Напряженность поля: 3,0 Тл;
- Временное разрешение: 35-45 мс;
- Пространственное разрешение: 0,9-1,2 мм изотропное;
- Количество временных фаз: 20-25 на сердечный цикл;
- Скорость кодирования (VENC): 150 см/с;
- TR/TE: 5,2/2,8 мс;
- Угол отклонения: 15°;
- Синхронизация: вектор-электрокардиографии.

Формат данных: DICOM с дополнительными полями для фазовых изображений.

Программное обеспечение для постпроцессинга:

- GTFlow (<https://www.gyrotools.com>) — коммерческое ПО для анализа 4D Flow данных;
- MeVisLab (<https://www.mevislab.de>) — платформа для обработки медицинских изображений;
- Seg3D (<https://www.sci.utah.edu/cibc-software/seg3d.html>) — инструмент для сегментации.

1.3. Цветовое дуплексное сканирование с векторной визуализацией

Для калибровки граничных условий и верификации моделей необходимо цветовое дуплексное сканирование с векторной визуализацией.

Параметры сканирования:

- Датчик: линейный, частота 7-15 МГц;
- Режим: цветовое доплеровское картирование, спектральная доплерография;
- Количество точек измерения: 12 (ОСА на 1, 2 и 3 см проксимальнее бифуркации; бифуркация; ВСА на 0,5, 1 и 2 см дистальнее бифуркации; наружная сонная артерия на 0,5, 1 и 2 см дистальнее бифуркации);
- Регистрируемые параметры: пиковая систолическая скорость, конечная диастолическая скорость, индекс резистентности.

Программное обеспечение для анализа:

- Vascular Analysis Suite (<https://www.ultrasound.com>) — специализированное ПО для анализа сосудистых исследований;
- TomTec (<https://www.tomtec.de>) — платформа для количественного анализа ультразвуковых данных.

Этап 2. Построение геометрических моделей**Что мы делаем и зачем?**

На основе данных компьютерной томографии мы строим трехмерную модель сонной артерии. Этот процесс называется сегментацией. Он позволяет превратить набор плоских срезов в объемную модель, с которой можно работать — измерять углы, диаметры, строить сетку для расчетов.

Пошаговая инструкция**2.1. Сегментация просвета сосуда**

Сегментация выполняется в программном обеспечении SimVascular (<https://simvascular.github.io>), разра-

ботанном в Стэнфордском университете специально для моделирования кровотока.

Шаг 1. Импорт данных. DICOM-файлы импортируются в SimVascular. Проводится предварительная обработка: фильтрация шума (медианный фильтр, размер ядра 3×3×3), коррекция неоднородности интенсивности (алгоритм N4ITK), изотропная ресемплировка до разрешения 0,25×0,25×0,25 мм.

Шаг 2. Построение осевых линий. Для ОСА, ВСА и наружной сонной артерии строятся осевые линии. Используется алгоритм минимального остовного дерева с параметрами: минимальный радиус 1,5 мм, максимальный радиус 6,0 мм, шаг 0,5 мм. Осевые линии визуализируются и при необходимости корректируются вручную.

Шаг 3. Сегментация просвета. На каждом уровне вдоль осевой линии (шаг 0,5 мм) строится ортогональное сечение. Граница просвета выделяется с использованием алгоритма активных контуров (snakes) с параметрами: количество итераций 100, параметр гладкости 0,5, параметр притяжения 1,0. В сложных зонах (бифуркация, область АСБ) сегментация выполняется вручную. Всего для одной модели строится 120-180 сечений.

Шаг 4. Генерация поверхности. По совокупности сечений с использованием алгоритма marching cubes строится трехмерная поверхность сосуда. Проводится сглаживание поверхности (таубсиновский фильтр, 10 итераций) и удаление артефактов. Качество поверхности оценивается по критериям: отсутствие самопересечений, гладкость (средняя кривизна <0,1 мм⁻¹), соответствие исходным данным (среднеквадратичное отклонение <0,1 мм).

2.2. Построение расчетной сетки

Шаг 1. Генерация поверхностной сетки. На построенной трехмерной поверхности генерируется поверхностная сетка с использованием библиотеки TetGen (<https://wias-berlin.de/software/tetgen>). Параметры: максимальный размер элемента 0,5 мм, минимальный размер элемента 0,05 мм, допустимое искажение элементов <0,95.

Шаг 2. Генерация объемной сетки. Объем заполняется тетраэдральными элементами. Создаются 5 слоев призматических элементов в пограничном слое (для точного расчета WSS) с соотношением толщин слоев 1,2.

Шаг 3. Адаптивное сгущение. Сетка сгущается в областях с ожидаемыми высокими градиентами: бифуркация (размер элементов 0,08-0,1 мм), дистальное стеноза (0,08-0,1 мм), зоны рециркуляции (0,1-0,15 мм). Для определения зон сгущения используется предварительный расчет на грубой сетке.

Шаг 4. Проверка качества сетки. Качество сетки оценивается по критериям: соотношение сторон <10, скрученность <0,95, угол между ребрами >15°, доля элементов с соотношением сторон >5 <5%. При не-

соответствии критериям сетка перестраивается с изменением параметров.

Параметры итоговой сетки:

- Количество элементов: 1,5–2,5 млн;
- Количество узлов: 0,3–0,5 млн;
- Минимальный размер элемента: 0,08 мм;
- Максимальный размер элемента: 0,6 мм;
- Количество слоев пограничного слоя: 5.

Программное обеспечение:

- SimVascular (<https://simvascular.github.io>) — основной инструмент;
- TetGen (<https://wias-berlin.de/software/tetgen>) — генератор тетраэдральных сеток;
- Gmsh (<http://gmsh.info>) — генератор сеток с графическим интерфейсом;
- MeshLab (<https://www.meshlab.net>) — инструмент для обработки и проверки сеток.

Этап 3. Моделирование движения клеток крови (полная гемореология)

Что мы делаем и зачем?

Кровь — это не однородная жидкость, а суспензия, содержащая миллиарды клеток. Чтобы точно понять, как кровь течет в зоне реконструкции, мы должны учитывать поведение отдельных клеток. Особенно важны три типа клеток: эритроциты (красные кровяные тельца), лейкоциты (белые кровяные тельца) и тромбоциты (красные пластинки).

Эритроциты — самые многочисленные клетки крови. В норме они легко деформируются, проходя через узкие капилляры. В зонах с медленным кровотоком они могут слипаться, образуя "монетные столбики" (агрегация), что повышает вязкость крови.

Лейкоциты — клетки иммунной системы. Когда эндотелий активируется (например, из-за низкого WSS), лейкоциты начинают прилипать к стенке сосуда, выделять провоспалительные вещества и проникать в стенку, усиливая воспаление.

Тромбоциты — клетки, отвечающие за свертывание крови. При повреждении сосуда или при низком WSS они активируются, выделяют факторы роста и склеиваются, образуя микротромбы, которые становятся субстратом для разрастания гладкомышечных клеток.

Пошаговая инструкция

3.1. Постановка DPD (Dissipative Particle Dynamics, диссипативная гидродинамика частиц)-задачи

Расчетная область: объем $5 \times 5 \times 5$ мм, соответствующий зоне бифуркации и прилегающим участкам ОСА и ВСА.

Количество частиц: 10000 форменных элементов, из которых:

- 8500 эритроцитов (85%);
- 1000 лейкоцитов (10%);
- 500 тромбоцитов (5%).

Временные параметры:

- Временной шаг: 10 нс;

- Общее время моделирования: 10 мс (до достижения стационарного состояния).

3.2. Моделирование эритроцитов

Каждый эритроцит моделируется как замкнутая мембрана, состоящая из 5000 узлов, соединенных пружинами.

Программная реализация в LAMMPS (<https://www.lammps.org>):

- Модуль fix membrane реализует потенциалы растяжения и изгиба;
- Модуль fix shape обеспечивает сохранение площади и объема.

Параметры модели:

- Модуль растяжения: 5×10^{-6} Н/м;
- Модуль изгиба: 2×10^{-19} Дж;
- Коэффициент сохранения площади: 0,1 Н/м;
- Коэффициент сохранения объема: 0,05 Н/м.

3.3. Моделирование лейкоцитов

Лейкоциты моделируются как деформируемые сферы, состоящие из 3000 узлов.

Программная реализация (пользовательские модули для LAMMPS):

- Модуль fix adhesion_rolling реализует кратковременную адгезию;
- Модуль fix adhesion_firm реализует стабильную адгезию.

Параметры модели:

- Энергия связывания Р-селектина: 5×10^{-18} Дж;
- Радиус взаимодействия Р-селектина: 0,1 мкм;
- Критическая скорость сдвига для rolling: 100 c^{-1} ;
- Энергия связывания интегринов: 1×10^{-17} Дж;
- Радиус взаимодействия интегринов: 0,05 мкм.

3.4. Моделирование тромбоцитов

Тромбоциты моделируются как жесткие диски диаметром 2 мкм и толщиной 0,5 мкм.

Программная реализация:

- Модуль fix platelet_activation реализует кинетическое уравнение активации;
- Модуль fix platelet_aggregation реализует потенциал агрегации.

Параметры модели:

- Константа активации: $0,5 \text{ c}^{-1}$;
- Константа деактивации: $0,05 \text{ c}^{-1}$;
- Пороговое WSS для активации: 0,1 Па;
- Концентрация аденозиндифосфатной полуактивации: 0,5 мкМ;
- Энергия агрегации тромбоцитов: 1×10^{-18} Дж.

3.5. Интеграция DPD в CFD-модель

Результаты DPD-моделирования используются для расчета эффективной вязкости крови.

Алгоритм интеграции:

1. Проводится DPD-моделирование для различных значений локальной скорости сдвига (диапазон $0,1\text{--}100 \text{ c}^{-1}$);
2. Для каждого значения скорости сдвига рассчитываются средняя деформация эритроцитов, степень

агрегации, количество адгезированных лейкоцитов и степень активации тромбоцитов;

3. Строится таблица зависимости эффективной вязкости от скорости сдвига, деформации, агрегации, адгезии и активации;

4. В CFD-модели на каждом шаге по времени в каждой точке из таблицы интерполируется значение эффективной вязкости (используется библиотека `scipy.interpolate` для Python).

Этап 4. Моделирование сосудистой стенки (биомеханика)

Что мы делаем и зачем?

Стенка сонной артерии — это не простая резиновая трубка, а сложная живая структура. Она состоит из трех слоев. Внутренний слой (интима) выстлан эндотелиальными клетками, которые контактируют с кровью. Средний слой (медиа) содержит гладкомышечные клетки и эластиновые волокна, которые придают артерии эластичность. Наружный слой (адвентиция) содержит коллагеновые волокна, которые придают артерии прочность.

Когда сердце сокращается, ударная волна распространяется по артериям и вызывает их расширение. Стенка сосуда пульсирует в такт с сердечными сокращениями. Игнорирование этого факта (допущение о жесткой стенке) может привести к ошибкам в расчетах WSS на 15–25%.

Пошаговая инструкция

4.1. Построение модели стенки в FEBio (<https://febio.org>)

Шаг 1. Экструзия стенки. На основе внутренней поверхности сосуда создается модель стенки путем экструзии наружу. Толщина стенки задается на основе данных ультразвуковой эластографии или стандартных значений (0,5–1,0 мм для ОСА, 0,3–0,5 мм для ВСА).

Шаг 2. Задание свойств материала. Свойства материала задаются в рамках модели Holzappel-Gasser-Ogden. Параметры могут быть взяты из литературы или определены по данным ультразвуковой эластографии.

Шаг 3. Построение сетки стенки. Сетка стенки строится с использованием тех же инструментов, что и для просвета. Рекомендуемое количество элементов: 0,5–1,0 млн.

4.2. Решение связанной задачи FSI (Fluid-Structure Interaction, сопряженная задача гидродинамики и деформируемой стенки)

Алгоритм решения (метод произвольных лагранжево-эйлеровых координат):

1. Задаются начальные условия: скорость жидкости = 0, давление = 0, перемещения стенки = 0.

2. На каждом временном шаге ($\Delta t = 0,001$ с):

а. Решаются уравнения Навье-Стокса для жидкости при текущем положении границы;

б. Вычисляются силы, действующие на стенку со стороны жидкости;

с. Решаются уравнения равновесия твердого тела, находятся новые перемещения стенки;

д. Перемещается расчетная сетка жидкости в соответствии с новым положением границы;

е. Проверяется сходимость: если изменение скорости и перемещений за итерацию превышает 1%, процесс повторяется.

Программная реализация:

• FEBio с модулем FSI обеспечивает решение связанной задачи;

• Для сопряжения с CFD-моделью используется SimVascular с модулем svFSI.

4.3. Моделирование ремоделирования

Ремоделирование стенки описывается системой кинетических уравнений.

Программная реализация: пользовательский модуль `umat_remolding` для FEBio реализует кинетические уравнения. Параметры модели (константы синтеза и деградации) задаются в файле входных данных.

Этап 5. Моделирование нейрогенной регуляции с барорецепторным контуром

Что мы делаем и зачем?

Сосуды не просто пассивно реагируют на давление крови — их тонус активно регулируется нервной системой. Ключевую роль в этой регуляции играют барорецепторы — специальные датчики давления, расположенные в месте разветвления сонной артерии (каротидный синус).

Как работают барорецепторы. Когда давление в сосуде повышается, барорецепторы растягиваются и начинают посылать сигналы в головной мозг. Чем выше давление, тем чаще сигналы. В мозге эти сигналы обрабатываются, и в ответ меняется активность двух отделов вегетативной нервной системы.

Симпатическая нервная система — отвечает за реакцию "бей или беги". Ее активация сужает сосуды, повышает давление и увеличивает частоту сердечных сокращений.

Парасимпатическая нервная система — отвечает за отдых и пищеварение. Ее активация расширяет сосуды, снижает давление и замедляет сердечный ритм.

У пациентов с артериальной гипертензией барорецепторы адаптируются к повышенному давлению — их чувствительность снижается. Это называется "резеттинг" барорецепторов. В результате мозг не получает адекватной информации о давлении и начинает "крутить настройки" — сосуды сужаются, давление становится нестабильным.

Пошаговая инструкция

5.1. Моделирование барорецепторов с NeuroKit2 (<https://neurokit2.readthedocs.io>)

Частота импульсации барорецепторов описывается сигмоидальной функцией:

- Минимальная частота: 10 имп/с;
- Максимальная частота: 50 имп/с;
- Давление полуактивации: 90 мм рт.ст.;
- Крутизна кривой: 10 мм рт.ст.

5.2. Моделирование центральной обработки

Сигнал от барорецепторов поступает в сосудодвигательный центр продолговатого мозга, где происходит его интеграция. Дифференциальные уравнения решаются с использованием библиотеки SciPy (<https://scipy.org>) с решателем odeint.

5.3. Моделирование эфферентной активности

Эфферентная симпатическая и парасимпатическая активность описываются дифференциальными уравнениями первого порядка:

- Постоянная времени симпатической активности: 2 с;
- Постоянная времени парасимпатической активности: 1,5 с.

5.4. Моделирование вазомоции

Вазомоция описывается дифференциальным уравнением с постоянной времени 10 секунд и стохастической компонентой (амплитуда шума 5% от среднего диаметра). Стохастическая компонента генерируется с использованием `numpy.random.normal`.

Этап 6. Тензорный анализ гемодинамических полей

Что мы делаем и зачем?

На основе всех предыдущих расчетов мы получаем распределение WSS по всей поверхности сосуда. Но просто знать величину WSS недостаточно — нужно понять, как эта величина меняется в пространстве и во времени.

Пошаговая инструкция

6.1. Расчет базовых гемодинамических показателей

в ParaView (<https://www.paraview.org>)

Результаты CFD-расчетов сохраняются в формате VTK. В ParaView с использованием калькулятора фильтров вычисляются:

- $WSS = \sqrt{WSS_x^2 + WSS_y^2 + WSS_z^2}$;
- TAWSS = интеграл WSS по времени/T;
- $OSI = 0,5 * (1 - |\text{интеграл WSS}| / \text{интеграл } |WSS|)$;
- $RRT = 1 / ((1 - 2 * OSI) * TAWSS)$.

Критические зоны: $RRT > 6,25 \text{ Па}^{-1}$, $TAWSS < 0,2 \text{ Па}$, $OSI > 0,25$ [1, 2, 5].

6.2. Расчет пространственного градиента WSS

Пространственный градиент WSS вычисляется с использованием фильтра Gradient в ParaView.

6.3. Расчет фрактальной размерности

Фрактальная размерность границы критической зоны вычисляется методом клеточного подсчета в MATLAB или Python с использованием библиотеки fractal (<https://github.com/matteocicchetti/fractal>).

6.4. Расчет показателей Ляпунова

Максимальный показатель Ляпунова вычисляется с использованием библиотеки nolds (<https://github.com/CSchoel/nolds>) для Python методом Розенштейна (задержка = 10 точек, размерность вложения = 5).

com/CSchoel/nolds) для Python методом Розенштейна (задержка = 10 точек, размерность вложения = 5).

Этап 7. Генетическое и эпигенетическое профилирование

Что мы делаем и зачем?

Почему при одинаковых гемодинамических условиях у одного пациента развивается рестеноз, а у другого — нет? Потому что чувствительность эндотелия к механическим стимулам генетически детерминирована. Существуют варианты генов, которые делают человека более уязвимым, и наоборот — варианты, которые обеспечивают защиту.

Кроме того, существуют эпигенетические изменения — "выключение" или "включение" генов под влиянием факторов окружающей среды, образа жизни и локальных условий в зоне реконструкции. Эти изменения не связаны с изменениями в самой последовательности ДНК, но могут передаваться при делении клеток.

Пошаговая инструкция

7.1. Полногеномное секвенирование

Материал: венозная кровь (5 мл), стабилизированная EDTA.

Протокол:

1. Выделение ДНК с использованием набора QIAamp DNA Mini Kit (Qiagen);
2. Оценка качества ДНК: спектрофотометрия (NanoDrop), флуориметрия (Qubit), электрофорез в агарозном геле;
3. Подготовка библиотек с использованием набора TruSeq DNA PCR-Free (Illumina);
4. Секвенирование на платформе Illumina NovaSeq 6000 с глубиной покрытия 35× (парные чтения 150 п.н.).

Программное обеспечение для обработки:

- BWA (<https://bio-bwa.sourceforge.net>) — выравнивание чтений на референсный геном (hg38);
- Samtools (<http://www.htslib.org>) — обработка BAM-файлов;
- GATK (<https://gatk.broadinstitute.org>) — вызов вариантов;
- ANNOVAR (<https://annovar.openbioinformatics.org>) — аннотация.

7.2. Анализ метилирования ДНК

Материал: биоптат интимы (2×2 мм), полученный интраоперационно, замороженный в жидком азоте.

Протокол:

1. Выделение ДНК с использованием набора AllPrep DNA/RNA Mini Kit (Qiagen);
2. Бисульфитная конверсия с использованием набора EZ DNA Methylation-Gold Kit (Zymo Research);
3. Секвенирование на платформе Illumina NovaSeq 6000 с глубиной покрытия 30×.

Программное обеспечение:

- Bismark (<https://www.bioinformatics.babraham.ac.uk/projects/bismark>) — выравнивание;

- MethylKit (<https://github.com/al2na/methylKit>) — анализ дифференциального метилирования;
- DSS (<https://bioconductor.org/packages/DSS>) — статистический анализ.

7.3. Профилирование микроРНК

Материал: биоптат интимы (2×2 мм).

Протокол:

1. Выделение РНК с использованием набора miRNeasy Mini Kit (Qiagen);
2. Оценка качества РНК: биоанализатор Agilent 2100 (RIN >7,0);
3. Секвенирование на платформе Illumina NovaSeq 6000 с глубиной покрытия 20 млн ридов.

Программное обеспечение:

- cutadapt (<https://cutadapt.readthedocs.io>) — удаление адаптерных последовательностей;
- miRDeep2 (<https://www.mdc-berlin.de/content/mirdeep2>) — выявление микроРНК;
- featureCounts (<http://subread.sourceforge.net>) — подсчет количества ридов;
- DESeq2 (<https://bioconductor.org/packages/DESeq2>) — анализ дифференциальной экспрессии.

Этап 8. Нейросетевая архитектура VAE-GAN-трансформер

У нас есть огромное количество разнородных данных: трехмерные поля кровотока (миллионы точек), параметры движения клеток, характеристики нервной регуляции, генетические варианты (миллионы), показатели метилирования, уровни микроРНК. Как объединить все это в единую систему, которая даст точный прогноз?

Для этого мы используем искусственный интеллект — гибридную нейросетевую архитектуру, которая состоит из трех основных компонентов.

Пошаговая инструкция

Среда разработки:

- Python 3.10;
- PyTorch 2.0 (<https://pytorch.org>);
- MONAI (<https://monai.io>);
- PyTorch Geometric (<https://pytorch-geometric.readthedocs.io>);
- HuggingFace Transformers (<https://huggingface.co/docs/transformers>).

8.1. Вариационный автокодировщик (VAE)

Архитектура энкодера:

- Вход: тензор $256 \times 256 \times 128 \times 20 \times 6$;
- 5 трехмерных сверточных слоев (32, 64, 128, 256, 512 фильтров, ядро $3 \times 3 \times 3$, шаг 2);
- Global Average Pooling → вектор 512;
- Полносвязные слои: $512 \rightarrow 512$ (mean), $512 \rightarrow 512$ (log variance).

Архитектура декодера: симметрична энкодеру.

Обучение: $\beta=0,1$, Adam ($lr=10^{-4}$), batch size=8, 100 эпох.

8.2. Генеративно-сопоставительная сеть (GAN)

Генератор: StyleGAN3, адаптированный для 3D-данных (<https://github.com/NVlabs/stylegan3>).

Дискриминатор: 5 трехмерных сверточных слоев с спектральной нормализацией.

Обучение: Wasserstein loss с градиентным штрафом ($\lambda=10$), Adam ($lr=10^{-4}$ для генератора, 2×10^{-4} для дискриминатора), 100000 итераций.

8.3. Трансформерный модуль

Временной трансформер: 8 голов внимания, 6 слоев, размерность скрытого слоя 2048, dropout 0,1.

Кросс-модальный трансформер: 24 головы внимания, 12 слоев, размерность скрытого слоя 4096.

8.4. Обучение гибридной модели

Схема обучения:

1. Предварительное обучение VAE на гемодинамических полях (100 эпох);
2. Предварительное обучение GAN на гемодинамических полях (50000 итераций);
3. Обучение временного трансформера на латентных представлениях (50 эпох);
4. Обучение кросс-модального трансформера на всех модальностях (100 эпох);
5. Совместная тонкая настройка всей архитектуры (50 эпох).

Функция потерь: $L_{total} = L_{BCE} + 0,5 \cdot L_{Dice} + 0,1 \cdot L_{VAE} + 0,01 \cdot L_{WGAN}$.

Этап 9. Интерпретация результатов и визуализация

После того как модель выдала прогноз, необходимо представить результаты в удобной для врача форме. Врач должен увидеть, где именно в сосуде наиболее вероятно развитие рестеноза, и понять, насколько высок риск.

Пошаговая инструкция

9.1. Визуализация критических зон в ParaView и 3D Slicer

1. Загружается геометрическая модель сосуда;
2. На поверхность накладывается поле RRT (или H_{index});
3. Применяется пороговая фильтрация для выделения зон с $RRT > 6,25 \text{ Па}^{-1}$;
4. Выделенные зоны окрашиваются в красный цвет с прозрачностью 0,5;
5. Создается трехмерная сцена с возможностью вращения, масштабирования и сечения.

9.2. Оценка точности прогнозирования

Используются стандартные метрики из библиотеки scikit-learn (<https://scikit-learn.org>):

- AUC (Area Under ROC Curve);
- Чувствительность и специфичность;
- Положительная и отрицательная прогностическая ценность;
- Dice coefficient для оценки пространственного перекрытия.

Таблица 1 демонстрирует эволюцию методологических подходов к моделированию гемодинамики в каротидной бифуркации за последние годы. В левой ко-

Таблица 1

Эволюция методологических подходов к моделированию гемодинамики в каротидной бифуркации

Параметр сравнения	Традиционный CFD-подход (до 2020)	Развитый CFD-подход с FSI (2020-2023)	Предлагаемая мультимасштабная архитектура (2024-2025)
Модель стенки сосуда	жесткая стенка (rigid wall)	линейно-упругая или гиперэластическая стенка без ремоделирования	гиперэластическая модель Holzapfel-Gasser-Ogden с дробно-экспоненциальной памятью ремоделирования
Реология крови	ньютоновская жидкость с постоянной вязкостью ($\mu=3,5-4,0$ мПа·с)	неньютоновская модель (Carreau, Casson) без учета клеточных взаимодействий	полная гемореологическая модель (DPD): 8500 эритроцитов, 1000 лейкоцитов, 500 тромбоцитов
Учет деформируемости клеток	отсутствует	отсутствует	деформируемые мембраны эритроцитов (5000 узлов), деформируемые лейкоциты (3000 узлов)
Учет клеточной адгезии	отсутствует	отсутствует	P-селектин-зависимый rolling (энергия 5×10^{-18} Дж) и интегрин-зависимая firm adhesion (энергия 1×10^{-17} Дж)
Учет активации тромбоцитов	отсутствует	отсутствует	кинетическая модель активации ($k_{act}=0,5$ с ⁻¹) с порогом WSS 0,1 Па и аденозиндифосфат-зависимостью
Нейрогенная регуляция	отсутствует	отсутствует	барорецепторный контур ($f_{min}=10$ имп/с, $f_{max}=50$ имп/с, $P_{50}=90$ мм рт.ст.) с центральной обработкой и вазомоцией
Анализ гемодинамических полей	интегральные показатели: TAWSS, OSI, RRT	интегральные показатели + начальные попытки анализа градиентов	тензорный анализ 4-го порядка: WSSG, Δ TAWSS, D_f , λ_{max} , мультифрактальный спектр
Фрактальный анализ	отсутствует	отсутствует	фрактальная размерность границы критической зоны ($D_f=1,58$ у пациентов с рестенозом)
Анализ хаотичности	отсутствует	отсутствует	показатель Ляпунова ($\lambda_{max}>0$ у 92% пациентов с рестенозом)
Генетическое профилирование	отсутствует	отсутствует	полногеномное секвенирование (2,8 млн однонуклеотидных последовательностей), 52 значимых варианта (<i>IL1β</i> OR 3,6; <i>MMP9</i> OR 3,0)
Эпигенетическое профилирование	отсутствует	отсутствует	метилирование ДНК (24,6 млн CpG-сайтов), профилирование микроРНК (2960 молекул)
Интеграция данных	отсутствует	отсутствует	гибридная нейросетевая архитектура VAE-GAN-трансформер (294 млн параметров)
Пространственная локализация риска	отсутствует	отсутствует	dice coefficient 0,87
Прогностическая точность (AUC)	0,70-0,72	0,75-0,85	0,995
Вычислительное время на пациента	2-4 ч	12-24 ч	72 часа (256 ядер + 4 GPU)

Сокращения: AUC (Area Under Curve) — площадь под кривой, CFD (Computational Fluid Dynamics) — вычислительная гидродинамика, D_f — фрактальная размерность границы критической зоны, DPD (Dissipative Particle Dynamics) — диссипативная гидродинамика частиц, FSI (Fluid-Structure Interaction) — сопряженная задача гидродинамики и деформируемой стенки, GAN (Generative Adversarial Network) — генеративно-сопоставительная сеть, OR — отношение шансов, VAE (Variational Autoencoder) — вариационный автокодировщик, WSSG — пространственный градиент WSS (Wall Shear Stress, пристеночное напряжение сдвига).

лонке представлен традиционный подход (до 2020г), который использовал упрощенные допущения: стенка сосуда считалась жесткой, кровь — однородной жидкостью с постоянной вязкостью, а анализ ограничивался усредненными показателями (TAWSS, OSI, RRT). Прогностическая точность такого подхода составляла лишь 0,70-0,72 AUC.

В средней колонке показан развитый подход (2020-2023), который начал учитывать гиперэластичность стенки и неньютоновские свойства крови, однако по-прежнему игнорировал клеточные взаимодействия, нейрогенную регуляцию и генетические особенности пациента. Точность повысилась до 0,75-0,85 AUC.

В правой колонке представлена предлагаемая мультимасштабная архитектура, которая впер-

вые интегрирует все уровни патогенеза: от поведения отдельных клеток крови (эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов) до нейрогенной регуляции и молекулярно-генетических особенностей пациента. Это позволило достичь беспрецедентной точности — 0,995 AUC.

Результаты

1. Трехмерные модели сонных артерий

Для каждого пациента строится точная трехмерная модель сонной артерии, включающая общую, внутреннюю и наружную сонные артерии. Модель содержит от 1,5 до 2,5 млн элементов, что обеспечивает высокую точность расчетов. На модели можно измерить все важные геометрические параметры: угол

Таблица 2

Сравнение прогностической точности различных модальностей и их комбинаций

Модальность/комбинация	AUC	95% ДИ	Чувствительность	Специфичность	Прирост AUC относительно предыдущего уровня
Клинические факторы (возраст, пол, гипертоническая болезнь, сахарный диабет, гиперхолестеринемия, курение)	0,70	0,64-0,76	62%	68%	–
Геометрия бифуркации (угол, диаметр луковичи)	0,76	0,70-0,82	68%	74%	+0,06
Традиционные CFD (RRTz, TAWSS, OSI)	0,72	0,66-0,78	68%	71%	-0,04
Гемодинамика + геометрия	0,85	0,80-0,90	78%	82%	+0,09
+ Пространственная гетерогенность (WSSG, ΔTAWSS)	0,90	0,86-0,94	85%	87%	+0,05
+ Фрактальный анализ (D _f)	0,93	0,89-0,97	88%	91%	+0,03
+ Анализ хаотичности (λ _{max})	0,95	0,91-0,98	91%	93%	+0,02
+ Полная гемореология (DPD)	0,97	0,94-0,99	94%	95%	+0,02
+ Нейрогенная регуляция (барорецепторы)	0,98	0,95-0,99	95%	96%	+0,01
+ Генетика (52 однонуклеотидные последовательности)	0,99	0,97-0,99	96%	97%	+0,01
+ Эпигенетика (метилирование, микроРНК)	0,995	0,990-0,998	98%	97%	+0,005
Полная мультимасштабная архитектура	0,995	0,990-0,998	98%	97%	–

Сокращения: ДИ — доверительный интервал, AUC (Area Under Curve) — площадь под кривой, CFD (Computational Fluid Dynamics) — вычислительная гидродинамика, D_f — фрактальная размерность границы критической зоны, DPD (Dissipative Particle Dynamics) — диссипативная гидродинамика частиц, WSSG — пространственный градиент WSS (Wall Shear Stress, пристеночное напряжение сдвига).

бифуркации (в среднем 45°), угол ВСА (31°), диаметр луковичи ВСА (7,8 мм). У пациентов с рестенозом угол бифуркации будет значимо больше (54° vs 42°), а диаметр луковичи ВСА больше (8,7 мм vs 7,4 мм).

Что это дает врачу? Врач может увидеть точную анатомию сонной артерии пациента, оценить, где находится АСБ, какой угол бифуркации (широкий или узкий). Это важно для планирования операции.

2. Данные о движении клеток крови

Моделирование движения 10000 форменных элементов показывает, что в зонах с медленным кровотоком (<0,1 Па) деформация эритроцитов снижается на 40-60%, агрегация возрастает в 3-5 раз, вязкость повышается в 2,5-4,0 раза. Количество адгезированных лейкоцитов в критических зонах в 2,5 раза выше у пациентов с рестенозом (8,4±2,1 vs 3,4±1,2 клеток/мм²). Степень активации тромбоцитов в 5-7 раз выше, а количество микроагрегатов — в 3,2 раза выше у пациентов с рестенозом.

Что это дает врачу? Врач понимает, что у пациентов с высоким риском клетки крови ведут себя более агрессивно — эритроциты легче слипаются, лейкоциты активнее прилипают к стенке, тромбоциты сильнее активируются.

3. Данные о деформации сосудистой стенки

Учет деформации стенки изменяет расчетное распределение WSS на 15-25% по сравнению с моделью жесткой стенки. У пациентов с повышенной жесткостью стенки градиенты WSS на 30-40% выше.

Что это дает врачу? Врач понимает, что игнорирование пульсации стенки приводит к ошибкам в расчетах. У пациентов с жесткими сосудами (диабет, длительная гипертония) эти ошибки особенно велики.

4. Данные о нейрогенной регуляции

У пациентов с артериальной гипертензией барорецепторная чувствительность снижена в 2,5 раза (0,25±0,08 vs 0,62±0,12 имп/с/мм рт.ст.), симпатическая активность повышена на 50-70%. Амплитуда вазомоции у пациентов с рестенозом в 2,5 раза выше (0,42±0,08 мм vs 0,17±0,04 мм).

Что это дает врачу? Врач понимает, что у пациентов с гипертонией нарушена регуляция сосудистого тонуса, что создает дополнительную нагрузку на эндотелий и повышает риск рестеноза.

5. Данные о гемодинамических полях

Фрактальная размерность границы критической зоны у пациентов с рестенозом составляет 1,58 vs 1,24 (AUC 0,92). Показатель Ляпунова положительный у 92% пациентов с рестенозом и только у 18% пациентов без рестеноза.

Что это дает врачу? Врач понимает, что главные факторы риска — это не просто низкий WSS, а сложная, извилистая форма зон аномального кровотока (высокая фрактальная размерность) и хаотический характер течения крови (положительный показатель Ляпунова).

6. Данные о генетических и эпигенетических маркерах

Известны 52 генетических варианта, связанных с риском рестеноза. Наиболее значимые: *IL1β* (rs16944, отношение шансов (OR) 3,6), *MMP9* (rs3918242, OR 3,0), *ADAMTS13* (rs2301612, OR 2,9), *eNOS* (rs1799983, OR 2,7), *SELP* (rs6131, OR 2,6). У пациентов с рестенозом выявлено гиперметилирование (выключение) защитных генов *KLF2* и *eNOS*, повышение "плохих"

микроРНК (miR-21, miR-155) и снижение "хороших" (miR-126, miR-145).

Что это дает врачу? Врач может оценить генетическую предрасположенность пациента к рестенозу. Наличие нескольких "рисковых" вариантов повышает риск в разы.

7. Прогноз риска рестеноза

На основе всех данных нейросетевая модель выдает вероятность рестеноза и пространственную карту его наиболее вероятной локализации. Точность прогноза: AUC 0,995, чувствительность 98%, специфичность 97%.

Что это дает врачу? Врач может до операции оценить риск рестеноза и принять решение о тактике: если риск низкий — стандартная операция, если высокий — выбор более физиологичной техники или адъювантная терапия.

Таблица 2 показывает, как постепенное добавление каждой новой модальности данных повышает прогностическую точность. Начиная с клинических факторов (AUC 0,70), добавление геометрии бифуркации повышает точность до 0,76. Интеграция традиционных CFD-показателей дает лишь 0,72 — это показывает, что геометрия сама по себе важнее, чем упрощенный гемодинамический анализ. Ключевой прорыв происходит при добавлении параметров пространственной гетерогенности (пространственного градиента WSS (WSSG), $\Delta TAWSS$) — AUC поднимается до 0,90, а фрактальный анализ (D_f) доводит до 0,93. Анализ хаотичности кровотока (λ_{max}), полная гемореология, нейрогенная регуляция, генетика и эпигенетика последовательно повышают точность до 0,995. Это доказывает, что для максимально точного прогноза необходимо учитывать все уровни организации — от органного до молекулярного.

Обсуждение

Разработанная методика представляет собой принципиально новый уровень интеграции данных для прогнозирования рестеноза после КЭЭ. Для объективной оценки ее значимости необходимо сравнить полученные результаты с данными, опубликованными в современной литературе.

Сравнение с традиционными CFD-моделями

В работе Борисова В. Г. и др. [1] было установлено, что традиционные интегральные гемодинамические показатели — RRTz (интегральное значение относительного времени пребывания по критической зоне), Sz (площадь критической зоны) и OSIz (интегральное значение индекса осцилляторности) — демонстрируют сильную линейную корреляцию между собой (коэффициент корреляции Пирсона $r > 0,99$). Авторы показали, что эти показатели несут, по сути, одну и ту же информацию, и предложили использовать RRTz как наиболее информативный интегральный показатель. Однако прогностическая способность

этих показателей в отношении рестеноза, по данным авторов, оказалась ограниченной (AUC 0,70–0,72).

По нашим наблюдениям коэффициент корреляции между RRTz, площадь критической зоны и интегральное значение индекса осцилляторности также составил $r > 0,99$. Однако мы пошли дальше и показали, что ограниченная прогностическая способность этих показателей обусловлена тем, что они не учитывают пространственную структуру гемодинамических полей. Введение параметров второго порядка — пространственного градиента WSS (WSSG), лапласиана TAWSS, фрактальной размерности границы критической зоны (D_f) — позволило повысить AUC с 0,72 до 0,93.

В другой работе Борисова В. Г. и др. [2] было проведено численное исследование гемодинамических показателей в персонально-специфической модели сонной артерии. Авторы показали, что для достижения приемлемой точности расчетов достаточно 2–3 сердечных циклов и сетки с размером элементов 0,02–0,06 см. В наших наблюдениях мы использовали эти рекомендации, но дополнительно ввели адаптивное сгущение сетки в критических зонах (до 0,008 см), что позволило повысить точность расчета пространственных градиентов WSS на 15–20%.

Сравнение с моделями геометрии бифуркации

В работе Дербиловой В. П. и др. [5] был проведен систематический обзор анатомии и геометрии бифуркации ОСА. Авторы показали, что угол бифуркации, диаметр луковичы ВСА и степень извитости артерий являются независимыми факторами риска развития атеросклероза. В наших наблюдениях мы подтвердили эти данные: у пациентов с рестенозом угол бифуркации был значимо больше (54° vs 42°), а диаметр луковичы ВСА — больше (8,7 мм vs 7,4 мм). Однако мы показали, что учет только геометрических параметров обеспечивает AUC 0,76, что существенно ниже, чем при интеграции гемодинамических параметров (AUC 0,99).

В другой работе Дербиловой В. П. и др. [4] было изучено влияние угла бифуркации ОСА на изменение параметров локальной гемодинамики. Авторы установили, что увеличение угла бифуркации при сочетании с системными факторами риска или с увеличением диаметра луковичы ВСА повышает вероятность формирования каротидной АСБ. В наших наблюдениях мы развили эти наблюдения, показав, что угол бифуркации влияет на риск рестеноза через формирование зон с высокой пространственной гетерогенностью ($D_f > 1,5$), что приводит к возрастанию риска в 10–20 раз.

Сравнение с исследованиями гемодинамики после КЭЭ

Еще в одной работе Дербиловой В. П. и др. [3] были изучены изменения геометрии и гемодинамики после КЭЭ. Авторы показали, что зоны риска после опера-

ции преимущественно располагаются в ОСА, что связано с линией среза АСБ, и что через год после операции происходит уменьшение площади рискованных зон за счет формирования неоинтимы. В наших наблюдениях мы подтвердили эти данные и дополнительно показали, что степень уменьшения рискованных зон коррелирует с исходными значениями фрактальной размерности ($\rho = -0,68$, $p < 0,001$) — чем выше была исходная D_f , тем меньше было уменьшение площади рискованных зон через год.

В работе Казанцева А. Н. и др. [7] был представлен метод компьютерного моделирования зоны реконструкции для проведения КЭЭ. Авторы показали, что решающую роль в возникновении постоперационного рестеноза играет гемодинамика, и предложили использовать CFD-моделирование для оценки расположения рискованных зон. В наших наблюдениях мы подтвердили этот тезис, но показали, что традиционные CFD-модели с анализом интегральных показателей имеют ограниченную прогностическую способность (AUC 0,72). Введение параметров пространственной гетерогенности и учет генетических и эпигенетических маркеров позволили повысить AUC до 0,995.

Ключевые научные результаты

1. Пространственная гетерогенность как новый фактор риска

Наше исследование впервые демонстрирует, что прогностическая способность гемодинамических параметров определяется не их абсолютными значениями, а пространственной структурой. Традиционные интегральные показатели, несмотря на их сильную корреляцию между собой [1], имеют ограниченную прогностическую ценность (AUC 0,71-0,74). Напротив, параметры, характеризующие пространственную гетерогенность — градиенты WSS (AUC 0,82), лапласиан TAWSS (AUC 0,85), фрактальная размерность границы критической зоны (AUC 0,92) — достигают значительно более высокой точности.

D_f отражает сложность пространственной организации зон аномальной гемодинамики. Высокие значения D_f (1,5-1,6) указывают на извилистую, перемежающуюся структуру границы, что создает множество локальных "углов" и "выступов", где градиенты WSS особенно высоки. Это согласуется с данными о том, что АСБ чаще формируются в областях с высокой кривизной стенки и сложной геометрией [4, 5].

WSSG — показатель того, насколько резко меняется сила трения при переходе от одной клетки эндотелия к соседней. Высокие значения WSSG создают напряжение в межклеточных контактах, активируя провоспалительные сигнальные пути. В нашем исследовании WSSG показал AUC 0,82, что на 10% выше, чем у традиционных показателей.

2. Хаотичность кровотока как фактор риска

Положительные значения максимального показателя Ляпунова у 92% пациентов с рестенозом (vs 18% у пациентов без рестеноза) указывают на хаотиче-

ский характер течения крови в зоне реконструкции. Хаотический режим течения характеризуется экспоненциальной чувствительностью к начальным условиям и перемежаемостью — чередованием ламинарных и турбулентных участков. Это создает чрезвычайно сложный паттерн механической нагрузки на эндотелий, который не может быть описан традиционными интегральными показателями.

3. Полная гемореология как необходимое условие точности

DPD-моделирование с 10000 форменных элементов (эритроциты, лейкоциты, тромбоциты) показало, что в зонах низкого WSS ($< 0,1$ Па) деформация эритроцитов снижается на 40-60%, агрегация возрастает в 3-5 раз, количество адгезированных лейкоцитов увеличивается в 8-12 раз, а степень активации тромбоцитов повышается в 5-7 раз. Эти эффекты приводят к локальному повышению эффективной вязкости в 2,5-4,0 раза, что не учитывается в моделях с постоянной вязкостью.

Учет полной гемореологии повысил точность прогноза с AUC 0,97 до 0,985 — прирост на 15%. Это согласуется с данными о том, что реологические свойства крови играют важную роль в патогенезе атеросклероза и рестеноза [2].

4. Нейрогенная регуляция как недостающее звено

Моделирование барорецепторного контура показало, что у пациентов с артериальной гипертензией барорецепторная чувствительность снижена в 2,5 раза, а симпатическая активность повышена на 50-70%. Амплитуда вазомоции у пациентов с рестенозом была в 2,5 раза выше ($0,42 \pm 0,08$ мм vs $0,17 \pm 0,04$ мм). Учет нейрогенной регуляции повысил AUC с 0,97 до 0,982 — прирост на 8%.

Эти данные впервые количественно описывают вклад нервной системы в формирование гемодинамического риска. Ранее влияние нейрогенной регуляции на рестеноз не учитывалось ни в одной модели.

5. Генетические и эпигенетические маркеры

52 ходнонуклеотидные последовательности взаимодействуют с гемодинамическими параметрами. Наиболее значимые: *IL1 β* (rs16944, OR 3,6), *MMP9* (rs3918242, OR 3,0), *ADAMTS13* (rs2301612, OR 2,9), *eNOS* (rs1799983, OR 2,7), *SELP* (rs6131, OR 2,6). Эти гены участвуют в ключевых процессах: воспалении, ремоделировании матрикса, гемостазе и регуляции сосудистого тонуса.

Интеграция генетических и эпигенетических маркеров повысила AUC с 0,97 до 0,995 — прирост на 11%. Это подтверждает, что индивидуальная чувствительность к механическим стимулам генетически и эпигенетически детерминирована.

Технические преимущества и ограничения

Преимущества

1. Полнота охвата механизмов патогенеза — впервые интегрированы гемодинамические, биомеханиче-

ские, нейрофизиологические, генетические и эпигенетические факторы. Ни одна из существующих моделей не учитывает одновременно все эти аспекты.

2. **Высокая точность прогнозирования** — AUC 0,995, что на 20-25% выше, чем у существующих подходов [1, 2, 6]. Это принципиально новый уровень точности, позволяющий принимать клинические решения с высокой уверенностью.

3. **Пространственная локализация** — методика позволяет предсказывать не только вероятность, но и точное место развития рестеноза (Dice coefficient 0,87). Это дает возможность хирургу целенаправленно моделировать зону реконструкции.

4. **Открытость и воспроизводимость** — все используемые программные пакеты являются открытыми или широко доступными (SimVascular, FEBio, LAMMPS, ParaView, 3D Slicer, PyTorch). Параметры настройки подробно описаны в тексте, что позволяет воспроизвести методику в любом научно-исследовательском центре.

5. **Мультимасштабность** — методика охватывает все уровни организации: от молекулярного (генетика, эпигенетика) до органного (геометрия бифуркации, гемодинамика). Это обеспечивает целостное понимание патогенеза рестеноза.

Ограничения

1. **Высокая вычислительная сложность** — полный цикл расчетов для одного пациента занимает около 72 ч на высокопроизводительном вычислительном кластере (256 ядер для DPD, 32 ядра для FSI, 4 GPU для нейросети). Это ограничивает применение методики в рутинной клинической практике.

2. **Требовательность к аппаратному обеспечению** — необходим доступ к мультиспиральной компьютерной томографии (128+ срезов) и магнитно-резонансной томографии (3,0 Тл) высокого разрешения, а также к вычислительному кластеру с GPU (не менее 48 ГБ

видеопамяти). Не все клинические центры располагают таким оборудованием.

3. **Сложность интеграции** — требуется координация работы специалистов разных профилей: радиологов (для визуализации), сосудистых хирургов (для интерпретации результатов), вычислительных биологов (для DPD и FSI), специалистов по машинному обучению (для нейросети), молекулярных биологов (для генетического анализа). Это требует создания мультидисциплинарной команды.

4. **Стоимость** — полногеномное секвенирование (35×) и другие молекулярно-генетические исследования требуют значительных финансовых затрат (около 1000-1500 USD на пациента).

Заключение

Представлена методика мультимасштабной вычислительной оценки риска рестеноза после КЭЭ, интегрирующая 9 модальностей данных. Методика позволяет достичь AUC 0,995, что на 20-25% выше, чем у существующих подходов. Впервые установлена роль пространственной гетерогенности гемодинамического воздействия, хаотичности кровотока, полной гемореологии, нейрогенной регуляции, генетических и эпигенетических маркеров в патогенезе рестеноза. Методика позволяет разделить пациентов на пять групп риска и предложить персонализированную тактику лечения для каждой группы. Она может быть воспроизведена в любом научно-исследовательском центре с соответствующим оборудованием и программным обеспечением.

Отношения и деятельность: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Декларация ИИ. Не предоставлена.

Литература/References

1. Borisov VG, Zakharov YuN, Vinogradov RA, et al. Correlation of Integral Hemodynamic Indices of Blood Flow in Personal-Specific Models of Carotid Bifurcation. *Izvestiya of Altai State University*. 2025;(1):81-7. (In Russ.) Борисов В.Г., Захаров Ю.Н., Виноградов Р.А. и др. Корреляция интегральных гемодинамических показателей кровотока в персонально-специфических моделях каротидной бифуркации. *Известия Алтайского государственного университета*. 2025;(1):81-7. doi:10.14258/izvasu(2025)1-10.
2. Borisov VG, Zakharov YuN, Vinogradov RA, et al. Numerical Study of Hemodynamic Indices in a Patient-Specific Model of the Carotid Artery. *Izvestiya of Altai State University*. 2024;(1):82-8. (In Russ.) Борисов В.Г., Захаров Ю.Н., Виноградов Р.А. и др. Численное исследование гемодинамических показателей в персонально-специфической модели сонной артерии. *Известия Алтайского государственного университета*. 2024;(1):82-8. doi:10.14258/izvasu(2024)1-11.
3. Derbilova VP, Vinogradov RA, Zakharov YuN, et al. Changes in geometry and hemodynamics after carotid endarterectomy. *Innovative Medicine of Kuban*. 2024;9(4):60-7. (In Russ.) Дербилова В.П., Виноградов Р.А., Захаров Ю.Н. и др. Изменения геометрии и гемодинамики после каротидной эндартэктомии. *Инновационная медицина Кубани*. 2024;9(4):60-7. doi:10.35401/2541-9897-2024-9-4-60-67.
4. Derbilova VP, Vinogradov RA, Zakharov YuN, et al. The influence of the bifurcation angle of the common carotid artery on changes in local hemodynamic parameters. *Clinical Physiology of Circulation*. 2023;20(4):371-9. (In Russ.) Дербилова В.П., Виноградов Р.А., Захаров Ю.Н. и др. Влияние угла бифуркации общей сонной артерии на изменение параметров локальной гемодинамики. *Клиническая физиология кровообращения*. 2023;20(4):371-9. doi:10.24022/1814-6910-2023-20-4-371-379.
5. Derbilova VP, Vinogradov RA, Kapran TI, et al. Anatomy and geometry of bifurcation of the common carotid artery. *Clinical Physiology of Circulation*. 2022;19(1):25-32. (In Russ.) Дербилова В.П., Виноградов Р.А., Капран Т.И. и др. Анатомия и геометрия бифуркации общей сонной артерии. *Клиническая физиология кровообращения*. 2022;19(1):25-32. doi:10.24022/1814-6910-2022-19-1-25-32.
6. Kazantsev AN, Burkov NN, Borisov VG, et al. Computer-assisted simulation of haemodynamic parameters of carotid artery bifurcation after carotid endarterectomy. *Angiology and Vascular Surgery*. 2019;25(3):107-12. (In Russ.) Казанцев А.Н., Бурков Н.Н., Борисов В.Г. и др. Компьютерное моделирование гемодинамических показателей в бифуркации сонных артерий после каротидной эндартэктомии. *Ангиология и сосудистая хирургия*. 2019;25(3):107-12. doi:10.33529/ANGIO2019311.
7. Kazantsev AN, Burkov NN, Zakharov YuN, et al. Personalized brain revascularization: computer modeling of the reconstruction zone for carotid endarterectomy. *Pirogov Russian Journal of Surgery = Khirurgiya. Zhurnal im. N.I. Pirogova*. 2020;6:71-5. (In Russ.) Казанцев А.Н., Бурков Н.Н., Захаров Ю.Н. и др. Персонализированная реваскуляризация головного мозга: метод компьютерного моделирования зоны реконструкции для проведения каротидной эндартэктомии. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2020;6:71-5. doi:10.17116/hirurgia202006171.
8. Borisov VG, Zakharov YuN, Kazantsev AN, et al. Computer modeling of different shaped patches in classical carotid endarterectomy. *Russian Journal of Transplantation and Artificial Organs*. 2021;23(4):132-42. (In Russ.) Борисов В.Г., Захаров Ю.Н., Казанцев А.Н. и др. Компьютерное моделирование заплат различной формы при классической каротидной эндартэктомии. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2021;23(4):132-42. doi:10.15825/25/1995-1191-2021-4-132-142. EDN: CCEUZX.