

Znaczenie naprężeń ścinających i rola numerycznej mechaniki płynów w badaniach nad patomechanizmem miażdżycy

Jarosław Wasilewski¹, Tomasz Kiljański², Kryspin Mirolta³, Jan Głowacki⁴

¹III Klinika i Oddział Kliniczny Kardiologii, Śląskie Centrum Chorób Serca w Zabrzu, Śląski Uniwersytet Medycyny w Katowicach

²Wydział Inżynierii Procesowej i Ochrony Środowiska, Politechnika Łódzka

³Katedra Podstawy Budowy Maszyn, Akademia Techniczno-Humanistyczna w Bielsku-Białej

⁴Pracownia Diagnostyki Obrazowej, Śląskie Centrum Chorób Serca w Zabrzu, Śląski Uniwersytet Medycyny w Katowicach

Streszczenie

Na powierzchni ściany naczyń działają dwie siły biomechaniczne: naprężenie rozciągające i — ważniejsze z punktu widzenia patomechanizmu miażdżycy — naprężenie ścinające. W tętnicach fizjologiczna wartość naprężenia ścinającego zawiera się w przedziale wartości od około 15 dyn/cm² do 70 dyn/cm². Takie naprężenia wywierają efekt ochronny na śródbłonek naczyniowy. Mimo że czynniki ryzyka mają charakter ogólnoustrojowy, to blaszki miażdżycowe tworzą się w ściśle określonych miejscach, którymi są ściany boczne bifurkacji, okolice odejścia gałęzi bocznych i krzywizny wewnętrzne naczyń. W miejscach tych śródbłonek jest narażony na działanie małych i oscylacyjnych naprężeń ścinających będących konsekwencją formowania się złożonych przepływów wtórnych. Małe i oscylacyjne naprężenia ścinające, za pośrednictwem zjawiska mechanotransdukcji, prowadzą do dysfunkcji śródbłonek, który przybiera proaterogeny fenotyp. Zjawisko to odgrywa ważną rolę w powstawaniu zmian miażdżycowych. Coraz doskonalsze metody obrazowania, uzyskiwania pomiarów prędkości przepływu krwi umożliwiają zastosowanie numerycznej mechaniki płynów do modelowania rozkładu naprężeń ścinających w tętnicach wieńcowych. W ten sposób obraz 3D zostaje uzupełniony o czwarty wymiar, jakim jest rozkład naprężeń i ciśnień działających na ścianę naczyń (4D).

(Folia Cardiologica Excerpta 2012; 7, 2: 95–100)

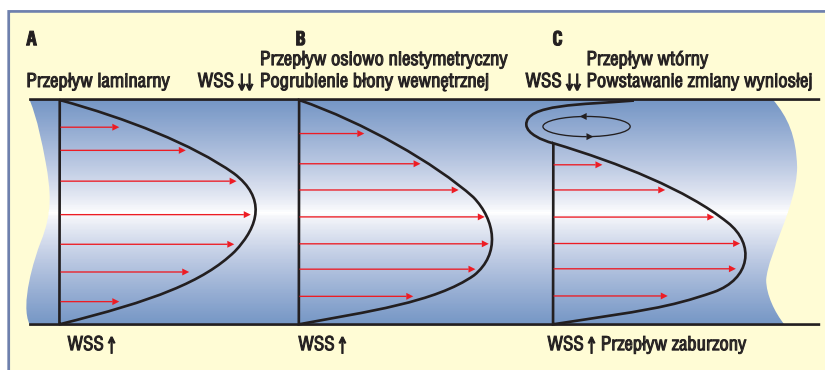
Słowa kluczowe: naprężenie ścinające, miażdżycy, mechanotransdukcja, numeryczna mechanika płynów

Wstęp

Na ścianę naczyń krwionośnych działają dwie siły biomechaniczne. Jedną z nich stanowi naprężenie rozciągające (TS, *tensile stress*). Jest ono skierowane prostopadle do ściany naczynia i oddziałuje na wszystkie jej warstwy, powodując

między innymi przerost komórek mięśni gładkich w nadciśnieniu tętniczym. Naprężenie rozciągające jest wprost proporcjonalne do ciśnienia tętniczego (p) i promienia wewnętrznego naczynia (r), natomiast odwrotnie proporcjonalnie do grubości ściany (t). Prawidłowość tę ujmuje prawo Laplace'a

Adres do korespondencji: Dr n. med. Jarosław Wasilewski, III Klinika i Oddział Kliniczny Kardiologii, Śląskie Centrum Chorób Serca w Zabrzu, Śląski Uniwersytet Medycyny w Katowicach, ul. Szpitalna 2, 41–800 Zabrze, e-mail: jaroslaw-wasilewski@wp.pl



Rycina 1. Przepływ laminarny (A), osiowo niesymetryczny (B) i wtórny (C). Przy osiowo niesymetrycznym przepływie naprężenie ścinające (WSS) jest mniejsze przy ścianie, od której najbardziej oddalona jest warstwa o największej prędkości przepływu (małe nieoscyłacyjne WSS, krzywizny wewnętrzne tętnic). Przy oderwaniu strugi, w strefie przepływu wtórnego naprężenia ścinające przyjmują wartości ujemne (oscyłacyjne WSS, węzły naczyniowe)

$$TS = P \times \frac{r}{t} \quad [\text{Pa (N/m}^2\text{)} = 10 \text{ dyn/cm}^2] \quad (1)$$

Druga siła, ważniejsza z punktu widzenia patomechanizmu miażdżycy jest styczna do śródbłoka. Stanowi ją śródbłonkowe, inaczej przyścienne naprężenie ścinające (WSS, *wall shear stress*), którego działanie zasadniczo ogranicza się do komórek wyścielających ścianę naczyń. Jest to naprężenie związane z lepkością krwi, podczas gdy TS z ciśnieniem tętniczym.

Naprężenia ścinające zależą od prędkości deformacji i lepkości krwi. W warunkach przepływu niezaburzonego przez prostoosiowy odcinek naczynia, można je scharakteryzować wartością wyliczoną jako

$$\text{WSS} \quad \times \frac{dv}{dy} \quad [\text{Pa (N/m}^2\text{)} = 10 \text{ dyn/cm}^2] \quad (2)$$

gdzie: η to dynamiczny współczynnik lepkości krwi, a dv/dy to zmiana prędkości na kierunku normalnym do ściany naczynia, będąca tutaj lokalną miarą prędkości deformacji.

Jeżeli przepływ jest ustalony, a profil przepływu osiowo paraboliczny, to WSS na obwodzie naczynia ma stałą wartość (ryc. 1).

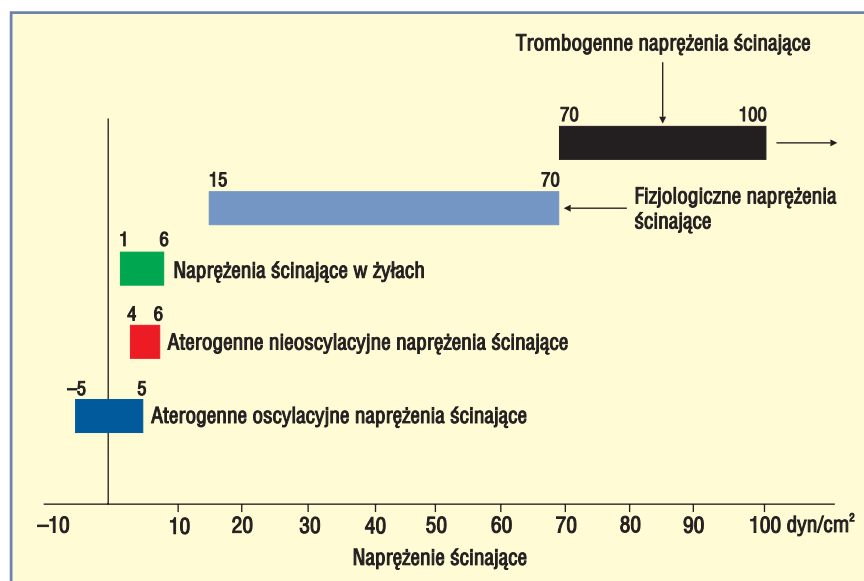
Biomechaniczne znaczenie hemodynamiki wyznacza właściwość śródbłoka, który rejestruje wartość naprężenia stycznego oddziałującego na jego powierzchnię. Zjawisko „odczytywania” przez śródbłonek WSS i przetwarzania go na sygnały biochemiczne jest nazywane mechanotransdukcją [1]. Prawa fizyczne rządzące przepływem umożliwiają powiązanie ruchu krwi z precyzyjnie określoną topografią zmian ateromatycznych [2].

Fizjologiczne naprężenia ścinające

Od czasu, gdy w 1971 roku Caro i wsp. [3] zauważyli, że zmiany miażdżycowe powstają głównie w miejscach, gdzie ściana tętnic jest narażona na oddziaływanie małych naprężeń ścinających, pojawiło się wiele publikacji, które potwierdziły słuszność tej tezy [4–8]. Wcześniej uważano, że duże WSS w wyniku mechanicznego uszkodzenia śródbłoka inicjują proces miażdżycowy [9].

Naprężenie ścinające w dużych i średnich tętnicach wynosi średnio $15 \text{ dyn/cm}^2 \pm 50\%$, natomiast w żyłach jest znacznie mniejsze (ryc. 2) [10, 11]. Do pogrubienia błony wewnętrznej dochodzi w miejscach, w których WSS wynosi mniej niż 10 dyn/cm^2 . W badaniach doświadczalnych z użyciem komór przepływowych wykazano, że śródbłonek reaguje już na bardzo małe zmiany wartości WSS [12].

Za fizjologiczne WSS uważa się wartości w przedziale od około 15 dyn/cm^2 do 70 dyn/cm^2 . Takie naprężenia działają ochronnie na ścianę tętnic. W prostych odcinkach tętnic szybki, laminarny przepływ zapobiega odkładaniu się depozytów aterogennych, a wydłużone i szczelnie przylegające do siebie komórki śródbłoka pokrywa gruba warstwa glikokaliksu. Fizjologiczne WSS pobudzają śródbłonek naczyniowy do produkcji substancji naczyniorozszerzających (tlenek azotu, prostacyklina, śródbłonkowy czynnik hiperpolaryzujący). Dopiero WSS wynoszące powyżej 70 dyn/cm^2 , które występują przy przepływie krwi przez zwężenie miażdżycowe, sprzyjają powikłaniom zakrzepowym miażdżycy (nasilenie aktywacji płytek krwi) [13].



Rycina 2. Biomechaniczne znaczenie wartości naprężeń ścinających



Rycina 3. Miękka blaszka miażdżycowa w początkowym odcinku gałęzi przedniej zstępującej. Zmiana jest zlokalizowana na nasierdziejowej powierzchni tętnicy (krzywizna wewnętrzna). Obrazowanie za pomocą wielowarstwowej tomografii komputerowej

Lokalizacja zmian miażdżycowych

Mimo że czynniki ryzyka mają charakter ogólnoustrojowy, to rozmieszczenie blaszek miażdżycowych nie jest przypadkowe. Pogrubienie błony wewnętrznej i tworzenie się zmian wyniosłych

ogranicza się do tak zwanych punktów ryzyka (*risk points*). Są nimi węzły naczyniowe (bifurkacje i odejścia gałęzi bocznych) oraz krzywizny wewnętrzne tętnic (ryc. 3) [14]. W miejscach tych dochodzi do zaburzeń przepływu, a w konsekwencji na śródbłonek działają małe WSS (ryc. 1).

Zmiany miażdżycowe, zwłaszcza wczesne, są zazwyczaj ekscentryczne, a w odcinkach, w których tętnica nie oddaje bocznic, punktem ich wyjścia są krzywizny wewnętrzne (zjawisko oderwania warstwy przyściennej) [15]. Dlatego też w tętnicach wieńcowych zmiany powstają najczęściej na ich nasierdziejowej powierzchni (ryc. 3). Takie umiejscowienie blaszek wskazuje na ich związek z charakterystyką przepływu, którą w dużym stopniu determinuje architektura naczyń i związane z nią warunki przepływowe [2, 14].

Towarzysząca zaburzeniom przepływu i aterosystemnym WSS przebudowa architektury śródbłonka, w tym przerwanie połączeń międzykomórkowych, ułatwia przenikanie cząsteczek aterogennych do błony wewnętrznej [16]. Ujemna zależność między grubością błony wewnętrznej, w miejscu podziału aorty na tętnice biodrowe, w opuszcce tętnicy szyjnej czy w miejscach rozwidlenia tętnic wieńcowych, a WSS wskazuje na udział czynnika biomechanicznego związanego z przepływem w zapoczątkowaniu procesu miażdżycowego [17–20].

Aterogenne naprężenia ścinające

Małe WSS dzieli się na nieoscylacyjne (4–6 dyn/cm^2) i oscylacyjne ($\pm 4 \text{ dyn/cm}^2$). Nieoscylacyjne

WSS podczas całego cyklu pracy serca ma stały zwrot. Z reguły małe, nieoscylacyjne WSS powstają na wewnętrznych krzywiznach naczyń. Oscylacyjne WSS zmienia się podczas cyklu pracy serca. Powstawanie oscylacyjnych WSS jest wywołane przepływami cyrkulacyjnymi, zawierającymi w sobie obszary przepływu wstecznego. Oscylacyjne WSS formują się przy bocznych ścianach bifurkacji, w pobliżu odejścia gałęzi bocznych, a także tuż poniżej zawężającej światło naczynia zmiany miażdżycowej. Miarą nasilenia oscylacji przepływu jest tak zwany indeks oscylacji (OSI, *oscillating shear index*). Charakteryzuje on czas zalegania krwi (*residence time*) przy ścianie naczynia. Umownie można go określić jako

$$OSI = \frac{|A_{neg}|}{|A_{neg}| + |A_{poz}|} \quad (3)$$

gdzie $|A_{neg}|$ to bezwzględna wartość numeryczna pola powierzchni pod krzywą WSS — czas o wartości ujemnej, $|A_{poz}|$ — bezwzględna wartość numeryczna pola powierzchni pod krzywą WSS — czas o wartości dodatniej. Im wskaźnik OSI jest większy, tym WSS mają bardziej oscylacyjny charakter, a czas zalegania krwi przy ścianie jest dłuższy.

Na podstawie kolejno wykonywanych koronarografii dowiedziono, że progresja miażdżycy dotyczy zwłaszcza tych zmian, które znajdują się w strefach oddziaływania małych i oscylacyjnych WSS, co oznacza, że siły biomechaniczne wpływają na dynamikę procesu chorobowego [21].

Po wszczepieniu pomostu aortalno-wieńcowego w odcinku tętnicy omijanej przez pomost postęp choroby jest szybki. Wynika to z faktu pojawiania się w tętnicy natywnej aterosclerotycznych przepływów wstecznych i oscylacyjnych WSS [22, 23].

Wyniki badań doświadczalnych dowodzą, że możliwe jest zahamowanie powstawania zmian miażdżycowych poprzez zmniejszenie tendencji do formowania się przepływów wtórnych. U zwierząt dodanie do krwi wielocząsteczkowych polimerów (*drag reducing polymers*) w mechanizmie stabilizacji przepływu hamuje rozwój blaszek miażdżycowych [24, 25]. Na modelu zwierzęcym wykazano, że po wszczepieniu stentu przerostowi neointymy zapobiega zwiększenie WSS [26].

Biomechaniczne wytłumaczenie tych obserwacji jest następujące. Małe i oscylacyjne WSS, za pośrednictwem złożonego zjawiska mechanotransdukcji, prowadzą do dysfunkcji śródbłonna, którego przejawem są między innymi: zmniejszenie uwalniania tlenu azotu, zwiększenie syntezy wolnych rodników tlenowych, czynników prozakrzepowych

i naczyńskurczowych [1]. W obszarze oddziaływania małych WSS fenotyp śródbłonna przybiera charakter proaterogenny. Zwiększenie na jego powierzchni białek adhezyjnych sprzyja zatrzymywaniu makrocząstek, leukocytów i płytek krwi, które przechodząc do błony wewnętrznej, uwalniają cytokiny oraz czynniki wzrostu [27]. Naciekaniu błony wewnętrznej przez lipidy, a także przenikaniu elementów morfotycznych krwi sprzyja zmniejszenie szczelności połączeń komórek endotelium. W warunkach przepływu laminarnego i przy fizjologicznych WSS komórki śródbłonna przylegają ściśle do siebie, są wrzecionowate i zorientowane zgodnie z kierunkiem przepływu. W strefie przepływów zaburzonych przybierają kształt wielokątny i charakteryzują się zwiększoną proliferacją i apoptozą. Zwiększeniu przepuszczalności śródbłonna towarzyszy zmniejszenie grubości wyściełającego go glikokaliksu. Zwiększenie produkcji czynników wzrostu pochodzenia płytkowego i śródbłonkowego pobudza migrację komórek mięśni gładkich z błony wewnętrznej do intymy. W odpowiedzi na obecność licznych cytokin i toczący się w ścianie tętnicy proces zapalny niektóre komórki występujące w zmianie ulegają różnicowaniu w osteoblasty aktywnie uczestniczące w wapnieniu macierzy pozakomórkowej [28].

W badaniach doświadczalnych obecność małych WSS na krzywiznach wewnętrznych wiąże się z powstawaniem blaszek o cienkiej czapeczce włóknistej, bogatych w cholesterol, natomiast ubogich w komórki mięśni gładkich (zmiany podatne na pęknięcie). Zjawisko to tłumaczy się większym odczynem zapalnym wywoływanym przez małe WSS w porównaniu z występującymi w węzłach naczyniowych oscylacyjnymi WSS [29, 30]. Oznacza to, że rodzaj zaburzeń przepływu i charakter WSS wpływają na rodzaj biochemicznej odpowiedzi ze strony komórek śródbłonna.

Podsumowanie

Na podstawie metod numerycznych stosowanych w mechanice płynów precyzyjne określenie rozkładu WSS w tętnicach wieńcowych może okazać się przydatne w szacowaniu ryzyka i przewidywaniu progresji choroby czy nawrotu zwężenia po interwencji przezskórnej lub chirurgicznym pomostowaniu tętnic wieńcowych. Coraz doskonalsze metody obrazowania, uzyskiwania pomiarów prędkości przepływu krwi, a także postęp w zakresie reometrii umożliwiają zastosowanie numerycznej mechaniki płynów (CFD, *computational fluid dynamics*) między innymi w kardiologii (ryc. 4) [31–36].



Rycina 4. Fragment aorty i początek tętnic wieńcowych po segmentacji, na który nałożono siatkę numeryczną. Przeprowadzenie obliczeń numerycznych na podstawie równania Naviera-Stokesa w poszczególnych komórkach obliczeniowych siatki umożliwia zobrazowanie rozkładu naprężeń ścinających działających na ścianę naczynia

Założeniem jest takie modelowanie warunków przepływowych, które uwzględnią pulsacyjny charakter ruchu krwi, a także jej nienewtonowskie właściwości, zwłaszcza ujawniające się w miejscach formowania się zaburzonych, zwolnionych i recyrkulacyjnych przepływów wtórnych (małe i oscylacyjne WSS). Zastosowanie tych nowych metod badawczych w odniesieniu do konkretnego pacjenta pozwoli w przyszłości na lepsze i precyzyjniejsze, niż jest to obecnie możliwe, oszacowanie ryzyka oraz rokowania.

Uzyskanie dokładnego odwzorowania anatomii tętnic w przestrzeni trójwymiarowej za pomocą metod segmentacji jest możliwe, ale na obecnym etapie rozwoju techniki — trudne i czasochłonne. Wraz ze zwiększeniem mocy obliczeniowej komputerów będzie także następował rozwój oprogramowania, dzięki któremu za pomocą metod CFD będzie można dokonać rutynowej analizy problemów trudnych, wcześniej nierozwiązywalnych. Obecnie przy użyciu rezonansu magnetycznego można określić rozkład WSS w aorcie i dużych tętnicach od niej odchodzących (np. tętnice szyjne). Należy spodziewać się dynamicznego rozwoju zastosowań technologii CFD na podstawie obrazowania tętnic za pomocą dwupłaszczyznowej angiografii w połączeniu z ultrasonografią wewnątrznaczyniową lub coraz doskonalszych metod obrazowania w wielowarstwowej tomografii komputerowej [37–41]. Duże nadzieje wiąże się z zastosowaniem metod wirtualnego obrazowania ruchu krwi w kardiologii. Świadczy o tym między innymi utworzenie międzynarodowego konsorcjum skupiającego ośrodki uniwersyteckie i wiodące firmy medyczne oraz firmy zajmujące się tech-

nologią informacyjną. Projekt o wielomilionowym budżecie powstał w celu realizacji badania o akronimie ARTreat (*Multi-level patient-specific artery and atherogenesis model for outcome prediction, decision support treatment, and virtual hand-on training*) (<http://www.artreat.org/>). Głównym zadaniem badaczy jest stworzenie modelu obliczeniowego układu sercowo-naczyniowego w celu poprawy jakości prognozowania rozwoju miażdżycy na podstawie obrazowania naczyń i metod numerycznych. Jesteśmy obecnie świadkami przełomu, jaki dokonuje się w obrazowaniu naczyń, polegającego na tym, że obraz 3D zostaje uzupełniony o warunki przepływowe i rozkład naprężeń ścinających.

Piśmiennictwo

1. Wasilewski J., Kiljański T., Miszałski-Jamka K. Mechanotransdukcja — istotny mechanizm w procesie miażdżycowym. *Kardiol. Pol.* 2011; 69: 717–720.
2. Wasilewski J., Kiljański T., Głowacki J. Geometryczny czynnik ryzyka i zaburzenia przepływu w procesie miażdżycowym. *Kardiochir. Torakochir. Pol.* 2010; 7: 325–330.
3. Caro C.G., Fitz-Gerald J.M., Schroter R.C. Atheroma and arterial wall shear: observation, correlation and proposal of a shear dependent mass transfer mechanism for atherogenesis. *Proc. R. Soc. Lond. B. Biol. Sci.* 1971; 177: 109–159.
4. Ku D.N., Giddens D.P., Zarins C.K., Glagov S. Pulsatile flow and atherosclerosis in the human carotid bifurcation. Positive correlation between plaque location and low oscillating shear stress. *Arteriosclerosis* 1985; 5: 293–302.
5. van der Giessen A.G., Wentzel J.J., Meijboom W.B. i wsp. Plaque and shear stress distribution in human coronary bifurcations: a multislice computed tomography study. *EuroIntervention* 2009; 4: 654–661.
6. Giannoglou G.D., Soulis J.V., Farmakis T.M. i wsp.. Haemodynamic factors and the important role of local low static pressure in coronary wall thickening. *Int. J. Cardiol.* 2002; 86: 27–40.
7. Soulis J.V., Giannoglou G.D., Chatzizisis Y.S. i wsp. Spatial and phasic oscillation of non-Newtonian wall shear stress in human left coronary artery bifurcation: an insight to atherogenesis. *Coron. Artery Dis.* 2006; 17: 351–358.
8. de Feyter P.J., Gijzen F.J. Plaque and shear stress distribution in human coronary bifurcation: a multislice computed tomography study. *EuroIntervention* 2009; 4: 654–661.
9. Fry D.L. Acute vascular endothelial changes associated with increased blood velocity gradients. *Circ. Res.* 1968; 22: 165–197.
10. Malek A.M., Alper S.L., Izumo S. Hemodynamic shear stress and its role in atherosclerosis. *JAMA* 1999; 282: 2035–2042.
11. Doriot P.A., Dorsaz P.A., Dorsaz L. i wsp. In-vivo measurements of wall shear stress in human coronary arteries. *Coron. Artery Dis.* 2000; 11: 495–502.
12. Tsou J.K., Gower R.M., Ting H.J. i wsp. Spatial regulation of inflammation by human aortic endothelial cells in a linear gradient of shear stress. *Microcirculation* 2008; 15: 311–323.
13. Holme P.A., Orvim U., Hamers M.J. i wsp. Shear-induced platelet activation and platelet microparticle formation at blood flow conditions as in arteries with a severe stenosis. *Arterioscler. Thromb.* 1997; 17: 646–653.

14. Wasilewski J., Miszański-Jamka K., Głowacki J. Topografia zmian miażdżycowych w badaniu angio-TK tętnic wieńcowych. *Kardiochir. Torakochir. Pol.* 2010; 7: 458–461.
15. Bell D.R., Sabbah H.N., Stein P.D. Profiles of velocity in coronary arteries of dogs indicate lower shear rate along inner arterial curvature. *Arteriosclerosis* 1989; 9: 167–175.
16. Glagov S., Zarins C., Giddens D.P. i wsp. Hemodynamics and atherosclerosis: insights and perspectives gained from studies of human arteries. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 1988; 112: 1018–1031.
17. Smedby O., Johansson J., Molgaard J. i wsp. Predilection of atherosclerosis for the inner curvature in the femoral artery: a digitized angiography study. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 1995; 15: 912–9127.
18. Sakata N., Joshita T., Ooneda G. Topographical study on arterosclerotic lesions at the bifurcations of human cerebral arteries. *Heart Vessels* 1985; 1: 70–73.
19. Grottum P., Svindland A., Walloe L. Localization of atherosclerotic lesions in the bifurcation of the left coronary artery. *Atherosclerosis* 1983; 47: 55–62.
20. Kjaernes M., Svindland A., Walloe L. i wsp. Localization of early atherosclerotic lesions in an arterial bifurcation in humans. *Acta Pathol. Microbiol. Skand.* 1981; 89: 35–40.
21. Gibson C.M., Diaz L., Kandarpa K. i wsp. Relation of vessel wall shear stress to atherosclerosis progression in human coronary arteries. *Arterioscler. Thromb.* 1993; 13: 310–315.
22. Hwang M.H., Meadows W.R., Palac R.T. i wsp. Progression of native coronary artery disease at 10 years: insights from a randomized study of medical versus surgical therapy for angina. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1990; 16: 1066–1070.
23. Hughes P.E., How T.V. Effects of geometry and flow division on flow structures in models of the distal end-to-side anastomosis. *J. Biomech.* 1996; 29: 855–872.
24. Sawchuk A.P., Unthank J.L., Dalsing M.C. Drag reducing polymers may decrease atherosclerosis by increasing shear in areas normally exposed to low shear stress. *J. Vasc. Surg.* 1999; 30: 761–764.
25. Ertepinar H., Süzen B., Ozoran A. i wsp. Effects of drag reducing polymer on atherosclerosis. *Biorheology* 1990; 27: 631–644.
26. Carlier S.G., van Damme L.C., Blommerde C.P. i wsp. Augmentation of wall shear stress inhibits neointimal hyperplasia after stent implantation: inhibition through reduction of inflammation? *Circulation* 2003; 107: 2741–2746.
27. Fan L., Sakai J., Bessho S. i wsp. Effect of a disturbed flow on adhesion of monocytes to a model of an arterial wall. *Biorheology* 2010; 47: 15–29.
28. Doherty T.M., Asotra K., Fitzpatrick L.A. i wsp. Calcification in atherosclerosis: bone biology and chronic inflammation at the arterial crossroads. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2003; 100: 11201–11206.
29. Cheng C., Tempel D., van Haperen R. i wsp. Atherosclerotic lesion size and vulnerability are determined by patterns of fluid shear stress. *Circulation* 2006; 113: 2744–2753.
30. Chappell D.C., Varner S.E., Nerem R.M. i wsp. Oscillatory shear stress stimulates adhesion molecule expression in cultured human endothelium. *Circ. Res.* 1998; 82: 532–539.
31. Ümit Coækun A., Chen C., Stone P.H. i wsp. Computational fluid dynamics tools can be used to progression of coronary artery disease. *Physica A.* 2006; 362: 182–190.
32. LaDisa J.F. Jr, Olson L.E., Douglas H.A. i wsp. Alterations in regional vascular geometry produced by theoretical stent implantation influence distributions of wall shear stress: analysis of a curved coronary artery using 3D computational fluid dynamics modeling. *Biomed. Eng. Online* 2006; 5: 40, doi:10.1186/1475–925X.
33. Van Langenhove G., Wentzel J.J., Krams R. i wsp. Helical velocity patterns in a human coronary artery: a three-dimensional computational fluid dynamic reconstruction showing the relation with local wall thickness. *Circulation* 2000; 102: E22–E24.
34. Stone P.H., Coskun A.U., Yeghiazarians Y. i wsp. Prediction of sites of coronary atherosclerosis progression: In vivo profiling of endothelial shear stress, lumen, and outer vessel wall characteristics to predict vascular behavior. *Curr. Opin. Cardiol.* 2003; 18: 458–457.
35. Chatzizisis Y.S., Coskun A.U., Jonas M. i wsp. Risk stratification of individual coronary lesions using local endothelial shear stress: a new paradigm for managing coronary artery disease. *Curr. Opin. Cardiol.* 2007; 22: 552–564.
36. Koskinas K.C., Feldman C.L., Chatzizisis Y.S. i wsp. Natural history of experimental coronary atherosclerosis and vascular remodeling in relation to endothelial shear stress: a serial, in vivo intravascular ultrasound study. *Circulation* 2010; 121: 2092–2101.
37. Anayiotos A., Cheng G., Ito Y. i wsp. The challenges of imaging based computational fluid dynamics. *Stud. Health Technol. Inform.* 2004; 103: 225–232.
38. Frauenfelder T., Boutsianis E., Schertler T. i wsp. In-vivo flow simulation in coronary arteries based on computed tomography datasets: feasibility and initial results. *Eur. Radiol.* 2007; 17: 1291–1300.
39. van der Giessen A.G., Schaap M., Gijzen F.J. et al. 3D fusion of intravascular ultrasound and coronary computed tomography for in-vivo wall shear stress analysis: a feasibility study. *Int. J. Cardiovasc. Imag.* 2010; 26: 781–796.
40. Schuurbers J.C., Lopez N.G., Ligthart J. i wsp. In vivo validation of CAAS QCA-3D coronary reconstruction using fusion of angiography and intravascular ultrasound (ANGUS). *Catheter Cardiovasc. Interv.* 2009; 73: 620–626.