

# СРАВНЕНИЕ ДВУХ МАТЕМАТИЧЕСКИХ МОДЕЛЕЙ ДЛЯ ОПИСАНИЯ ПРОСТРАНСТВЕННОЙ ДИНАМИКИ ПРОЦЕССА СВЕРТЫВАНИЯ КРОВИ

*А. И. Лобанов, Т. К. Старожилова, В. И. Зарницына\*, Ф. И. Атауллаханов\*\**

Московский физико-технический институт (Государственный университет), 141700,  
г. Долгопрудный, Институтский пер., 9  
e-mail: alexey@crec.mipt.ru

\*Гематологический научный центр РАМН, 125167, Москва, Ново-Зыковский проезд, 4а  
e-mail: [veronica@atom.ru](mailto:veronica@atom.ru)

\*\*ГНИЦ РАМН; Московский государственный университет им. М. В. Ломоносова, 119899, Москва, Воробьевы горы

Работа выполнена при поддержке РФФИ (гранты № 99-01-01145, 00-04-48855).

На основе численных расчетов проводится сравнение двух математических моделей, описывающих динамику свертывания крови. Показано сходство наблюдаемых динамических режимов и характера переходов между ними при изменении параметров системы, несмотря на разные предпосылки, положенные в основу моделей. Модели предлагают ряд различных сценариев для режима формирования слоистых тромбов, ранее зарегистрированного экспериментально. Обсуждается биофизическое значение полученных результатов.

## COMPARISON OF TWO MATHEMATICAL MODELS FOR SPATIAL PHENOMENA OF THE BLOOD COAGULATION

*A. I. Lobanov, T. K. Starozhilova, V. I. Zarnitsina\*, F. I. Ataullakhanov\**

Moscow Institute of Physics and Technology, Dolgoprudny, 141700, Russia  
e-mail: alexey@crec.mipt.ru

National Scientific Centre for Haematology RAMS, Moscow, 125167, Russia  
e-mail: [veronica@atom.ru](mailto:veronica@atom.ru)

We compare two mathematical models of blood coagulation dynamics. It was shown that there is a similarity of observed dynamical regimes and the character of transition between them in spite of different presuppositions under models construction. Both models propose several scenarios for formation of stratified thrombus that was previously registered experimentally. The possible biophysical significance of obtained results is discussed.

**Введение.** В последние годы большое количество теоретических и экспериментальных работ посвящено изучению одной из важнейших защитных систем организма — системы свертывания крови. Математическое моделирование процесса свертывания помогает осмыслить накопленный экспериментальный материал и выбрать правдоподобные гипотезы устройства этой сложной системы. Первая математическая модель свертывания [1] была предложена сразу же

после высказывания гипотезы о каскадном устройстве свертывания [2]. Фактически же регулярное изучение кинетики системы свертывания крови методами математического моделирования началось с работы [3]. Среди многочисленных работ на эту тему отметим также [4–6], где подробно проанализирована схема реакций каскада свертывания крови и приведена система ОДУ, описывающая кинетику свертывания.

Каскад биохимических реакций свертывания охвачен петлями положительных и отрицательных обратных связей. Особого внимания заслуживает одна из реакций, в которой продукт нижней ступени каскада может активировать фактор, расположенный на верхней ступени каскада. Ранее [7] было высказано предположение, что подобные реакции в системе свертывания могут приводить к автономному самоподдерживающемуся образованию факторов свертывания при рассмотрении пространственной динамики системы. Эта гипотеза была проверена [8, 9]. Было показано, что введение в уравнения этой реакции (реакции активации XI фактора свертывания тромбином), не влияя на гомогенную кинетику свертывания из-за малой скорости, тем не менее, драматически меняет характер пространственного роста тромба, делая его безостановочным. В пространственно-распределенной системе при этом наблюдается автоволновое распространение активных факторов.

Для получения в модели фибринового сгустка конечного размера разные авторы привлекают дополнительные гипотезы. Так, в работе [10] авторы предполагают, что основным механизмом, позволяющим останавливать процесс свертывания, является взаимодействие с гидродинамическим потоком. Очевидным недостатком такого подхода является его противоречие экспериментальным данным. В работах [11–13] показано, что в экспериментах *in vitro* в отсутствие конвективных потоков рост тромбов прекращается. При этом образующиеся тромбы могут иметь сложную структуру. Могут образоваться слоистые тромбы, в том числе, с конечным числом слоев. Таким образом, даже в однородной среде без гидродинамических потоков автоволна свертывания может останавливаться ранее, чем свернется вся имеющаяся в экспериментальной установке плазма крови. Включение в модель только известных реакций свертывания не приводит к описанию наблюдаемых явлений. Для объяснения результатов экспериментов *in vitro* необходимо вводить дополнительные гипотетические механизмы относительно устройства системы свертывания.

Первой гипотезой было допущение о наличии в системе реакций дополнительного белка, обеспечивающего самоускоряющийся характер производства ингибитора системы. Отметим, что в настоящее время в системе свертывания кандидат на роль такого белка не известен. Тем не менее, гипотеза [7] позволила сформулировать феноменологическую модель, описывающую пространственные аспекты динамики свертывания крови [12, 14]. В настоящее время свойства этой математической модели хорошо изучены [15–19], она вошла составной частью в более сложные математические модели, описывающие динамику тромбообразования в потоке жидкости [20, 21]. Введение автокаталитического характера производства ингибитора приводит к тому, что автоволна свертывания из-за взаимодействия с ингибитором может останавливаться на конечном расстоянии от места активации [15–18].

Для практических целей и экспериментальных исследований одной феноменологической модели явно недостаточно. Необходимо иметь последовательность моделей, с разной степенью детализации описывающих динамику свертывания крови.

Модель [8, 9], базирующаяся на известных биохимических реакциях свертывания, показала, что вопрос об остановке пространственного роста фибринового сгустка не описывается данной системой уравнений. Позднее были получены экспериментальные данные [22, 23], свидетельствующие о том, что тромбин может существовать в нескольких формах: прокоагулянтной, ускоряя свертывание, и антикоагулянтной, замедляя процесс собственного образования. Было показано [24], что, вводя в модель [8, 9] механизм переключения между этими двумя состояниями тромбина, возможно описать экспериментально наблюдаемый характер пространственного роста тромба, включая его остановку. Подробное описание этой модели с последующей ее редукцией для качественного анализа наблюдаемых динамических режимов тромбообразования изложены в работе [24]. В данной статье мы будем рассматривать только упрощенную модель, которая, однако, сохраняет все основные свойства полной модели.

Интересным представляется сравнение свойств математических моделей и решений, которые имеют уравнения моделей. Интересно также на качественном уровне сравнить данные численного счета с экспериментальными данными. Конечно, на основе результатов расчетов в одномерном случае невозможно с полной уверенностью судить о пригодности математической модели для описания таких сложных физиологических процессов, как динамика свертывания крови. Опыт работы с феноменологической моделью свертывания говорит о том, что в двумерном случае возникают новые типы структур, существование которых не предсказывается на основе одномерных расчетов. Тем не менее, сравнение имеющихся моделей представляется важным с точки зрения выбора минимальной модели, адекватно описывающей процесс свертывания крови.

**Математические модели.** Оговоримся сразу, что в отличие от ряда современных работ, таких как [25], в рассматриваемые модели мы не включаем активацию тромбоцитов и ограничиваемся процессами, происходящими в плазме крови. Экспериментальные данные [12], с которыми сравнивались результаты численных экспериментов, были получены при активации *in vitro* плазмы крови в чашках Петри в отсутствии гидродинамических потоков.

Уравнения первой из рассматриваемых моделей — феноменологической модели свертывания [9] — описывают изменение концентрации двух метаболитов — активатора процесса свертывания  $u$  (тромбина) и ингибитора  $v$  (предположительно, протеина C):

$$\frac{\partial u}{\partial t} = D \Delta u + \frac{\alpha u^2}{u + u_0} - \kappa_1 u - \gamma uv, \quad (1)$$

$$\frac{\partial v}{\partial t} = D \Delta v + \beta u \left(1 - \frac{v}{C}\right) \left(1 + \frac{v^2}{v_0^2}\right) - \kappa_2 v. \quad (2)$$

Коэффициенты диффузии метаболитов предполагаются равными. Характерные значения констант, входящих в систему (1)–(2), приведены в табл. 1.

Т а б л и ц а 1

$\alpha$ , мин <sup>-1</sup>	$\beta$ , мин <sup>-1</sup>	$\gamma$ , мин <sup>-1</sup>	$u_0$ , нМ	$v_0$ , нМ	$C$ , нМ	$\kappa_1$ , мин <sup>-1</sup>	$\kappa_2$ , мин <sup>-1</sup>
2,0	0,0015	5,0	2,95	0,0525	5,0	0,05	0,35

Параметр  $\alpha$  (точнее,  $\alpha - \kappa_1$ ) имеет смысл обратного АЧТВ (активированного частично-го тромбопластинового времени) — одного из характерных времен, измеряемых во всех анализах крови. Остальные константы, в том числе пороговое значение концентрации ингибитора  $v_0$  и характерное значение концентрации активатора  $u_0$  оценены по экспериментальным данным и использовались для математического моделирования процессов свертывания в предыдущих работах [15–21].

При полном перемешивании ( $D = 0$ ) модель переходит в систему обыкновенных дифференциальных уравнений (ОДУ). Такую систему будем называть точечной. Выражения для нуль-изоклин точечной модели могут быть выписаны явно, они имеют вид:

$$v = \frac{1}{\gamma} \left( \frac{\alpha u}{u + u_0} - \kappa_1 \right) \text{ и } u = 0, \quad (3)$$

$$u = \kappa_2 v / \beta \left( 1 - \frac{v}{C} \right) \left( 1 + \frac{v^2}{v_0^2} \right).$$

Заметим, что при выполнении условия  $\alpha - \kappa_1 < C$  у системы имеется три положения равновесия. Но лишь одно из них — нулевое — оказывается устойчивым. При любых положительных значениях параметров системы это всегда устойчивый узел. Любое возмущение по активатору, превышающее пороговое значение, будет нарастать со временем. При наличии в системе ингибитора величина порога может меняться (не всегда в сторону уменьшения). Приближенно величину порога можно оценить как

$$u_{cr} = \frac{\kappa_1 u_0}{\alpha - \kappa_1}. \quad (4)$$

Выражение (4) дает несколько завышенную величину пороговой концентрации активатора.

Так как в рассматриваемой системе распространяются две последовательных автоволны — активатора и ингибитора, то формирование тромба можно трактовать как результат взаимодействия двух этих автоволн. Для краткости будем называть в дальнейшем такую феноменологическую модель двухавтоволновой.

Предсказания рассмотренной выше модели [7, 14] подтолкнули к исследованию пространственной динамики свертывания. До ее появления большинство моделей свертывания ограничивалось рассмотрением только гомогенной кинетики, т. е. кинетики с перемешиванием. В работе [8] была построена количественная модель свертывания, опирающаяся на известную биохимическую схему реакций, в [9] исследовалась динамика пространственного роста тромба. Добавление к этой модели гипотезы о переключении активности тромбина и последующая редукция и упрощение (подробнее см. [24]) привело к следующей системе уравнений:

$$\frac{\partial u}{\partial t} = D \Delta u + K_1 u w (1 - u) \frac{1 + K_2 u}{1 + K_3 v} - u, \quad (5)$$

$$\frac{\partial v}{\partial t} = D \Delta v + K_5 u^2 - K_6 v, \quad (6)$$

$$\frac{\partial w}{\partial t} = D \Delta w + u - K_4 w. \quad (7)$$

Уравнения (5)–(7), записанные в безразмерном виде, отражают динамику трех переменных. Как и ранее, первое уравнение системы описывает динамику изменения активатора системы свертывания — тромбина (переменная  $u$ ). Из записи уравнения (5) видно, что тромбин является автокаталитической переменной. Второе уравнение описывает изменение концентрации ингибитора свертывания — протеина С (переменная  $v$ ). Третья переменная модели ( $w$ ) соответствует XI фактору свертывания. При этом есть перекрестная активация первой и второй переменных модели.

Характерные значения параметров модели (5)–(7) приведены в табл. 2.

Т а б л и ц а 2

$K_1$	$K_2$	$K_3$	$K_4$	$K_5$	$K_6$
6,85	варьируется	2,36	0,087	17,0	варьируется

Особые точки системы (5)–(7) определяются нулями следующего полинома:

$$f(u) = u \left( \frac{K_1 K_2}{K_4} u^3 + \left\{ \frac{K_1}{K_4} (1 - K_2) + \frac{K_3 K_5}{K_6} \right\} u^2 - \frac{K_1}{K_4} u + 1 \right).$$

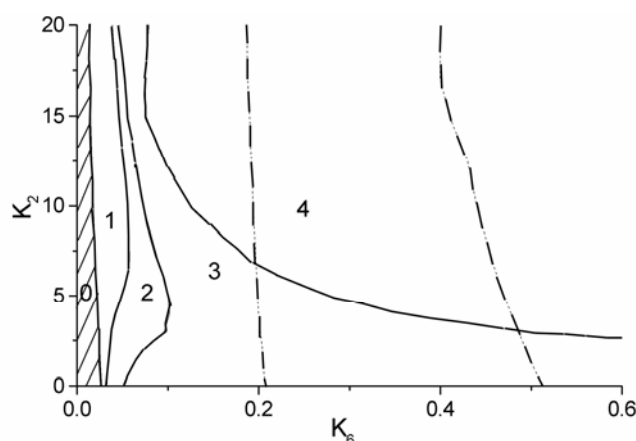
В системе всегда существует нулевая особая точка ( $u = 0$ ). Она устойчива при любых значениях параметров. Кроме того, у рассматриваемого полинома всегда есть один отрицательный действительный корень. Соответственно, количество положительных действительных корней, определяющих особые точки системы, может меняться в зависимости от параметров модели

от 0 до 2. Фазовое пространство для точечной системы, соответствующей системе (5)–(7), есть область ( $u \geq 0, v \geq 0, w \geq 0$ ). Траектории системы никогда не покидают эту область.

Удобно рассматривать поведение системы (5)–(7) при изменении параметра  $K_2$ , определяющего скорость производства активатора (тромбина), и параметра  $K_6$ , определяющего скорость инактивации ингибитора.

На рис. 1 показано изменение характера неотрицательных особых точек модели (5)–(7) при изменении констант  $K_2$  и  $K_6$ . В области «0» существует единственная особая точка — нулевая. При пересечении правой границы области «0» в системе появляются еще два положения равновесия. Линии бифуркации особой точки с меньшим значением (по  $u$ ), т. е. расположенной ближе к началу координат, показаны пунктиром. Эта точка остается неустойчивой, меняя свой характер при увеличении параметра  $K_6$  следующим образом: седло-узел, неустойчивый фокус, седло-узел. Сплошными линиями показаны линии бифуркации дальней от нуля особой точки. В областях «1» и «2» она является неустойчивой (1 — седло-узел, 2 — неустойчивый фокус), в областях 3 и 4 — устойчивой.

Линия между областями «2» и «3» — линия бифуркации Пуанкаре–Андропова–Хопфа. Области 3 и 4 соответствуют бистабильности, когда в системе есть две устойчивых точки, разделенных неустойчивой. Уменьшение  $K_2$  приводит к расширению области «2». Численные эксперименты показали наличие здесь каскада бифуркаций удвоения периода и переход к хаотическим колебаниям по сценарию Фейгенбаума. При выбранных значениях остальных параметров область существования предельных циклов и хаоса существуют только в очень узкой зоне значений  $K_6$ , примыкающей к линии бифуркации Хопфа слева.



**Рис. 1.** В зависимости от параметров модели число положительных особых точек системы варьирует от 0 до 2. В заштрихованной области «0» в системе существует единственная особая точка — нулевая. Сплошные линии показывают бифуркационные значения дальней от нуля особой точки (области: «1» — седло-узел, «2» — неустойчивый фокус, «3» — устойчивый фокус, «4» — устойчивый узел). Линия, разделяющая области «2» и «3» — линия бифуркации Пуанкаре–Андропова–Хопфа. Ближняя к нулю особая точка остается неустойчивой в данной области параметров. Пунктирные линии показывают ее бифуркационные значения (слева направо просисходит переход между областями: седло-узел, неустойчивый фокус, седло-узел)

Общим свойством моделей (1)–(2) и (5)–(7) является автокатализ при образовании активатора и производство ингибитора только в области, где уже имеется активатор. Это следует из вида уравнений обеих моделей. Модели также демонстрируют пороговое поведение при увеличении начальной концентрации активатора.

Дополним модели (1)–(2) и (5)–(7) уравнением, описывающим динамику образования мономеров фибрина, полагая, что последующая полимеризация является быстрым процессом:

$$\frac{d\phi}{dt} = u \quad (8)$$

Отметим одну особенность рассматриваемых задач. Так как все метаболиты системы свертывания — белковые макромолекулы с примерно одинаковой молекулярной массой, то их подвижность будет примерно одинаковой. Как следствие, все метаболиты будут иметь близкие коэффициенты диффузии. В моделях (1)–(2) и (5)–(7) коэффициенты диффузии полагаются равными для всех переменных каждой модели.

**Результаты численных расчетов. Основные типы решений.** Сравним основные типы решений систем уравнений в частных производных в одномерном плоском случае. И для (1)–(2), (8), и для (5)–(8) численно решалась смешанная задача. Для всех метаболитов свертывания в качестве граничных условий принимались условия отсутствия потока вещества через границы

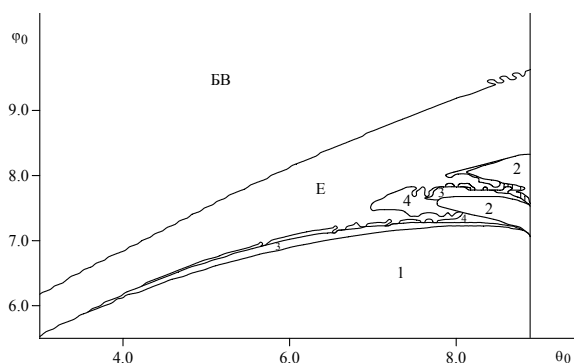


Рис. 2. Параметрический портрет системы (1)–(3) в 1D плоском случае. Параметры приведены в табл. 1. Область «БВ» соответствует режиму бегущих импульсов с пульсирующей амплитудой, «Е» — режиму эховолны (см. ниже), «1», «2», «3», «4» — образованию слоистого тромба с соответствующим числом структурных элементов (полос). Единицы измерения  $[u_0] = \text{нМ}$ ,  $[v_0] = 10^{-2} \text{ нМ}$

области. В начальный момент времени концентрации всех метаболитов, кроме тромбина, полагались нулевыми. Начальное возмущение по тромбину во всех задачах представляло собой ступеньку, расположенную вблизи левой границы расчетной области. О применяемых для расчетов численных методиках см. в [15, 17, 24].

Сначала зафиксируем два параметра для каждой задачи, на плоскости которых удобно классифицировать различные динамические режимы. Для двухавтоволновой модели удобно выбрать плоскость  $(u_0, v_0)$  — характерные значения концентраций активатора и ингибитора — постоянные, входящие в систему (1)–(2). Для системы с учетом переключения активности тромбина удоб-

но использовать плоскость  $(K_2, K_6)$ . На приведенных ниже рисунках по расчетным данным построены бифуркационные диаграммы на плоскости соответствующих параметров. На рис. 2 виден характер чередования режимов: образование уединенной фибриновой структуры (единственный момент обострения для активатора) сменяется образованием структур с конечным числом полос. Границы этих режимов достаточно изрезаны. Выше на графике приведена область параметров, в которой генерируются эховолны (см. ниже). При дальнейшем возрастании параметра  $v_0$  режимы с генерацией эхо-волн сменяются областью с появлением бегущего импульса с пульсирующей амплитудой. При дальнейшем увеличении пороговой концентрации ингибитора бегущие импульсы сменяются волнами переключения. Характер и чередование режимов были описаны ранее в работах [15–17, 26].

Рассмотрим теперь характер чередования режимов в модели с переключением активности тромбина.

На рис. 3 в плоскости параметров  $(K_2, K_6)$  сплошными линиями показаны границы, разделяющие разные режимы распространения одного и того же начального возмущения. Для сравнения с динамикой точечной модели пунктиром нанесены линии бифуркации особых точек, соответствующие рис. 1.

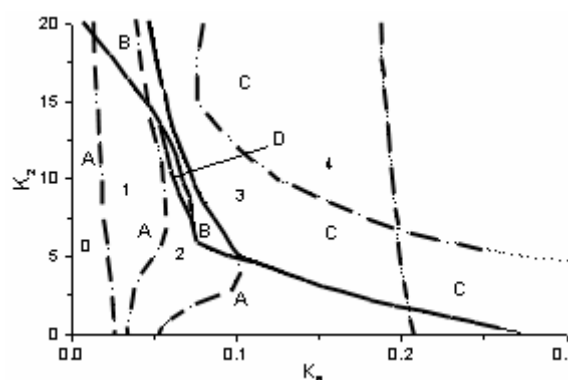


Рис. 3. Бифуркационная диаграмма для точечной модели на плоскости параметров  $(K_2, K_6)$  для пространственно-распределенной модели (5)–(8). Пояснения см. в тексте. Одномерная задача рассматривалась на отрезке длиной  $L = 10$ . Коэффициент диффузии полагался одинаковым для всех трех переменных модели,  $D = 0,00026$ . Активация системы была смоделирована локальным повышением значения первой переменной на левой границе ( $u_1 = 0,5$  в 30 точках, прилегающих к левой границе, шаг по пространству  $h = 0,001$ )

Все обнаруженные режимы поведения распределенной системы условно можно разделить на четыре типа (A–D на рис. 3). Рассмотрим их поочередно.

*Область A — область затухания возмущения.* Начальное возмущение на левой границе отрезка формирует импульс, который движется от активирующей границы. При этом он распространяется все медленнее по мере того, как его амплитуда уменьшается, с последующим выходом системы на нулевое пространственно-однородное решение. По характеру образующихся фибриновых структур примерно соответствует области «1» на рис. 2 для двухавтоволновой модели.

В области параметров, соответствующих A на рис. 3, увеличение значения  $K_2$  приводит к тому, что размер тромба увеличивается, а увеличение значения  $K_6$  — к более длительному росту сгустка до момента остановки. Экспериментально было показано [12], что после активации свертывания тромб некоторое время растет с примерно постоянной скоростью, а затем наблюдается резкая остановка. Этот режим количественно хорошо описывается полной нередуцированной моделью [24] и качественно сохраняется в упрощенной модели (5)–(8) (рис. 4).

При  $K_2 < 5$  область A включает в себя часть области «3», в которой соответствующая точечная система имеет также ненулевую устойчивую особую точку и, следовательно, система становится триггерной. Выбор начальных условий определяет, в область притяжения какой именно особой точки попадет решение системы. Для того чтобы попасть в область притяжения ненулевой особой точки и получить волну переключения, необходимо увеличить размер области начального возмущения, одновременно снижая активирующую концентрацию. Аналогичная картина зависимости от амплитуды активирующей концентрации наблюдается и в точечной модели. При некоторых параметрах область притяжения верхнего ненулевого устойчивого состояния оказывается лежащей в середине отрезка возможных начальных концентраций по первой переменной. Значения меньшие и большие, т. е. лежащие вне этого выделенного коридора, приводят к тому, что мы оказываемся в области притяжения нулевого состояния системы. В этих случаях система является дважды пороговой по концентрации активатора.

*Область B — бегущие импульсы.* В верхней части области B (при больших значениях  $K_2$ ) наблюдается классический автоволновой режим — распространение незатухающего бегущего импульса. В области B пространства параметров  $(K_2, K_6)$  уменьшение значения  $K_2$  приводит к возникновению бегущих импульсов с пульсирующей амплитудой и появлению режимов с генерацией эхо-волн, которые аналогичны соответствующим режимам для двухав-

товоолновой модели. При  $K_2 < 5$  получена сложная зависимость решения от начальных условий. В этих условиях возможен переход к химической турбулентности.

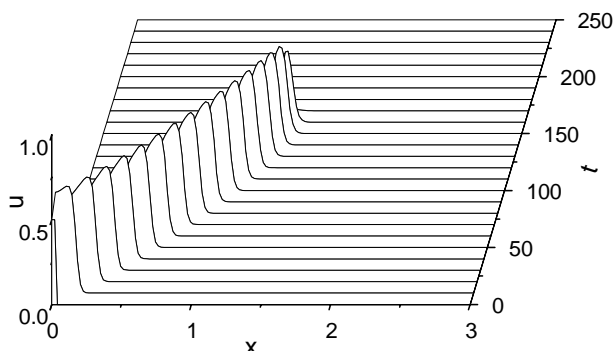


Рис. 4. Распространение автоволны с последующей остановкой, имитирующее экспериментально наблюдаемый характер роста фибринового сгустка [12]. ( $K_2 = 15$ ,  $K_6 = 0,044$ , область А). Пространственные профили распределения тромбина (переменная  $u$ ) приведены с интервалом  $\Delta t = 10$

*Область С.* Граница области В справа совпадает с линией бифуркации Хопфа при значениях  $K_2 > 5$ . Справа от нее, в области С, в ответ на возмущение формируется волна переключения. Она соответствует триггерной системе без диффузии, когда соответствующая точечная система имеет две устойчивых особых точки. Волны переключения относятся к хорошо изученным автоволновым режимам [27]. Аналогичные волны переключения существуют и в двухавтоволновой модели, но не входили в круг интересов авторов исследований [15–19] из-за того, что существуют при значениях параметров, сильно отличающихся от физиологически обоснованных.

*Область D.* В некотором диапазоне  $K_2$  при переходе от области затухания начальных возмущений (А) к области бегущих импульсов (В) существует область D, в которой распространяющийся из зоны активации импульс после остановки не исчезает, а стабилизируется и существует неограниченно долго. Рис. 5а иллюстрирует выход системы на такое стационарное пространственно-неоднородное решение. В двухавтоволновой системе решения такого типа отсутствуют.

Для фибрина (а он в обеих моделях представляет собой след от тромбина) установление подобной структуры приводит к формированию структуры (тромба), для которой концентрация фибриновых звеньев увеличивается к краю тромба (рис. 5б). Такой сценарий образования тромба может иметь физиологический смысл, так как приводит к более прочным по краям фибриновым тромбам, способным выдерживать достаточно большие механические напряжения в потоках жидкости.

Подводя краткий итог сказанному в данном разделе, отметим, что за исключением режима формирования тромба с плотным краем (установление стационарной структуры по тромбину), все остальные режимы практически совпадают с известными ранее по двухавтоволновой модели. Более того, и порядок чередования динамических режимов в моделях при изменении параметра в целом совпадает для разных моделей.

**Динамика формирования слоистых тромбов.** Наиболее интригующим экспериментальным фактом при исследовании динамики свертывания крови оказался режим формирования колец фибрина [12]. При некоторых условиях активация плазмы крови в чашке Петри стеклянным бусинами сопровождалась следующей картиной. Вокруг активирующей бусины выросал обычный фибриновый сгусток. Затем через какое то время на некотором расстоянии от него формировалось новое кольцо фибрина. Экспериментально был зарегистрирован режим образования трех таких колец [12]. Оказалось, что каждая из рассматриваемых моделей способна



предложить несколько сценариев образования таких слоистых тромбов. В данной работе мы рассмотрим только те режимы, которые приводят к образованию сгустков с конечным числом полос, имитируя описанные выше экспериментальные данные. Отметим, что в обеих моделях также был получен ряд сценариев образования слоистых сгустков, формирование которых сопровождалось заполнением всего доступного пространства, т. е. когда начальное возмущение распространялось до естественных границ среды. Описанию и обсуждению этих режимов будет посвящена отдельная работа.

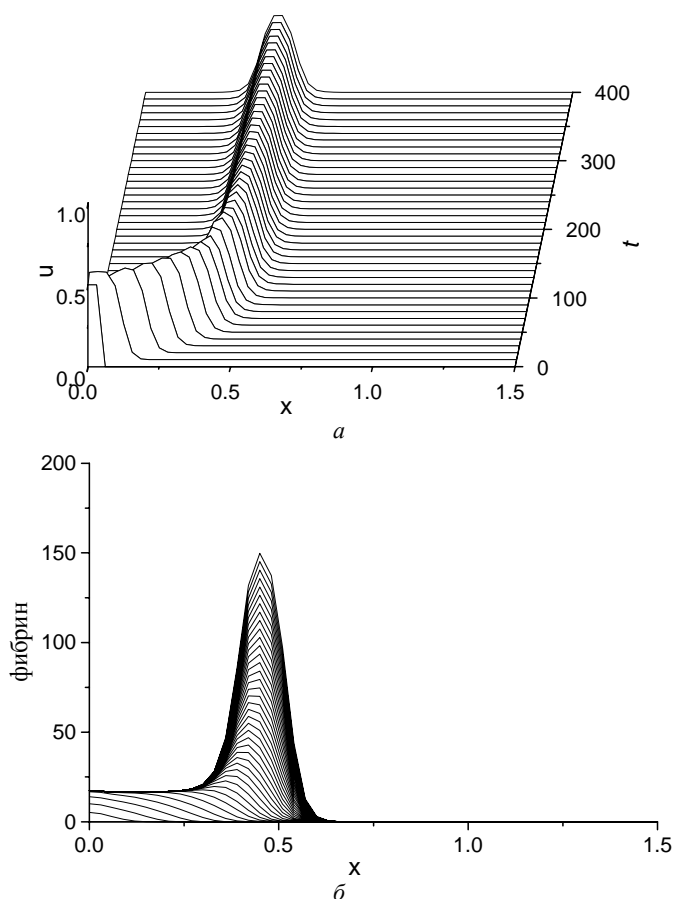


Рис. 5. Распространение автоволны тромбина с последующей остановкой и выходом на стационарное пространственно-неоднородное решение в области D ( $K_2 = 11,0$ ;  $K_6 = 0,062$ , остальные параметры приведены в Табл. 2). Профили даны с интервалом  $\Delta t = 10$

*Формирование слоистого тромба с конечным числом полос в модели с переключением (5)–(7), (8).* Основу формирования слоистых сгустков в данном случае составляет режим движения автоволны с последующей остановкой. В процессе движения автоволны бегущий импульс активатора делится на два новых, как и в случае распространения эхо-волн [18]. Первый распространяется вперед, второй — назад. После этого импульсы останавливаются, как при формировании тромба с плотным краем. Образуется стационарная структура по тромбину с двумя максимумами. Рост фибринового тромба продолжается бесконечно. Динамика процесса показана на рис. 6.

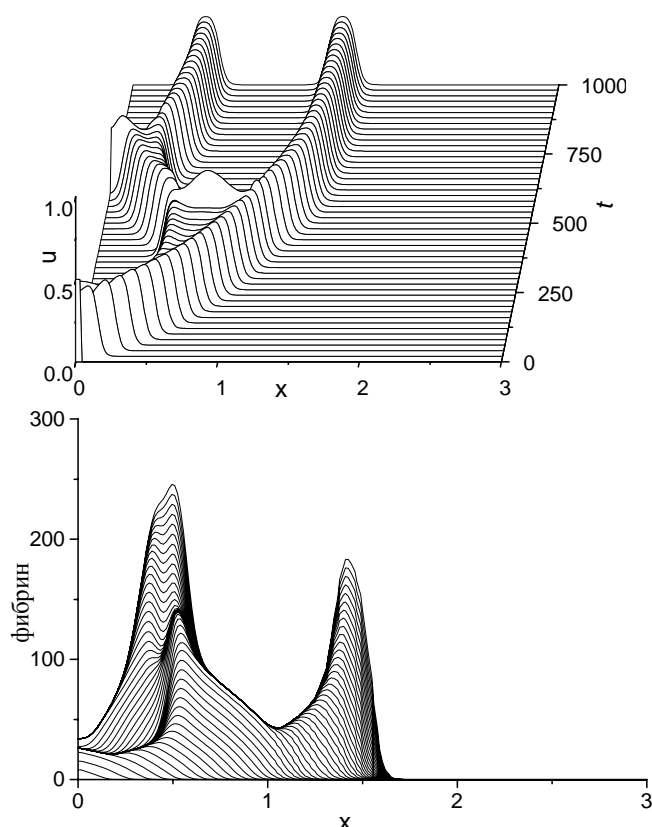


Рис. 6. Режим образования слоистого тромба с числом полос равным двум ( $K_2 = 8,2$ ;  $K_6 = 0,0742$ , на границе областей В и D). Пространственные профили приведены с интервалом  $\Delta t = 20$

При некоторых параметрах движущийся вперед импульс может дополнительно разделиться и тогда наблюдается установление трех неподвижных пиков тромбина и, соответственно, образование трех слоев фибрина (рис. 7). При этом наблюдается сильная зависимость от начальных условий. Если начальное возмущение захватывает по пространственной координате в 1,5 раза большую область при той же амплитуде, то при данных значениях параметров мы получим два установившихся импульса, аналогичных изображенным на рис. 6.

**Формирование слоистого тромба с конечным числом полос в феноменологической модели (1)–(2), (8).** В двухавтоволновой модели обнаружены два варианта образования структуры с двумя полосами фибрина. Первый (типовой) сценарий формирования такого тромба включает формирование бегущего импульса, два момента роста его амплитуды в режиме с обострением и достижение подпороговых значений концентрации активатора после второй вспышки в режиме с обострением. Динамика такого формирования тромба приведена на рис. 8. По такому же сценарию формируются и тромбы, состоящие из большего числа полос.

Другой — резонансный — сценарий впервые был обнаружен при теоретическом исследовании двухавтоволновой модели и затем зафиксирован в расчетах [19]. Динамика такого формирования тромба приведена на рис. 9. После второй «вспышки» концентрации тромбина образуются две неоднородности по тромбину в виде «холмов», распространяющихся в противоположных направлениях. При этом «холм» тромбина, движущийся к месту первой «вспышки», т. е. туда, где еще осталось небольшое количество ингибитора, вновь начинает расти. Возмущение, распространяющееся в область пространства, где ингибитора нет, затухает. В результате третья «вспышка» концентраций метаболитов происходит на месте первой.

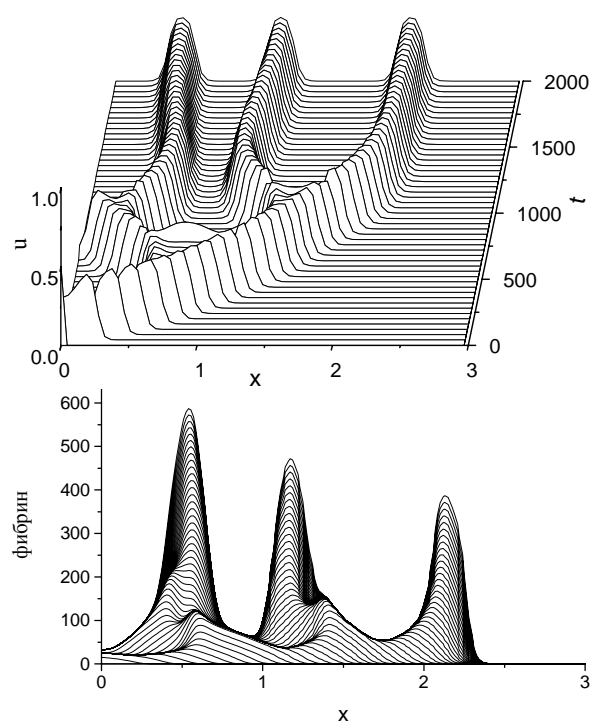


Рис. 7. Режим образования слоистого тромба с числом полос равным трем ( $K_2 = 8,0$ ;  $K_6 = 0,0745$ , на границе областей В и D). Пространственные профили приведены с интервалом по  $\Delta t = 40$

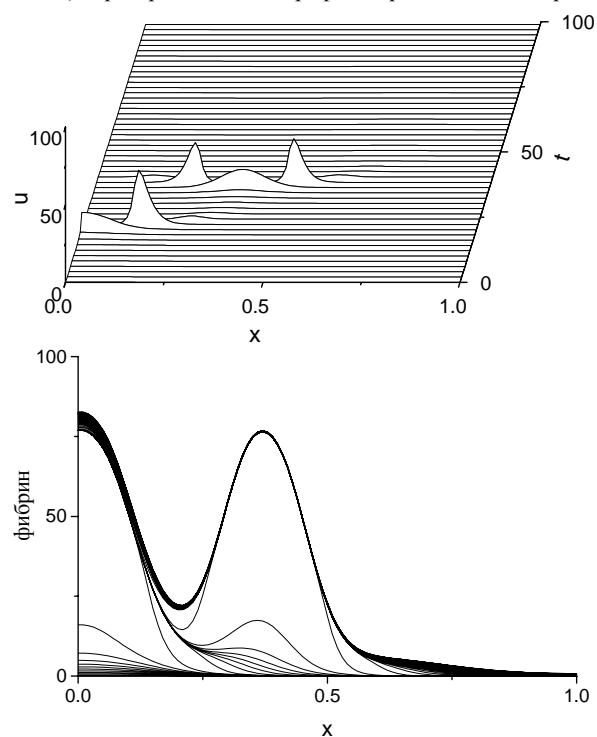


Рис. 8. Образование слоистого тромба с числом полос равным двум в феноменологической модели (1)–(2), (8).  $D = 6 \cdot 10^{-4}$ . Размер расчетной области 1 мм, шаг сетки  $h = 0,01$  мм, ширина на-

чального возмущения по тромбину  $0,18 \text{ мМ}$ , амплитуда  $0,16 \text{ нМ}$ . Остальные параметры приведены в табл. 1. Пространственные профили приведены с интервалом  $\Delta t = 40$

Такой сценарий взаимодействия активатора и ингибитора может повторяться несколько раз. В таких режимах все пространство делится на две области, где возмущения дают «вспышки» (развиваются в режиме с обострением), и где они «диссипируют». Причем повторные «вспышки» происходят в той области, где от их предшественников осталось небольшое количество ингибитора. В расчетах зафиксировано до четырех последовательных вспышек концентрации активатора в режиме с обострением. Этот режим приводит к формированию полос с гораздо большей плотностью фибриновых звеньев, чем при стандартном сценарии.

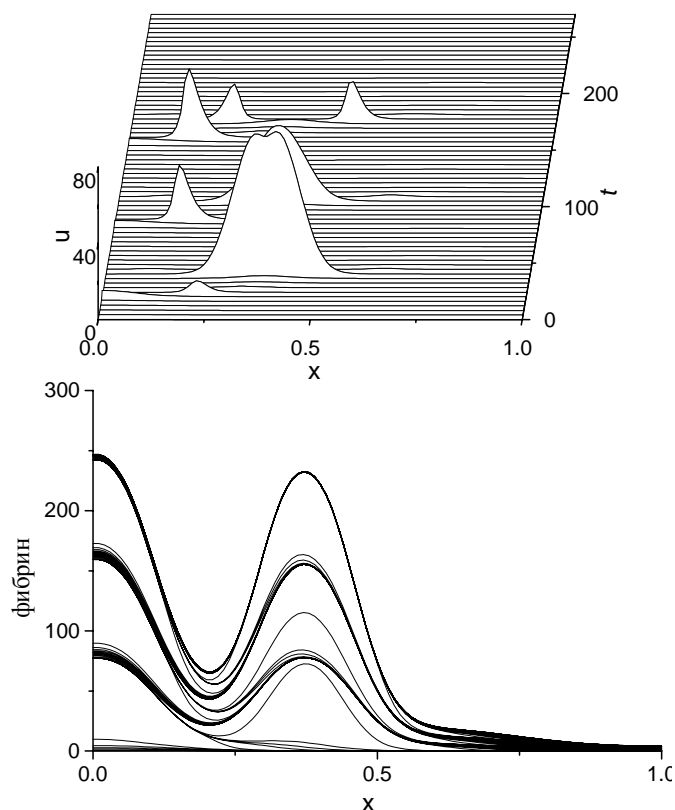


Рис. 9. «Резонансный» режим образования слоистого тромба с числом полос равным двум в феноменологической модели (1)–(2), (8).  $u_0 = 3,03 \text{ нМ}$ . Остальные параметры такие же, как для режима, представленного на рис. 8

**Обсуждение и выводы.** Рассмотрены две математические модели пространственной динамики свертывания крови, отличающиеся степенью детализации рассматриваемых процессов и сделанными при построении модели допущениями. В основу первой феноменологической двухавтоволновой модели положена гипотеза о существовании автокаталитического ингибитора. Отметим, что эта модель была и исторически первой и сыграла большую роль в исследовании характера роста фибринового сгустка [7, 14–21]. Другая модель привлекает гипотезу о переключении активности тромбина по отношению к его субстратам [24, 29].

Теоретические предсказания феноменологической модели стимулировали экспериментальное исследование пространственной динамики свертывания крови [12]. На данный момент можно выделить несколько особенностей формирования фибринового сгустка при активации плазмы крови, помещенной в чашку Петри. Такой экспериментальной постановке соответствует система типа реакция-диффузия. Первым важным моментом является характер роста

«нормального» фибринового сгустка. После небольшого запаздывания, необходимого для запуска каскада биохимических реакций свертывания, наблюдается рост фибринового сгустка с примерно постоянной скоростью в течение некоторого времени с последующей резкой остановкой этого роста [12]. Модель с переключением описывает такой режим (рис. 4).

Другим интересным фактом является возможность образования в однородной среде структур (полос или колец) фибрина. Интересно то, что этот режим был предсказан феноменологической моделью как результат распространения автоволны тромбина с пульсирующей амплитудой [7, 14, 17] и уже затем обнаружен в эксперименте [12]. Детальное исследование двух рассматриваемых моделей позволило предложить ряд принципиально новых сценариев формирования колец, все разнообразие которых условно можно разделить на два подкласса: образование тромба с конечным числом слоев и, условно говоря, с бесконечным числом слоев, т. е. формирование распространяющихся регулярных слоистых фибриновых структур до естественных границ среды. Примером формирования бесконечного числа слоев является след фибрина после прохождения автоволны тромбина с периодически пульсирующей амплитудой. Сценарии образования слоистого сгустка с конечным числом полос, рассмотренные в данной работе, различаются для двух моделей.

В модели с переключением выделяется узкая пограничная область между областью В (областью бегущих импульсов) и областью D (областью стационарной структуры). В этой области в численном эксперименте удалось зарегистрировать образование двух и трех слоев фибрина. В основе процесса лежит возможность движущейся из зоны активации автоволны тромбина отщипнуть несколько импульсов до выхода на стационарное решение. В феноменологической модели выделены два сценария. В первом из них образование слоистого сгустка с конечным числом полос происходит в результате остановки бегущей пульсирующей волны тромбина за счет взаимодействия с волной гипотетического ингибитора свертывания. Во втором пространство делится на две части, где волны концентраций метаболитов дают «вспышки», и где они «диссипируют». Причем область с повторными «вспышками» — это та часть пространства, где осталось небольшое количество ингибитора от предшествующих вспышек. В результате образуется фибриновая структура, состоящая из полос с гораздо большей плотностью фибриновых звеньев, чем при стандартном сценарии. Более подробный анализ таких режимов см., например в [19]. В этой же работе обсуждается сложная форма границ между различными режимами на плоскости параметров  $(u_0, v_0)$ , обусловленная резонансными явлениями в системе (1)–(2), (8).

Показано, что большинство динамических режимов свертывания описываются каждой из рассмотренных моделей. В феноменологической (двухавтоволновой) модели не зафиксирован лишь сценарий формирования фибринового тромба с плотным краем. Данный динамический режим в системах типа «реакция-диффузия» был зарегистрирован впервые и представляет особый интерес с точки зрения теории самоорганизации. Возможность создания неподвижного импульса на некотором удалении от активирующей границы, или, другими словами, доставки концентраций активных факторов в некоторую заданную зону может иметь биологическое значение и в применении к другим процессам, например, процессу дифференцировки в ходе морфогенеза.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. S. N. Levin. Enzyme amplifier kinetics. // *Science*, 1966, v. 152 (3722), pp. 651–653.
2. R. G. Macfarlane. An enzyme cascade in the blood clotting mechanism, and its function as a biochemical amplifier. // *Nature*, 1964, v. 202(4931), pp. 498–499.
3. M. A. Khanin, V. V. Semenov. A mathematical model of the kinetics of blood coagulation. // *J. Theor. Biol.*, 1989, v. 136, pp. 127–134.
4. G. M. Willems, T. Lindhout, H. Coenraad, W. T. Hermens, H. C. Hemker. Simulation model for thrombin generation in plasma. // *Haemostasis*, 1991, v. 21, pp. 197–207.
5. H. Kessels, G. M. Willems, H. C. Hemker. Analysis of trombin generation in plasma. // *Comput. Biol. Med.*, 1994, v. 24, pp. 277–288.

6. *C J Jones, K G Mann.* A model for the tissue factor pathway to thrombin. II. A mathematical simulation. // *J. Biol. Chem.*, 1994, Vol. 269, № 37, pp. 23367–23373.
7. *Ф. И. Атауллаханов, Г. Т. Гурия.* Пространственные аспекты динамики свертывания крови. I. Гипотеза // *Биофизика*, 1994, т. 39, № 1, с. 87–96.
8. *V. I. Zarnitsina, A. V. Pokhilko, F. I. Ataullakhanov.* A mathematical model for the spatio-temporal dynamics of intrinsic pathway of blood coagulation. I. The model description // *Thrombosis Research*, 1996, vol. 84, № 4, p.p. 225–236.
9. *V. I. Zarnitsina, A. V. Pokhilko, F. I. Ataullakhanov.* A mathematical model for the spatio-temporal dynamics of intrinsic pathway of blood coagulation. II. Results // *Thrombosis Research*, 1996, vol. 84, № 5, p.p. 333–344.
10. *Ю. А. Барынин, И. А. Старков, М. А. Ханин.* Математические модели физиологии гемостаза. // *Изв. АН Серия биологическая*, 1999, № 1, с. 59–66.
11. *Ф. И. Атауллаханов, Р. И. Волкова, Г. Т. Гурия, В. М. Сарбаш.* Пространственные аспекты динамики свертывания крови. III Рост тромба in vitro. // *Биофизика*, 1994, т. 40, № 6, с. 1320–1328.
12. *F. I. Ataullakhanov, G. T. Guria, V. I. Sarbash, R. I. Volkova.* Spatio-temporal dynamics of clotting and pattern formation in human blood. // *Biochimica et Biophysica Acta*, 1998, v. 1425, pp. 453–468.
13. *E. I. Sinauridze, R. I. Volkova, Yu. V. Krasotkina, V. I. Sarbash, F. I. Ataullakhanov.* Dynamics of clot growth induced by thrombin diffusion into nonstirred citrate human plasma. // *Biochimica et Biophysica Acta*, 1998, v. 1425, pp. 607–616.
14. *Ф. И. Атауллаханов, Г. Т. Гурия, А. Ю. Сафрошкина.* Пространственные аспекты динамики свертывания крови. II. Феноменологическая модель. // *Биофизика*, 1994, т. 39, № 1, с. 97–104.
15. *Т. К. Старожилова, А. И. Лобанов, Г. Т. Гурия.* Численное исследование образования двумерных структур в модели возбудимой среды с активным восстановлением // *Математическое моделирование*, 1997, том 9, № 2, с. 21–24.
16. *А. И. Лобанов, Т. К. Старожилова, Г. Т. Гурия.* Численное исследование структурообразования при свертывании крови // *Математическое моделирование*, 1997, том 9, № 8, с. 83–95.
17. *Г. Т. Гурия, А. И. Лобанов, Т. К. Старожилова.* Формирование аксиально-симметричных структур в возбудимых средах с активным восстановлением // *Биофизика*, 1998, том 43, вып. 3, с. 526–534.
18. *А. И. Лобанов, Т. К. Старожилова.* Качественное исследование начального этапа формирования неравновесных структур в модели типа “реакция-диффузия” // *Математическое моделирование*, 1997, том 9, № 12, с. 3–15.
19. *А. И. Лобанов, Т. К. Старожилова, А. П. Черняев.* Резонансные явления в системах типа “реакция-диффузия” // *Математическое моделирование*, 1999, том 11, № 7, с. 75–82.
20. *А. Л. Чуличков, А. В. Николаев, А. И. Лобанов, Г. Т. Гурия.* Пороговая активация свертывания крови и рост тромба в условиях кровотока. // *Математическое моделирование*, 2000, том 12, № 3, с. 75–96.
21. *А. П. Гузеватых, А. И. Лобанов, Г. Т. Гурия.* Математическое моделирование активации внутрисосудистого тромбообразования вследствие развития стеноза. // *Математическое моделирование*, 2000, том 12, № 4, с. 39–60.
22. *D. T. Berg, M. R. Wileyand, B. W. Grinnell.* Enhanced protein C activation and inhibition of fibrinogen cleavage by a thrombin modulator. // *Science*, 1996, Vol. 273, pp. 1389–1391.
23. *Q. D. Dang, A. Vindigni, E. Di Cera.* Identification of residues linked to the slow-fast transition of thrombin. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1995, Vol. 92, pp. 11185–11189.
24. *V. I. Zarnitsina, F. I. Ataullakhanov, A. I. Lobanov, O. L. Morozova.* Dynamics of stationary spatial-nonuniform patterning in the model of blood coagulation // *Chaos: Interdisciplinary Journal of Nonlinear Sciences*, 2001, Vol. 11, No 1, pp 57–70.
25. *A. L. Kuharsky, A. L. Fogel.* Surface-mediated control of blood coagulation: the role of binding site densities and platelet deposition. // *Biophysical J.*, 2001, Vol. 80, No 3, pp. 1050–1074.
26. *Т. К. Старожилова.* Математическое моделирование автоволновых процессов и диссипативных структур в биологических системах / дисс. к.ф.-м.н., М.: 2000 — 195 с.
27. *В. А. Васильев, Ю. М. Романовский, В. Г. Яхно.* Автоволновые процессы. М.: Наука, 1987. — 240 с.
28. *G. Heidemann, M. Bode, H.-G. Purwins.* Fronts between Hopf- and Turing-type domains in a two component reaction-diffusion system // *Physics Letters A*, 1993. Vol. 177, No 3, p.p. 225–230.
29. *F. I. Ataullakhanov, V. I. Zarnitsina, A. V. Pokhilko, A. I. Lobanov, O. L. Morozova.* Spatio-temporal dynamics of blood coagulation and pattern formation. A theoretical approach. // *International Journal of Bifurcations and Chaos*, 2001 (in press)