

РАЗЛИЧНЫЕ ВИДЫ ФЕНОМЕНОЛОГИЧЕСКИХ МАТЕМАТИЧЕСКИХ МОДЕЛЕЙ ТРОМБООБРАЗОВАНИЯ В МИКРОСОСУДАХ

А. С. Кондратьев¹, А. В. Ляпцев¹, И. А. Михайлова^{2, 3},
Н. Н. Петрищев^{2, 3}

¹Российский Государственный Педагогический Университет
им. А. И. Герцена, Санкт-Петербург, Россия

²ФГБУ «Федеральный Медицинский Исследовательский Центр
им. В. А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

³ГБУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский Государственный
Медицинский Университет им. И. П. Павлова» Минздрава России,
Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:

Михайлова Ирина Анатольевна
ГБОУ ВПО «ПСПбГМУ
им. акад. И. П. Павлова»
ул. Л. Толстого, д. 6-8,
Санкт-Петербург, Россия, 197022.
Тел. +7(812)338-70-69.
E-mail: fisika45@mail.ru

*Статья поступила в редакцию
27.07.2015 и принята к печати 13.09.2015.*

Резюме

Представлена феноменологическая математическая модель лазер-индуцированного тромбоза в микрососудах, построенная на основе иерархии временных масштабов Боголюбова. Стохастический характер роста тромба учтен явным введением функции вероятности. Главные положения модели соответствуют основным экспериментальным результатам, полученным в последние годы. Представленные модельные графики дают возможность получить качественное согласие между модельными расчётами и экспериментальными данными. Проведено сравнение представленной феноменологической модели с другими типами моделей тромбообразования в микрососудах.

Ключевые слова: математическая модель, микрососуды, тромбообразование, тромбоциты, иерархия временных масштабов

Для цитирования: Кондратьев А. С., Ляпцев А. В., Михайлова И. А., Петрищев Н. Н. Различные виды феноменологических математических моделей тромбообразования в микрососудах. Трансляционная медицина. 2015; 2 (6): 53–62.

DIFFERENT TYPES OF PHENOMENOLOGICAL MATHEMATICAL MODELS OF THROMBUS GROWTH

A. S. Kondratyev¹, A. V. Lyaptsev¹, I. A. Mikhailova^{2, 3},
N. N. Petrishchev^{2, 3}

¹ Department of Physics, Herzen State Pedagogical University of Russia, Saint-Petersburg, Russia

² Institute of Experimental Medicine, Federal Almazov Medical Research Centre, Saint-Petersburg, Russia

³ First Pavlov State Medical University of St. Petersburg, Saint-Petersburg, Russia

Corresponding author:

Irina A. Mikhailjva
Pavlov Fiest Saint-Petersburg
State Medical Universit,
6-8 L. Tolstogo str.,
Saint-Petersburg, Russia, 197022
Pone: +7(812)338-70-69.
E-mail: fisika45@mail.ru

Received 21 June 2015;
accepted 13 September 2015

Abstract

Phenomenological mathematical model of laser-induced thrombi growth is developed on the basis of Bogolubov's hierarchy of time scales. The stochastic character of thrombi growth is revealed in the model by explicit introduction of the probability function. The main foundations of the model correspond to the basic experimental results concerning thrombus formation obtained in recent years. The modeling curves permit to achieve qualitative agreement between model and experimental data. The comparison of the model with other models of thrombus growth is performed.

Key words: Mathematical model, microvessels, thrombus growth, platelets, hierarchy of time scales.

For citation: Kondratyev A. S., Lyaptsev A. V., Mikhailova I. A., Petrishchev N. N. *Different Types of Phenomenological Mathematical Models of Thrombus Growth. Translational Medicine. 2015;2 (6): 53–62.*

Успех качественного математического моделирования основывается на: 1) глубоком понимании биологической проблемы, 2) адекватном математическом описании биологического явления, 3) качественном анализе математической модели, поиске разумных решений, и, окончательно, 4) биологической интерпретации результатов и предсказаний математического моделирования [1]. Как указывается в [2], математическая биология является наиболее впечатляющим современным приложением математики. Несомненный интерес

к проблеме математического моделирования тромбообразования в микрососудах, отмечающийся в последнее десятилетие, подтверждается большим количеством публикаций по этой тематике [3–11]. Теоретические исследования были стимулированы рядом новых экспериментальных результатов, полученных в последнее время [12–17].

Эти экспериментальные исследования показывают сложность процессов агрегации тромбоцитов *in vivo* в кровотоке, когда большая часть тромбоцитов, адгезированных на поверхности растущего

тромба, последовательно перемещаются и отрываются кровотоком, в то время как только небольшая часть их формирует стационарные контакты при скоростях сдвига как в артериальном, так и венозном руслах. При внутрисосудистом повреждении тромбоциты взаимодействуют с субэндотелиальными структурами. Адгезия тромбоцитов к поврежденному участку или поверхности растущего тромбоцитарного агрегата — это локальный процесс: тромбоцит адгезирует на поверхность, только если расстояние от его центра до точки фиксации меньше или равно его размеру.

Другой важный аспект гемостаза — концентрация тромбоцитов в потоке крови вблизи сосудистой стенки. Тромбоциты вытесняются из осевого потока крови к стенкам эритроцитами, мигрирующими от стенок к центру сосуда. Агрегация и коагуляция, видимо, в большой степени независимые процессы, которые взаимодействуют, когда фибриновая сеть образуется на поверхности тромбоцитарного агрегата.

Новые экспериментальные данные были также получены о деталях процесса активации тромбоцитов, который может быть инициирован прямым контактом с коллагенами в субэндотелиальных структурах поврежденной стенки, а также секретруемыми химическими агентами, такими, как АДФ и тромбоксан A_2 . Тромбин является конечным звеном в процессе коагуляции. Он способствует образованию фибриновой сети и механически стабилизирует тромбоцитарные агрегаты, которые образуются на луминальных поверхностях сосудов.

Главная тенденция, прослеживаемая в представленных теоретических публикациях [18–21], — это попытка описать тонкие детали вкратце упомянутых выше процессов и других взаимодействий для создания исчерпывающей математической модели явления. Это ведет к крайнему усложнению развиваемых моделей, и даже делает модель практически бесполезной для качественного анализа и предсказаний. Производимые дальнейшие значительные упрощения могут привести к потере изначально введенных в рассмотрение деталей. Обсудим две типичные модели такого сорта, предложенных в [19] и [8].

Математическая модель, развитая в [19], включает в себя как взаимодействия между компонентами плазмы, так и между компонентами плазмы и мембранными комплексами в тонком приграничном слое над поврежденным участком эндотелия. Предположение о том, что все компоненты в этом слое равномерно распределены, даёт возможность описывать реакции обыкновенными дифференци-

альными уравнениями. В модели рассматриваются три популяции тромбоцитов: 1) неактивированные и свободно перемещающиеся в потоке, 2) активированные и адгезированные к субэндотелию и 3) активированные, но не адгезированные. Далее делается ряд предположений относительно трёх возможных путей активации тромбоцитов, относительно числа слоёв над поврежденным участком эндотелия, которые при этом образуют тромбоциты, и т.д.. Отдельная группа предположений касается свойств биохимических реагентов и связывания белков с поверхностями. В результате модель содержит 59 дифференциальных уравнений с ещё более многочисленным числом параметров, которые определяют факторы, входящие в уравнения.

Модель объединяет в себе достаточно ясное описание биохимии коагуляции, взаимодействия между тромбоцитами и белками, участвующими в коагуляционном процессе, подробное рассмотрение распределения участков связывания белков с мембранами, а также химического и клеточного транспорта. Таким образом, эта модель даёт возможность описать отдельные черты явления, но возникает вопрос, любые ли экспериментальные данные могут быть однозначно описаны соответствующими параметрами модели. Предположение о равномерном распределении биохимических агентов вряд ли правомерно при рассмотрении участков эндотелия выше и ниже области повреждения вследствие присутствия прокоагулянтов выше и действия активаторов тромбоцитов ниже упомянутой области. Упомянутая модель требует дальнейшего развития в направлении учёта пространственной гетерогенности, и её значимость можно оценить только после того, как будет возможен теоретический расчёт или независимое экспериментальное определение значений всех параметров, используемых в модели.

Последовательная математическая модель тромбообразования в микрососудах, развитая в [8], основана на дифференциальных уравнениях в частных производных (ЧДУ) и учитывает все основные процессы, а именно перенос тромбоцитов вдоль и поперёк кровотока, адгезию к поврежденному участку сосудистой стенки и к поверхности растущего тромбоцитарного агрегата, активацию, выделение активаторов и агрегацию тромбоцитов. Модель состоит из системы десяти связанных ЧДУ и представляет собой так называемое приближение множественных уровней (ПМУ), используемое для описания взаимного перемещения пограничных областей. Она позволяет найти расстояние до границы, используя дополнительное дифференциальное уравнение, описывающее дви-

жение граничного слоя, и даёт возможность разделить процессы, происходящие на поверхности, внутри переходной зоны конечной длины. Сосудистая система описывается в модели одномерных потоков пуазейлевского типа на прямолинейных участках и двумерным описанием Навье–Стокса на участках с более сложной геометрией — областей бифуркаций и образования сгустков.

Главные трудности в описании процесса тромбообразования в кровотоке как результата адгезии тромбоцитов из потока крови связаны (как и в других моделях) с отсутствием локальности адгезии и необходимостью рассчитывать скорость этого процесса на меняющейся границе агрегата. Для того, чтобы отследить её движение в рамках ПМУ-метода, чёткая граница, где происходит резкое изменение физических свойств среды, заменяется переходной зоной их непрерывного изменения. Кровь в модели рассматривается как однофазная жидкость с постоянной плотностью и вязкостью, пренебрегая разницей между плотностями эритроцитов и плазмы, а также неньютоновскими свойствами крови.

Сложность модели привела к некоторым упрощениям в процессе численного счёта. В частности, рассматривался только один из основных активаторов тромбоцитов (АДФ). Результаты численных расчётов были использованы для сравнения с результатами классической экспериментальной работы [22]. Сравнение показало, что математическая модель [8] является достаточно полной моделью гемостаза, однако необходимо отметить, что согласие с данными в [22] можно достигнуть в рамках значительно более простых феноменологических моделей [3,1].

Несмотря на значительные успехи упомянутых выше сложных математических моделей, которые указывают на необходимость их дальнейшего развития, имеются некоторые недостатки, которые желательно было бы устранить. Во-первых, количество учитываемых элементарных процессов, которые определяют этап тромбообразования, значительно больше в [19], чем в [8]. Даже в тех случаях, когда рассматривались те же самые основные элементарные процессы, относительно них вводились различные предположения. Например, тромбоциты, в зависимости от состояния, разделялись в [19] на три группы, а в [8] — на четыре. Качественное согласие с экспериментальными результатами дают обе модели, что указывает на определённую независимость общей картины от деталей элементарных взаимодействий в биологической системе. Поэтому моделирование явления на данный момент можно проводить в рамках

иерархии временных масштабов Боголюбова, что было сделано в [3], но в неявной форме: иерархия временных масштабов была учтена не введением соответствующих безразмерных параметров, а предположением о том, что в детальное (динамическое) рассмотрение можно брать только наиболее «медленный» процесс из составляющих исследуемый процесс, а «быстрые» процессы можно учитывать в терминах стационарных значений их параметров. Модель может быть упрощена до некоторой степени путём рассмотрения иерархии временных масштабов в явном виде.

Независимость окончательной картины от различных деталей означает, что все элементарные процессы, определяющие явление, могут быть разделены на «быстрые» и «медленные». Это чётко демонстрируется существованием нескольких стадий процесса, так что математические модели для разных стадий могут быть разными: временные зависимости эволюции «медленных» параметров не должны зависеть от деталей динамики «быстрых». В этом смысле довольно простые математические модели, предложенные в [3,1,23,24], соответствуют грубой временной шкале, и, следовательно, сглаженной и медленно меняющейся во времени картине явления. Эти модели находятся в хорошем качественном соответствии с экспериментальными данными [22, 25]. В то же время некоторые ограничения для возможных значений входных параметров для каждой модели приводят к тому, что использование определённых численных значений этих параметров может быть замечено (что является желательным в соответствии с обсуждением значений коэффициентов, входящих в уравнения) применением различных математических методов на основе общих биологических и физических подходов.

Статья посвящена развитию новой феноменологической модели лазер-индуцированного тромбоза в микрососудах на основе анализа иерархии временных масштабов в направлении обобщения первоначального подхода P.D.Richardson [26] к рассматриваемой проблеме.

Феноменологическая теория тромбообразования

Главными направлениями обобщения феноменологической теории P.D.Richardson [26], представленные в [3, 1], являются 1) зависимость времени активации тромбоцита от расстояния до места повреждения эндотелия, 2) неоднородность распределения тромбоцитов в кровотоке вблизи сосудистой стенки, 3) адекватный выбор феноменологической функции, описывающей зависимость

средней скорости кровотока от размеров тромба. Детальное обсуждение качественных аспектов этих усовершенствований можно найти в [1]. Здесь мы только подчеркнём, что они находятся в полном согласии с известными экспериментальными данными [13, 27–29] и с результатами теоретических исследований [8, 19]. Рассмотрим другие направления обобщения модели с соответствующей математической реализацией.

Тщательный анализ биологических факторов и соответствующих уравнений, представленных в наиболее детальной в настоящее время картине тромбообразования [19] ведет к следующим заключениям: 1) разные факторы образуют группы, которые оказывают одинаковое влияние на процесс тромбообразования, отличающиеся только в смысле их временной шкалы, 2) процесс тромбообразования является наиболее «медленным» процессом по сравнению с другими «быстрыми» процессами, определяющими рассматриваемое явление. Таким образом, можно считать, что временная эволюция «медленного» процесса (скорость роста тромба) не зависит от динамики «быстрых» процессов, а зависит только от ряда безразмерных параметров, определяемых отношением характерных времён «быстрых» и «медленных» процессов.

Мы начинаем построение новой математической модели тромбообразования, основанной на иерархии временных масштабов Боголюбова, кратким комментарием относительно экспериментальных кривых на рис.1, которые представляют собой зависимости скорости кровотока от размеров тромба [25].

Выпуклые и вогнутые части кривых, соответствующих экспериментам с разными животными, не совпадают. Это говорит о том, что взаимная от-

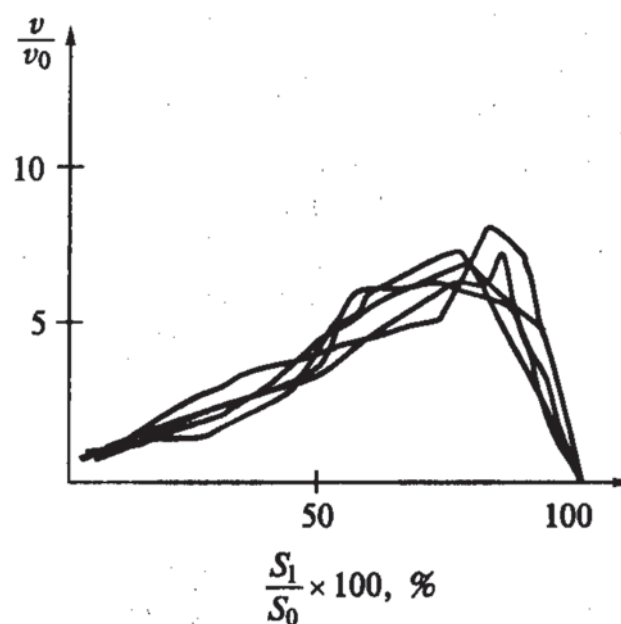


Рисунок 1. Связь между относительной скоростью кровотока и стенозом микрососуда (в %) [25]

носительная роль различных биологических факторов, обсуждавшихся выше, была различна в этих случаях. Однако схожий общий вид кривых означает, что в рамках феноменологической модели не обязательно учитывать подобные биологические факторы в отдельности. Такие же замечания можно сделать и относительно разброса точек на рис. 2, представляющих собой величины скоростей в центре микрососуда [25].

Введение ряда безразмерных параметров, которые определяют процесс роста тромба, может быть сделано на основании следующей модели кровотока в микрососуде (рис.3).

Зададим форму тромба в соответствии с рис. 3 (случай более сложной формы можно учесть,

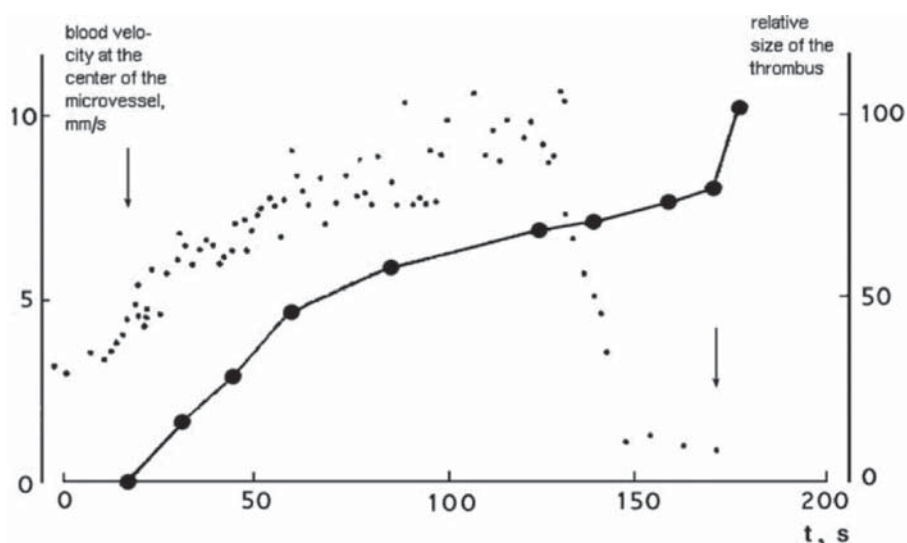


Рисунок 2. Временные зависимости изменений скорости кровотока (на оси сосуда) и относительной высоты тромба [25]

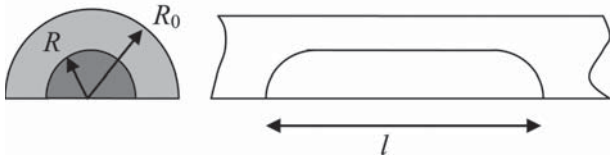


Рисунок 3. Форма тромба для модельных расчетов

заменяв жесткую модель на мягкую и будем считать его длину l пропорциональной его радиусу R : $l = C_1 R$, где C_1 — безразмерная постоянная первого порядка. Примем также, что активированные тромбоциты, агрегирующие на растущий тромб, движутся на расстоянии b от его поверхности (рис.4).

Скорость v кровотока в тонком слое b может быть задана выражением [26]

$$v = \Gamma b \quad (1)$$

Градиент скорости пропорционален отношению средней скорости к линейному размеру поперечного сечения сосуда, т.е. $(R_0 - R)$. Среднее значение скорости равно отношению объемной скорости кровотока к площади сечения сосуда. Учитывая, что $b < R_0 - R$, мы получаем следующее выражение для v :

$$v = \frac{C_2 Q b}{(R_0 - R + b)(R_0^2 - R^2)} \quad (2)$$

Таким образом, время t_p , за которое тромбоцит проходит расстояние l , равно

$$t_p = \frac{l}{v} = \frac{C_3 R (R_0 - R + b)(R_0^2 - R^2)}{Q b} \quad (3)$$

Это время должно быть того же порядка величины, как и время активации $t_A = 0,1 \div 0,2$ с, что делает возможным адгезию тромбоцита к растущему тромбу. Этот процесс носит стохастический характер, поэтому необходимо ввести вероятность $w(t_p)$ адгезии тромбоцита к тромбу. Эту вероятность можно аппроксимировать некоторой гладкой функцией, которая близка к 1, когда $t_p > t_{max}$ и близка к 0, когда $t_p < t_{min}$, где t_{max} и t_{min} связаны с временем активации t_A и представляют другую возможность введения зависимости времени активации от расстояния чем использованное в [19]. Например, эту зависимость можно определить, используя функцию гиперболического тангенса:

$$w(t_p) = w_0 + \frac{1}{2} \left(1 + w_0 + (1 - w_0) \operatorname{th}(\alpha(t_p - t_0)) \right) \quad (4)$$

где w_0 соответствует малой вероятности для тромбоцита стать активированным до достижения зоны

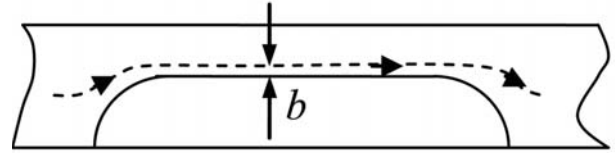


Рисунок 4. Движение тромбоцитов в окрестности растущего тромба

активации вблизи растущего агрегата. Величины α и t_0 определяются следующими выражениями:

$$t_0 = \frac{t_{min} + t_{max}}{2}, \quad \alpha = \frac{2}{t_{max} - t_{min}}.$$

Функция $w(t_p)$ оказывается ступенчатой функцией, когда $t_{max} = t_{min}$.

Скорость изменения dN/dt числа тромбоцитов, адгезирующихся на поверхности растущего тромба, может быть записано с помощью уравнения

$$\frac{dN}{dt} = n \pi R b v(R) w(t_p(R)), \quad (5)$$

где n — концентрация тромбоцитов в крови. С помощью уравнения (2) скорость изменения dN/dt может быть описана уравнением

$$\frac{dN}{dt} = C_4 n R b w \frac{Q b}{(R_0 - R + b)(R_0^2 - R^2)} \quad (6)$$

Объемная скорость кровотока в (6) зависит от размеров тромба. Эту зависимость можно определить следующим образом. Предположим, что кровь является несжимаемой жидкостью с постоянной вязкостью и движется без турбулентности по трубке радиуса R_0 и длины L . В соответствии с законом Пуазейля зависимость скорости кровотока от расстояния r от оси трубки определяется уравнением [30]:

$$v(r) = \frac{\Delta P}{4 \eta L} (R_0^2 - r^2) \quad (7)$$

где η — коэффициент вязкости крови и ΔP — разность давлений на концах трубки. Таким образом, для объемной скорости кровотока мы получаем

$$Q = \frac{\pi R_0^4 \Delta P}{8 \eta L} \quad (8)$$

Теперь уравнение (7) может быть переписано в виде

$$v(r) = \frac{2Q(R_0^2 - r^2)}{\pi R_0^4} \quad (9)$$

Следовательно, для мощности, диссипированной в трубке в результате вязкости, W_D , получаем выражение

$$W_D = 2\pi \int_0^{R_0} \Delta P \nu(r) r dr = Q \Delta P \quad (10)$$

которое с помощью уравнения (8) можно представить в виде

$$W_D = \frac{8\eta L}{\pi R_0^4} Q^2 \quad (11)$$

Удобно представить выражение (11), введя в него площадь сечения S_0 трубки

$$W_D = \frac{8\pi\eta L}{S_0^2} Q^2 \quad (12)$$

Обобщение выражения (12) для случая отличия формы сечения сосуда от круговой выразится в изменении в этом выражении множителя 8π на безразмерную постоянную того же порядка величины:

$$W_D = \frac{C_6\eta L}{S_0^2} Q^2 \quad (13)$$

Чтобы применить этот результат к рассматриваемому случаю, мы примем следующую модель микрососуда с растущим внутри тромбом (рис. 5).

Расчет диссипированной мощности в каждом участке сосуда даёт следующее значение для общего количества W_D :

$$W_D = \eta \left(\frac{C_6 l_0}{S_0^2} + \frac{C_7 l}{(S_0 - S)^2} \right) Q^2 \quad (14)$$

где $S_0 - S$ является площадью сечения сосуда в точке локализации тромба и $l_0 = l_1 + l_2$ — полная длина участков сосуда без тромба.

Уравнение неразрывности применимо для стационарного вязкого течения [30], поэтому мощность внешних сил, обеспечивающих кровотоков, W_p , может быть записана следующим образом:

$$W_p = \Delta P Q \quad (15)$$

Работа внешних сил равна энергии диссипации. Это условие ведёт к следующему уравнению для объёмной скорости кровотока Q :

$$Q = \frac{\Delta P}{\eta \left(\frac{C_6 l_0}{S_0^2} + \frac{C_7 l}{(S_0 - S)^2} \right)} \quad (16)$$

Система уравнений (3), (4), (6) и (16) замкнута, если мы примем во внимание связь между числом тромбоцитов N тромбоцитов в тромбе и его объёмом Sl :

$$N = n_t Sl \quad (17)$$

где n_t — концентрация тромбоцитов в тромбе.

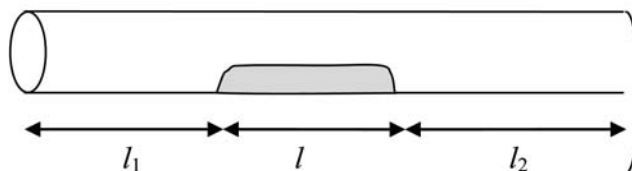


Рисунок 5. Области диссипации энергии внутри микрососуда с растущим тромбом

Введение безразмерных параметров

Уравнение (16) можно написать в другой форме, если ввести безразмерный параметр s , равный отношению площадей сечений тромба и сосуда $s = S/S_0$ и принять во внимание то, что длина тромба пропорциональна его радиусу R :

$$Q = \frac{C_8 \Delta P S_0^2}{\eta l_0 \left(1 + C_9 \frac{\sqrt{S_0}}{l_0} \frac{\sqrt{s}}{(1-s)^2} \right)} \quad (18)$$

Вводя безразмерную постоянную $k = C_9 \sqrt{S_0} / l_0 \ll 1$, мы можем записать уравнение (18) следующим образом:

$$\frac{Q}{S_0} = \frac{C_8 \Delta P S_0}{\eta l_0} \frac{1}{1 + \frac{k\sqrt{s}}{(1-s)^2}} \quad (19)$$

Постоянная $\frac{C_8 \Delta P S_0}{\eta l_0}$ имеет размерность скорости и может быть интерпретирована как средняя скорость кровотока в отсутствие тромба. Тогда мы получаем следующее выражение для Q :

$$Q = \frac{v_0 S_0}{1 + \frac{k\sqrt{s}}{(1-s)^2}} \quad (20)$$

Уравнение (3) для времени прохождения тромбозита в окрестности растущего тромба с помощью введенных постоянных k , s и v_0 можно привести к следующему виду:

$$t_p = C_3 \frac{\sqrt{S_0}}{v_0 \delta} \sqrt{s} (1 - \sqrt{s} + \delta) (1 - s) \left(1 + \frac{k\sqrt{s}}{(1-s)^2} \right), \quad (21)$$

где $\delta = b / \sqrt{S_0}$. Постоянный фактор $T_0 = C_3 \sqrt{S_0} / (v_0 \delta)$ в уравнении (21) имеет размерность времени. Величина T_0 больше, чем время прохождения тромбоцитом расстояния R_0 , и отношение этих величин имеет порядок R_0/b . Количественные оценки можно сделать на основе данных, приведённых в [3]: $R_0 = 30$ мкм, $v_0 = 3$ мм/с. Приняв $C_3 = 1$, мы получаем $T_0 = 0,15$ с, что соответствует времени активации тромбоцита.

Удобно ввести безразмерное время $\tau = t/T_0$. Тогда уравнение для этого параметра получается с помощью (21):

$$\tau_p = \sqrt{s}(1-\sqrt{s} + \delta)(1-s) \left(1 + \frac{k\sqrt{s}}{(1-s)^2} \right) \quad (22)$$

Безразмерные величины $\tau_{\min} = t_{\min}/T_0$, $\tau_{\max} = t_{\max}/T_0$ и δ являются параметрами феноменологической теории лазер-индуцированного тромбообразования. Величины t_p , t_{\min} и t_{\max} в выражении (4) для вероятности $w(t)$ должны быть изменены на τ_p , τ_{\min} и τ_{\max} . Уравнение (6) для скорости изменения размеров тромба в новых переменных приобретает вид:

$$\frac{dN}{dt} = C_{10} n w_0 S_0 \delta^2 \frac{w(\tau_p(s)) \sqrt{s}}{(1-\sqrt{s} + \delta)(1-s) \left(1 + \frac{k\sqrt{s}}{(1-s)^2} \right)} \quad (23)$$

Уравнение (17), записанное с помощью безразмерных параметров s и τ

$$N = C_{11} n_i S_0^{3/2} s^{3/2} \quad (24)$$

дает возможность преобразовать уравнение (23) для dN/dt в уравнение для $ds/d\tau$. Окончательно мы получаем замкнутую систему уравнений для фено-

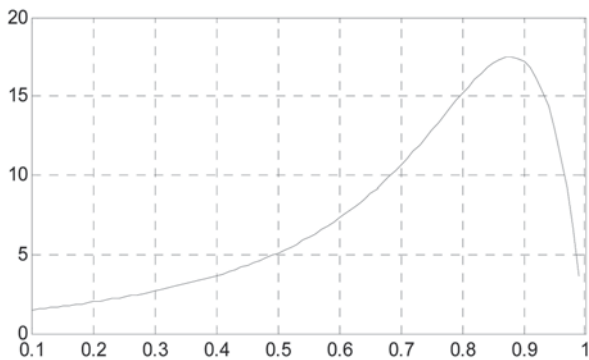


Рисунок 6. Расчетные зависимости $s(t)$ при указанных в тексте значениях безразмерных параметров

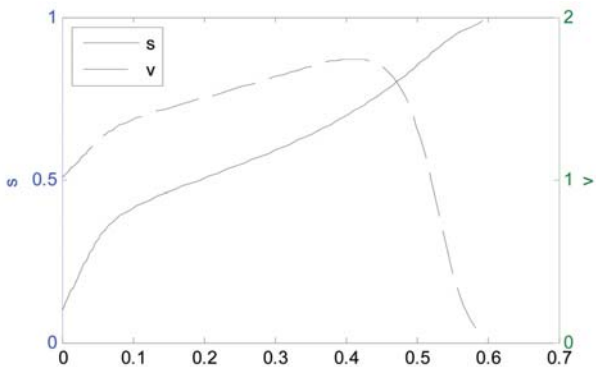


Рисунок 7. Расчётные зависимости $s(t)$ и $v(t)$ при фиксированных значениях безразмерных параметров, указанных в тексте. Связь между относительной скоростью кровотока и стенозом микрососуда (в %) [25]

менологической модели лазер-индуцированного тромбоза в микрососудах:

$$\frac{ds}{d\tau} = C \frac{n}{n_i} \frac{w(\tau_p(s))}{(1-\sqrt{s} + \delta)(1-s) \left(1 + \frac{k\sqrt{s}}{(1-s)^2} \right)} \quad (25)$$

$$w(\tau_p) = w_0 + \frac{1}{2} \left(1 + w_0 + (1-w_0) \operatorname{th}(\alpha(\tau_p - \tau_0)) \right)$$

$$\tau_0 = \frac{\tau_{\min} + \tau_{\max}}{2}, \quad \alpha = \frac{2}{\tau_{\max} - \tau_{\min}}$$

$$\tau_p = \sqrt{s}(1-\sqrt{s} + \delta)(1-s) \left(1 + \frac{k\sqrt{s}}{(1-s)^2} \right)$$

Сравнение с экспериментальными данными требует задания средней скорости кровотока $\langle v \rangle = \frac{Q}{S_0 - S}$ в окрестности тромба. Используя введенные безразмерные параметры, можно записать выражение в виде:

$$\langle v \rangle = \frac{v_0}{1-s + \frac{k\sqrt{s}}{1-s}} \quad (26)$$

Отсюда следует, что средняя скорости кровотока (26) увеличивается как $(1-s)^{-1}$, когда диссипация мала, и стремится к 0, когда $s \rightarrow 1$.

Описанная модель содержит один параметр T_0 с размерностью времени, один параметр v_0 с размерностью скорости, два параметра n и n_i с размерностью концентрации и безразмерные параметры C , δ , w_0 , k , τ_{\min} , τ_{\max} . Произведение $T_0 \delta$ соответствует времени, за которое тромбоцит проходит расстояние, равное длине тромба. Далее из уравнений модели следует, что отношение времени роста тромба к T_0 есть величина порядка n/n_i . Если принять время роста тромба порядка 200 с и $T_0 = 0,15$ с, то мы получаем $n/n_i = 1300$. Концентрация тромбоцитов в крови – это величина порядка $n = (150 \div 400) \cdot 10^3 \text{ мм}^{-3}$, и концентрация тромбоцитов в тромбе может быть приближённо оценена как $n_t \approx b^{-3} = 0,1 \div 1 \text{ мкм}^{-3}$. Это даёт для n/n_i величину, равную $250 \div 7000$, что находится в разумном согласии по отношению к значением, приведённым выше.

Результаты численных расчётов на основе уравнений (25) показаны на рис. 6 ($s(t)$) и рис. 7 ($s(t)$ и $v(t)$) для следующих значений безразмерных параметров: $k = 0,05$; $\delta = 0,05$; $w_0 = 0,1$; $\tau_{\min} = 0,17$; $\tau_{\max} = 0,22$. Постоянные v_0 , C и n/n_i приняты равными 1. Для сравнения экспериментальных данных на рис. 1 и рис. 2 требуется совпадение шкал, что может быть достигнуто для вполне разумных значений $v_0 = 10 \text{ мм/с}$ и $C = 1$, $n/n_i = 300$.

Обсуждение

Сравнение модельных графиков в работе [3] и в этой статье демонстрирует совпадение формы и качественное согласие с экспериментальными кривыми роста тромба. Нужно отметить, что представленные кривые универсальны для микрососудов разного типа, т.е. могут моделировать рост лазер-индуцированного тромба как в артериолах, так и в венах, так же, как в работе [3]. Основная характерная черта экспериментальных кривых роста тромба, представленных в [25] для обоих типов сосудов, — это наличие на графике плато, когда размеры тромба практически не увеличиваются со временем. Анализ экспериментальных работ, которые описывают влияние различных факторов на рост тромба, подтверждает, что самые важные из них могут быть учтены как в представленной модели, так и в [3]. Универсальность моделей даёт возможность распространить их на описание развития других вероятных ситуаций в экспериментальном тромбозе микрососудов. Но обе упомянутые феноменологические модели существенно разнятся по отношению к исходным предположениям.

Во-первых, предположение об определённой зависимости времени активации тромбоцитов от расстояния от места повреждения сосудистой стенки, введённое в явном виде в [3], отсутствует в настоящей модели. Во-вторых, концентрация тромбоцитов в потоке крови, здесь считается постоянной, но в [3] экспериментально подтверждённый профиль распределения тромбоцитов в микрососуде являлся краевым аспектом модели. Наконец, использованная в [3] феноменологическая функция для зависимости средней скорости кровотока от размеров тромба, введённая на основании уравнения неразрывности и биологических факторов, заменена на явный расчёт этой зависимости на основе динамики вязкой жидкости с введением функции вероятности, описывающей процессы адгезии и отрыва тромбоцитов. Это означает, что в данной модели это свойство объясняется в рамках физических представлений.

Обе рассматриваемые модели представляют собой типичные феноменологические теории микротромбообразования, которые основаны на фундаментальных экспериментальных результатах. Феноменологические параметры, входящие в них, определяются из сравнения с экспериментальными данными. Обе модели имеют стохастический характер, но различаются по способу их построения. Например, уравнение (12) в [3] вы-

глядит как динамическое уравнение, которое описывает «медленный» процесс роста тромба. Его стохастический характер завуалирован грубой временной шкалой и проявляется при неявном усреднении «быстрых» процессов по «грубому» временному промежутку dt . Напротив, стохастический характер настоящей модели выражен в явном виде введением функции вероятности (4). Но в то же самое время обе модели основаны на иерархии временных масштабов Боголюбова и в этом смысле связаны генетически.

Легко видеть, что различия в рассматриваемых феноменологических моделях соответствуют различным экспериментальным картинам образования тромба. Модель, развитая в [3], соответствует случаю «рыхлого» тромба, который до некоторой степени прозрачен для движущихся тромбоцитов: тромбоциты могут проникать внутрь постепенно растущего тромба и могут там быть активированы. В этом случае предположения, касающиеся времени активации и распределения тромбоцитов в кровотоке, становятся важными. Модель, представленная в этой работе, соответствует случаю плотного тромба, который, увеличиваясь в размерах, сдвигает границу с текущей мимо него кровью и остаётся таким образом практически при тех же условиях относительно распределения тромбоцитов в потоке и времени активации. Оба случая образования тромба возможны в эксперименте, и развитые феноменологические модели обладают малой чувствительностью макроскопической картины явления по отношению к микроскопическим деталям. Это свойство также доказывает возможность пренебрежения многими из описанных в [19] специфических биологических аспектов образования тромба в процессе создания феноменологических моделей.

С математической точки зрения эта малая чувствительность означает, что различные биологические факторы, которые соответствуют различным механизмам взаимодействия между компонентами процесса тромбообразования, дают идентичный или, по крайней мере, схожий вклад в окончательную картину явления. Это означает также, что рассматриваемые феноменологические модели достаточно универсальны в том смысле, что они не учитывают в явной форме многие специфические детали, такие, как концентрация и структура фибриногена. К тому же они обе дают достаточно правдоподобные результаты и указывают на определённое направление возможного развития микроскопических моделей.

В заключении, говоря о значении таких простых феноменологических моделях, мы цитируем отрывок из Нобелевской лекции Р.В. Anderson, представленный в работе [31]: «Искусство построение моделей есть исключение реальных, но несущественных проблем, влекущих за собой риски как для создателя модели, так и для читателя. Создатель модели может пропустить что-то необыкновенно важное, а читатель, вооруженный слишком подробным экспериментальным материалом, может понять буквально схематизированную модель. Очень часто такие упрощенные модели проливают больше света на реальную природу явлений...».

Список литературы / References

1. A. Kondratyev, I. Mikhailova, *Mathematical Modeling of Laser-Induced Thrombus Formation in Microvasculature*. In: *Mathematical Modeling*. (Ed. Christopher R. Brennan). N.Y.: Nova Science Publishers, Inc. 2011: Ch. 5.
2. J. D. Murray, *Mathematical Biology*. N.Y.: Springer-Verlag, 2004; 551 p.
3. A. Alenitsyn, A. Kondratyev, I. Mikhailova, I. Siddique, *Mathematical modeling of thrombus growth in mesenteric vessels*. *Math. Biosc.* 2010; 224: 29–34.
4. R. Ouared, B. Chopard, B. Stahl, D.A. Rufenacht, H. Yilmaz, G. Courbebaisse, *Thrombosis modeling in intracranial aneurysms: a lattice Boltzmann numerical algorithm*. *Comput. Phys. Commun.* 2008;179: 128–131.
5. T. W. Secomb, *Theoretical Models for Regulation of Blood Flow*. *Microcirculation*. 2008;15: 765–775.
6. A.A. Tokarev, A.A. Butylin, F.I. Ataullakhanov, *Platelet Adhesion from Shear Blood Flow is Controlled by Near-Wall Rebounding Collisions with Erythrocytes*. *Biophys. J.* 2011;100: 799–808.
7. A.A. Tokarev, Yu.V. Krasotkina, M.V. Ovanesov, M.A. Panteleev, M.A. Azhigirova, V.A. Volpert, F.I. Ataullakhanov, A.A. Butylin, *Spatial Dynamics of Contact-Activated Fibrin Clot Formation in vitro and in silico in Haemophilia B: Effects of Severity and Ahemphil B Treatment*. *Mathematical modeling of natural phenomena*. 2006;1: 124–137.
8. A. Tokarev, I. Sirakov, G. Panasenko, V. Volpert, E. Shnjil, A. Butylin, F. Ataullakhanov, *Continuous Mathematical Model of Platelet Thrombus Formation in Blood Flow*. *Russian Journal of Numerical Analysis and Mathematical Modeling*. 2012;27: 191–212.
9. Z. Xu, N. Chen, S. Shadden, J.E. Marsden, M.M. Kamocka, E.D. Rosen, M.S. Alber, *Study of blood flow impact on growth of thrombi using a multiscale model*. *Soft Matter*. 2009;5: 769–779.
10. Z. Xu, N. Chen, S. Shadden, J.E. Marsden, M.M. Kamocka, E.D. Rosen, M.S. Alber, *Study of blood flow impact on growth of thrombi using a multiscale model*. *Soft Matter*. 2009; 5: 769–779.
11. N. Petrishchev, I. Mikhailova. *Thrombi formation parameters in mesenteric arterioles and venules in rats*. *Thromb. Res.* 1993; 72:347–352
12. B. Furie, B.C. Furie, *Thrombus formation in vivo*. *J. Clin. Invest.* 2005;5: 3355–3362.
13. S. Mordon, S. Begu, B. Buys, C. Tourne-Peteilh, J. Devoisselle, *Study of platelet behavior in vivo after endothelial stimulation with laser irradiation using fluorescence intravital videomicroscopy and PEGylated liposome staining*. *Microvasc. Res.* 2002;64: 316–325.
14. Z.M. Ruggeri, *Old concepts and new developments in the study of platelet aggregation*. *J. Clin. Invest.* 2000;105: 699–701.
15. Z.M. Ruggeri, G.L. Mendolicchio, *Adhesion mechanisms in platelet function*. *Circ. Res.* 2007;100: 1673–1685.
16. A. Taylor, D. Cooper, D.N. Granger, *Platelet-Vessel Wall Interactions in the Microcirculation*. *Microcirculation*. 2005;12: 275–285.
17. D. Varga-Szabo, I. Pleines, B. Nieswandt, *Cell adhesion mechanisms in platelets*. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2008; 28: 403–412.
18. T. David, P.G. Walker, *Activation and extinction models for platelet adhesion*. *Biorheology*. 2002; 39:293–298.
19. A. L. Kuharsky, A.L. Fogelson, *Surface-mediated control of blood coagulation: the role of binding site densities and platelet deposition*. *Biophys. J.* 2001;80: 1050–1074.
20. I.V. Pivkin, P.D. Richardson, G. Karniadakis, *Blood flow velocity effects and role of activation delay time on growth and form of platelet thrombi*. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2006; 103: 17164–17169.
21. D. Wootton, C. Marcou, S. Hanson, D. Ku, *A mechanistic model of acute platelet accumulation in thrombotic stenoses*. *Ann. Biom. Eng.* 2001;29: 321–329.
22. N. Begent, G.V.R. Born, *Growth rate in vivo of platelet thrombi, produced by iontophoresis of ADP as a function of mean blood velocity*. *Nature*. 1970; 227: 926–930.
23. A.S. Kondratyev, I.A. Mikhailova, N.N. Petrishchev, *Effect of blood flow velocity on platelet thrombi formation in microvessels*. *Biophysics*. 1990;35: 469–472.
24. N.N. Petrishchev, A.S. Kondratyev, I.A. Mikhailova, *Effect of blood flow on thrombus growth in mesenteric vessels*. 6th World Congress for Microcirculation, Munich (Germany). 1996: 487–490.
25. M. Sato, N. Ohshima, *Hemodynamics at stenosis formed by growing platelet thrombi in mesenteric microvasculature of rat*. *Microvasc. Res.* 1986;31: 66–76.
26. P.D. Richardson, *Effect of blood flow velocity on growth rate of platelet thrombi*. *Nature*. 1970;245: 103–104.
27. A. Bonnefoy, Q. Lui, C. Legrand, M. Frojmovic, *Efficiency of platelet adhesion to fibrinogen depends on both cell activation and flow*. *Biophys. J.* 2000;78: 2834–2843.
28. M.F. Hockin, K.J. Jones, S.J. Everse, K.G. Mann. *A model for the stoichiometric regulation of blood coagulation*. *J. Bio. Chem.* 2002;277: 18322–18333.
29. S. Kulharni, S.M. Dopheide, C.L. Yap, C. Ravanat et al. *A revised model of platelet aggregation*, *J. Clin. Invest.* 2000; 105: 783–791.
30. L.D. Landau, E.M. Lifshitz. *Fluid Mechanics*. (Ed. Butterworth — Heinemann). 1987; Vol. 6.

Информация об авторах:

Кондратьев Александр Сергеевич — академик Российской Академии образования, доктор физико-математических наук, профессор кафедры методики обучения физике ФГБОУ ВПО Российского Государственного Педагогического Университета им.А.И.Герцена, заслуженный работник высшей школы Российской Федерации

Ляпцев Александр Викторович — доктор физико-математических наук, профессор, заведующий кафедрой методики обучения физике ФГБОУ ВПО Российского Государственного Педагогического Университета им.А.И.Герцена

Михайлова Ирина Анатольевна — доктор биологических наук, профессор, ведущий научный сотрудник НИЛ микроциркуляции Института экспериментальной медицины ФГБУ «СЗФМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России, профессор кафедры физики, математики и информатики ГБОУ ВПО «ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России.

Петрищев Николай Николаевич — доктор медицинских наук, профессор кафедры патофизиологии с курсом клинической патофизиологии ГБОУ ВПО «ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, директор Центра лазерной медицины ГБОУ ВПО «ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, зав. НИЛ микроциркуляции Института экспериментальной медицины ФГБУ «СЗФМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России.

Author information:

Kondratev A. S. — the academician of the Russian Academy of education, doctor of physico-mathematical Sciences, Professor of the Department of methods of physics teaching of Herzen State Pedagogical University of Russia, honored worker of higher school of the Russian Federation.

Laptev A. V. — doctor of physico-mathematical Sciences, Professor, head of chair of methodology of teaching physics, Herzen State Pedagogical University of Russia.

Mikhailova I. A. — doctor of biological Sciences, Professor, leading scientific researcher of the laboratory of microcirculation, Institute of experimental medicine Federal Almazov North-West Research Centre, St-Petersburg, Russia, Professor of the Department of physics, mathematics and computer science of I. P. Pavlov First St-Petersburg State Medical University, St-Petersburg, Russia.

Petrishchev N. N. — doctor of medical Sciences, Professor of the Department of pathophysiology with course of clinical pathophysiology of I. P. Pavlov First St-Petersburg State Medical University, St-Petersburg, Russia, Director of the Center for laser medicine I. P. Pavlov First St-Petersburg State Medical University, St-Petersburg, Russia, head of the Laboratory of microcirculation Institute of experimental of Federal Almazov North-West Research Centre, St-Petersburg, Russia.