

УДК: 519.6

## Исследование точечной математической модели полимеризации фибрина

А. А. Андреева<sup>1,a</sup>, А. В. Николаев<sup>2,b</sup>, А. И. Лобанов<sup>1,c</sup>

<sup>1</sup> Московский физико-технический институт,  
Россия, 141700, Московская обл., г. Долгопрудный, Институтский пер., д. 9

<sup>2</sup> Учреждение Российской академии наук Институт химической физики им. Н. Н. Семенова РАН,  
Россия, 119991, г. Москва, ул. Косыгина, д. 4

E-mail: <sup>a</sup> nurka.de@yandex.ru, <sup>b</sup> gentoorion@gmail.com, <sup>c</sup> alexey@crec.mipt.ru

*Получено 12.10.2016, после доработки — 12.12.2016.  
Принято к публикации 31.12.2016.*

Функциональное моделирование процессов свертывания крови, в частности возникновения фибрин-полимерных сгустков, имеет большое значение для прикладных вопросов медицинской биофизики. Несмотря на некоторые неточности в математических моделях, качественные результаты представляют огромный интерес для экспериментаторов как средство анализа возможных вариантов развития их работ. При достижении хорошего количественного совпадения с экспериментальными результатами такие модели могут быть использованы для технологических применений. Целью данной работы является моделирование процесса многоступенчатой полимеризации фибрина и сопряженного с ними золь-гель-перехода — возникновения фибрин-полимерной сетки в точечной системе. Для программной реализации и численных экспериментов используется неявный метод Розенброка второго порядка с комплексными коэффициентами (CROS). В работе представлены результаты моделирования и проведен анализ чувствительности численных решений к коэффициентам математической модели методами вариации. Показано, что в физиологическом диапазоне параметров констант модели существует лаг-период 20 секунд между началом реакции и возникновением зародышей фибрин-полимерной сетки, что хорошо соответствует экспериментальным наблюдениям подобных систем. Показана возможность появления нескольких ( $n = 1-3$ ) последовательных золь-гель-переходов. Такое необычное поведение системы является прямым следствием наличия нескольких фаз в процессе полимеризации фибрина. На последнем этапе раствор олигомеров фибрина длины 10 может достичь полуразбавленного состояния. Это, в свою очередь, приводит к исключительно быстрой кинетике формирования фибрин-полимерной сетки, управляемой вращательной диффузией олигомеров. Если же состояние полуразбавленного раствора не достигается, то образование фибрин-полимерной сетки контролируется трансляционной диффузией, которая является существенно более медленным процессом. Такой дуализм в процессе золь-гель-перехода привел к необходимости введения функции переключения в уравнения для кинетики образования фибрин-полимера. Ситуация с последовательными золь-гель-переходами соответствует экспериментальным системам, где вследствие физических процессов, таких как пресипитация, фибрин-полимерная сетка может быть быстро удалена из объема.

Ключевые слова: фибрин, фибрин-полимер, свертывание крови, математическая модель, метод Розенброка (CROS), анализ чувствительности

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ, проект № 15-51-45109.

UDC: 519.6

## Analysis of point model of fibrin polymerization

A. A. Andreeva<sup>1,a</sup>, A. V. Nikolaev<sup>2,b</sup>, A. I. Lobanov<sup>1,c</sup>

<sup>1</sup> Moscow Institute of Physics and Technology (state university),  
9 Institutskiy lane, Dolgoprudny, Moscow region, 141700, Russia

<sup>2</sup> The Semenov Institute of Chemical Physics of Russian Academy of Sciences (RAS),  
4 Kosygina st., Moscow, 119991, Russia

E-mail: <sup>a</sup> nurka.de@yandex.ru, <sup>b</sup> gentoorion@gmail.com, <sup>c</sup> alexey@crec.mipt.ru

*Received 12.10.2016, after completion — 12.12.2016.  
Accepted for publication 31.12.2016.*

Functional modeling of blood clotting and fibrin-polymer mesh formation is of a significant value for medical and biophysics applications. Despite the fact of some discrepancies present in simplified functional models their results are of the great interest for the experimental science as a handy tool of the analysis for research planning, data processing and verification. Under conditions of the good correspondence to the experiment functional models can be used as an element of the medical treatment methods and biophysical technologies. The aim of the paper in hand is a modeling of a point system of the fibrin-polymer formation as a multistage polymerization process with a sol-gel transition at the final stage. Complex-value Rosenbroke method of second order (CROS) used for computational experiments. The results of computational experiments are presented and discussed. It was shown that in the physiological range of the model coefficients there is a lag period of approximately 20 seconds between initiation of the reaction and fibrin gel appearance which fits well experimental observations of fibrin polymerization dynamics. The possibility of a number of the consequent ( $n = 1-3$ ) sol-gel transitions demonstrated as well. Such a specific behavior is a consequence of multistage nature of fibrin polymerization process. At the final stage the solution of fibrin oligomers of length 10 can reach a semidilute state, leading to an extremely fast gel formation controlled by oligomers' rotational diffusion. Otherwise, if the semidilute state is not reached the gel formation is controlled by significantly slower process of translational diffusion. Such a duality in the sol-gel transition led authors to necessity of introduction of a switch-function in an equation for fibrin-polymer formation kinetics. Consequent polymerization events can correspond to experimental systems where fibrin mesh formed gets withdrawn from the volume by some physical process like precipitation. The sensitivity analysis of presented system shows that dependence on the first stage polymerization reaction constant is non-trivial.

**Keywords:** fibrin, fibrin-polymer, blood clotting, mathematical model, Rosenbroke method (CROS), sensitivity analysis

Citation: *Computer Research and Modeling*, 2017, vol. 9, no. 2, pp. 247–258 (Russian).

The work was supported by RFBR, project 15-51-45109.

## Введение

Одним из направлений в математическом моделировании крови является попытка описания ее функций. Отметим работы, связанные с исследованием средствами математического моделирования системы свертывания крови (ССК) человека. Подробнее различные математические модели вторичного (плазменного) гемостаза были описаны в обзорах [Атауллаханов, Зарницина, Кондратович и др., 2002; Атауллаханов, Лобанова, Морозова и др., 2007]. Реалистические математические модели процесса свертывания, учитывающие, что одно из ключевых действующих веществ в процессе свертывания — тромбин — может находиться в двух различных формах, появились в [Zarnitsina et al., 2001]. Заметим, что в настоящее время развиты подробные математические модели описания плазменного звена гемостаза, например [Panteleev, Balandina, Lipets et al., 2010; Nandu, Anand, 2014].

До недавнего времени большинство математических моделей функционирования ССК учитывали полимеризацию фибрина в существенно упрощенной форме [Anand, 2003; Zarnitsina et al., 2001]. Как правило, считалось что фибрин-полимерная сетка возникает мгновенно в объеме, где концентрация мономеров фибрина превосходит некое пороговое значение. Само значение порога оценивалось из разнообразных экспериментальных данных. В лучшем случае находился эксперимент, условия которого были приближены к режимам, для которых строилась модель, использующая такое оценочное значение.

Одна из первых точечных математических моделей полимеризации фибрина приведена в [Weisel, Nagaswami, 1992]. Самая простая модель процесса учитывает три этапа: расщепление фибриногена, возникновение и рост протофибрилл, возникновение и рост фибрилл. Сначала рассматривается упрощенная математическая модель полимеризации фибрина, включающая в себя дифференциальные уравнения, описывающие реакции преобразования фибриногена в фибрин, образования протофибрилл при связывании мономеров фибрина, рост протофибрилл в длину, образование фибрилл из двух протофибрилл, добавление к фибриллам новых протофибрилл. Модель содержит четыре константы скоростей, однако стоит отметить, что две из них не имели опубликованных значений на момент выхода статьи, что затрудняло исследования. Основная проблема упрощенной модели состоит в том, что она не воспроизводит лаг-период при полимеризации. Лаг-период возникает из-за того, что протофибриллам необходимо некоторое время, чтобы вырасти до достаточной длины, прежде чем они начинают агрегировать. Учитывающая рост протофибрилл до пороговой длины, математическая модель включает в себя реакции преобразования фибриногена в фибрин, образования небольших олигомеров фибрина из мономеров, рост олигомеров в длину, образования протофибрилл длинными олигомерами, рост протофибрилл в длину, образование фибрилл из двух протофибрилл, добавление к фибриллам новых протофибрилл.

В [Marx, Blankenfeld, 1993] полимеризация описывается как процесс, происходящий в два этапа: линейная полимеризация мономеров фибрина в линейные олигомеры (протофибриллы), затем объединение протофибрилл, в результате которого образуется трехмерная сеть. Время образования сгустка в рамках данной модели сложно предсказать. В [Marx, Blankenfeld, 1993] это время было измерено в зависимости от начальной концентрации фибриногена. Также было получено, что время образования сгустка зависит от наличия или отсутствия в системе  $\text{Ca}(\text{II})$ . Было показано, что для формирования сгустка необходимо, чтобы изначально концентрация фибриногена была не ниже некоторого порогового уровня.

В [Шибекко, 2009; Panteleev, Ovanesov, Shibeko, 2005; Shibeko, Panteleev, Ataullakhanov, 2007] была исследована математическая модель, представляющая собой систему дифференциальных уравнений в частных производных, детально описывающая свертывание плазмы крови при повреждении стенки сосуда: образование полуактивированного фибрина из фибриногена, образование активированного фибрина из полуактивированного фибрина, соединение всех возможных олигомеров с образованием олигомеров большей длины или протофибрилл, соединение протофибрилл в фибриллы, рост фибрилл. Количество уравнений зависит от максимального порядка рассматриваемых олигомеров. В конечном итоге образуется фибриновый сгусток.

Активатором превращения фибриногена в фибрин является тромбин. Такая модель полимеризации фибрина обладает следующими свойствами. Полимеризация фибрина проходит в два этапа, мономеры фибрина собираются в олигомеры. Олигомеры высокого порядка переходят в протофибриллы. Протофибриллы латерально агрегируют, превращаясь в фибры, или тоже латерально агрегируют с существующими фибрами. Модель предполагает обратимое образование фибриногеном и полуактивированным фибрином комплексов со всеми олигомерами. В модели также присутствует набор констант, полученных из экспериментов или методом подгонки теоретических данных к эксперименту. В результате исследований было показано, что модель демонстрирует существование порога в образовании сгустка. Этот эффект вызван тем, что при низких концентрациях фибрина не происходит образование фибринового сгустка в присутствии фибриногена, а задержка появления сгустка является следствием формирования комплексов фибриногена с олигомерами фибрина.

Авторы [Рухленко, Злобина, Гурия, 2012] обратили внимание на то, что процесс полимеризации фибрина сам по себе процесс нелинейный, в ходе полимеризации в потоке жидкости могут возникать дополнительные нелинейные эффекты. В [Рухленко, Злобина, Гурия, 2012] для описания процесса полимеризации использовали технику вычисления моментов распределения олигомеров фибрина.

Все упомянутые модели полимеризации не описывают появление зародышей новой фазы — геля. В этом случае математическую модель необходимо дополнять еще одним уравнением, описывающим эволюцию параметра порядка, как это описано в [Ландау, Лифшиц, 2001].

Аккуратное описание нелинейного процесса полимеризации фибрина и разработка соответствующих разностных схем для решения таких уравнений являются актуальными задачами. В [Lobanov, Nikolaev, Starozhilova, 2011] предложена детализированная модель полимеризации фибрина, опирающаяся на современные знания о молекулярных механизмах этой реакции. Система уравнений представляет собой вариант диффузионной системы (точнее, системы типа «реакция–диффузия–конвекция»). Основной отличительной чертой математической модели является гипотеза об образовании новой фазы при достижении раствором концентрации полуразбавленного.

Исследование систем «реакция–диффузия–конвекция» представляет заметный практический интерес. Ввиду того что задача содержит большое число параметров, для подробного исследования свойств математической модели представляется важным провести предварительное исследование точечной системы, учитывающей только кинетику полимеризации, но не затрагивающей пространственные аспекты полимеризации.

## Постановка задачи

Рассмотрим упрощенную математическую модель полимеризации. Рассматривается система уравнений из [Lobanov, Nikolaev, Starozhilova, 2011], но соответствующая гомогенному случаю. Тогда кинетика изменения концентраций веществ описывается системой ОДУ, но с дополнительной функцией, представляющей собой условие образования полимера при достижении концентрации полуразбавленного раствора. Следующее упрощение модели заключается в том, что максимальная длина олигомеров ограничена 10. В [Lobanov, Nikolaev, Starozhilova, 2011] длина олигомера ограничена 12. На основе предварительных одномерных расчетов пространственной задачи [Лобанов. 2016] было получено, что нет принципиальной разницы, будет ли максимальная длина олигомера ограничиваться любым числом больше 10. Соответствующая точечная система включает в себя 12 обыкновенных дифференциальных уравнений. Непосредственно из фибриногена образуется фибрин (олигомер длины 1). Далее учитываются реакции присоединения фибрина ко всем олигомерам, кроме олигомера максимальной длины. Кроме того, олигомер длины 4 может образовываться путем соединения двух олигомеров длины 2. Остальными возможными реакциями в данной математической модели

пренебрегается из-за малой вероятности взаимодействия олигомеров. Функция (13) описывает резкое увеличение вероятности столкновения олигомеров максимальной длины при достижении концентрации полуразбавленного раствора. При агрегации олигомеров длины 10 образуются фибриллы, чья плотность также зависит от физических размеров этого олигомера. Увеличение длины фибрилл происходит путем их элонгации и латеральной агрегации. В итоге при рассмотрении точечной кинетики система ОДУ имеет следующий вид:

$$\frac{dfg}{dt} = -k_f f g \cdot c_{11}, \quad (1)$$

$$\frac{dc_1}{dt} = k_f f g \cdot c_{11} - 2k_p c_1^2 - k_p c_1 \sum_{i=2}^9 c_i, \quad (2)$$

$$\frac{dc_2}{dt} = k_p c_1^2 - k_p c_2 c_1 - 2k_p c_2^2, \quad (3)$$

$$\frac{dc_3}{dt} = k_p c_2 c_1 - k_p c_3 c_1, \quad (4)$$

$$\frac{dc_4}{dt} = k_p c_3 c_1 + k_p c_2^2 - k_p c_4 c_1, \quad (5)$$

$$\frac{dc_5}{dt} = k_p c_4 c_1 - k_p c_5 c_1, \quad (6)$$

$$\frac{dc_i}{dt} = k_p c_{i-1} c_1 - k_p c_i c_1 \quad (i = \overline{6,9}), \quad (7-10)$$

$$\frac{dc_{10}}{dt} = k_p c_9 c_1 - k_{vol} c_{10} f(c_{10}) - 2k_{lat} c_{10}^2 - k_{lat} l c_{10}, \quad (11)$$

$$\frac{dl}{dt} = \beta k_{lat} c_{10}^2 + \beta k_{lat} l c_{10} + \beta k_{vol} c_{10} f(c_{10}), \quad (12)$$

где

$$f(c_{10}) = \frac{\left( \frac{c_{10}}{c_{10}^*} - 1 \right) + \left| \frac{c_{10}}{c_{10}^*} - 1 \right|}{\left( \frac{c_{10}}{c_{10}^*} - 1 \right) + \left| \frac{c_{10}}{c_{10}^*} - 1 \right| + \varepsilon}. \quad (13)$$

Здесь  $fg$  — концентрация фибриногена,  $C_i$  ( $i = 1, \dots, 10$ ) — концентрация олигомера длины  $i$ ,  $l$  — концентрация фибрин-полимерной сети, посчитанная как концентрация олигомеров длины 10, последовательно соединенных в фибриллы. Функция (13) описывает образование зародыша новой фазы при концентрации олигомера максимальной длины выше порогового значения, то есть при достижении раствором концентрации полуразбавленного. Константа  $\varepsilon$  в знаменателе (13) обеспечивает непрерывность функции переключения и имеет порядок машинного  $\varepsilon$ .

Изначально в системе присутствует только фибриноген, потом происходит его активация тромбином и начинают образовываться олигомеры различной длины. Концентрация фибриногена в организме обычно находится в диапазоне 4000–18 000 нМ. Концентрация фибриногена 16 000 нМ взята начальным условием для первого уравнения, концентрация тромбина — 40 нМ, остальные начальные концентрации нулевые.

Кинетические константы системы представлены в таблице 1.

Система уравнений (1)–(12) является жесткой. Несмотря на наличие лаг-периода и «медленных» реакций, в (11) введена быстрая полимеризация при достижении концентрацией олигомера  $C_{10}$  порогового значения. При этом происходит связывание протофибрилл в фибрин-полимерную сеть. Так как основной гипотезой, послужившей основой для математической модели, является наличие быстрых объемных реакций, приводящих к появлению зародышей новой фазы, то систему ОДУ следует решать численным методом, устойчивым для жестких систем.

Таблица 1. Значения констант исследуемой модели. Значения параметров:  $k_p$  [Lewis et al., 1985],  $k_{lat}$  [Marx, 2006],  $\beta$  [Lobanov, Nikolaev, Starozhilova, 2011],  $k_f$  [Шибeko, 2009],  $C_{II}$  [Panteleev, Ovanesov, Shibeko, 2005],  $C_{10}^*$  вычислена из концентрации полуразбавленного раствора аналогично  $C_{12}^*$  из [Lobanov, Nikolaev, Starozhilova, 2011],  $k_{vol}$  оценена из величины коэффициента ротационной диффузии и линейных параметров олигомеров длины 10

$C_{10}^*$ , нМ	$\beta$	$k_p$ , нМ <sup>-1</sup> мин <sup>-1</sup>	$k_f$ , нМ <sup>-1</sup> мин <sup>-1</sup>	$k_{lat}$ , нМ <sup>-1</sup> мин <sup>-1</sup>	$k_{vol}$ , мин <sup>-1</sup>	$C_{II}$ , нМ
120–220	0.66	0.03–0.09	0.3–0.8	$10^{-7}$ – $10^1$	$6 \cdot 10^5$	10–90

При решении жестких задач существенными требованиями являются монотонность метода (отсутствие нефизических осцилляций в решении) и асимптотическая (L) устойчивость. Кроме того, желательно пользоваться методами с порядком аппроксимации выше первого. Поэтому для решения системы (1)–(12) использовался комплексный одностадийный метод Розенброка CROS, реализованный на языке С. Метод обладает свойством монотонности, имеет второй порядок аппроксимации и рекордную L2-устойчивость. Подробнее о свойствах метода см. в [Ширков, 1992].

## Результаты расчетов точечной модели

Результаты, представленные на рис. 1, соответствуют набору параметров  $fg_0 = 16\,000$  нМ,  $k_f = 0.37$  нМ<sup>-1</sup>мин<sup>-1</sup>,  $k_p = 0.06$  нМ<sup>-1</sup>мин<sup>-1</sup>,  $k_{vol} = 600\,000$  мин<sup>-1</sup>,  $k_{lat} = 0.004$  нМ<sup>-1</sup>мин<sup>-1</sup>,  $\beta = 0.66$ ,  $C_{10}^* = 200$  нМ,  $C_{II} = 40$  нМ. Приведены зависимости от времени концентраций фибрина мономера (линия 1), олигомера длины 10 (линия 2) и плотности фибрин-полимерной сети (линия 3). Результаты нормированы на максимальное значение каждой концентрации. При данных значениях констант плотность фибрин-полимерной сети возрастает постепенно, демонстрируя заметный временной лаг от начала реакции около 20 секунд. Такой характер роста соответствует большинству экспериментов *in vitro*.

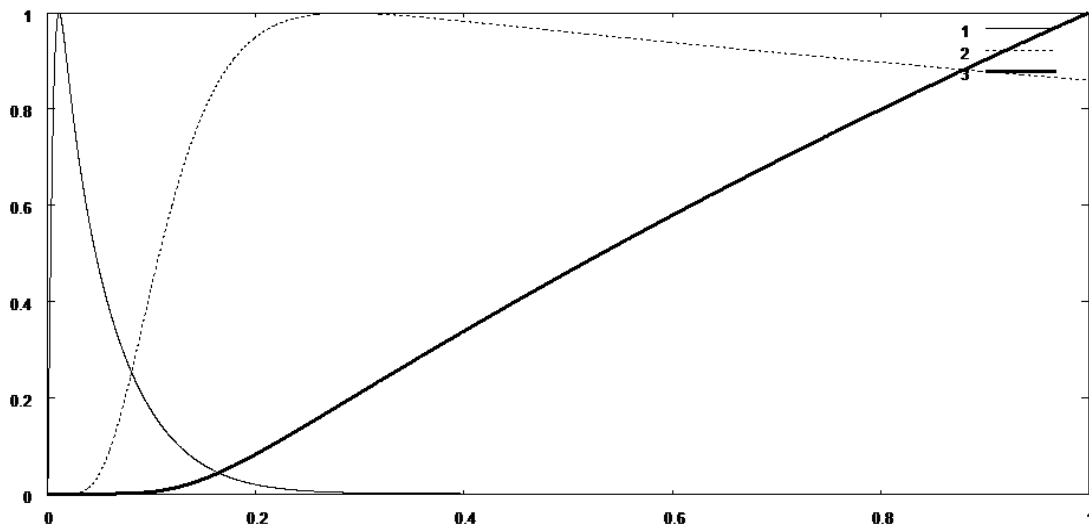


Рис. 1. Динамика концентрации фибрина мономера (тонкая сплошная линия 1), концентрация олигомера максимальной длины (пунктирная линия 2) и плотности фибрин-полимерной сети (жирная сплошная линия 3). На графике виден лаг-период — задержка по времени начала образования полимера фибрина. Значения параметров:  $fg_0 = 16\,000$  нМ,  $k_f = 0.37$  нМ<sup>-1</sup>мин<sup>-1</sup>,  $k_p = 0.06$  нМ<sup>-1</sup>мин<sup>-1</sup>,  $k_{vol} = 6 \cdot 10^5$  мин<sup>-1</sup>,  $k_{lat} = 0.004$  нМ<sup>-1</sup>мин<sup>-1</sup>,  $\beta = 0.66$ ,  $C_{10}^* = 200$  нМ,  $C_{II} = 40$  нМ. На графике единица по оси абсцисс соответствует минуте, а по оси ординат концентрации нормированы на максимальное значение, достигнутое на интервале 1 минута

При изменении параметров системы характер полимеризации меняется. В системе происходит фазовый переход. На рис. 2 приведены зависимости концентрации фибрина мономера (олигомер длины 1)  $C_1$  (линия 1), олигомера максимальной длины (в данном случае 10)  $C_{10}$  (линия 2) и плотности фибрин-полимерной сети  $l$  от времени (линия 3), при значениях констант  $fg_0 = 16\,000$  нМ,  $k_f = 0.36$  нМ<sup>-1</sup>мин<sup>-1</sup>,  $k_p = 0.09$  нМ<sup>-1</sup>мин<sup>-1</sup>,  $k_{vol} = 6 \cdot 10^5$  мин<sup>-1</sup>,  $k_{lat} = 0.004$  нМ<sup>-1</sup>мин<sup>-1</sup>,  $\beta = 0.66$ ,  $C_{10}^* = 120$  нМ,  $C_{II} = 40$  нМ. На рис. 2 можно видеть наличие трех участков резкого роста плотности полимерной сети. Их возникновение можно объяснить следующим образом. Из-за увеличения концентрации олигомера максимальной длины раствор олигомеров становится полуразбавленным. Возникает зародыш новой фазы (геля), происходит быстрая агрегация олигомеров и рост полимерной сети. В результате реакций концентрация  $C_{10}$  быстро уменьшается. Далее концентрация олигомера максимальной длины начинает снова возрастать из-за того, что в системе остался фибрин, который продолжает полимеризоваться. Процесс может повторяться несколько раз. Стоит отметить, что в условиях эксперимента, для того чтобы резкий рост плотности фибрин-полимерной сети мог произойти несколько раз, возникающий в результате такого роста сгусток должен быть удален из рассматриваемой точки сразу после образования, например путем конвекции или оседанием на какую-то поверхность и коллапсом на ней.

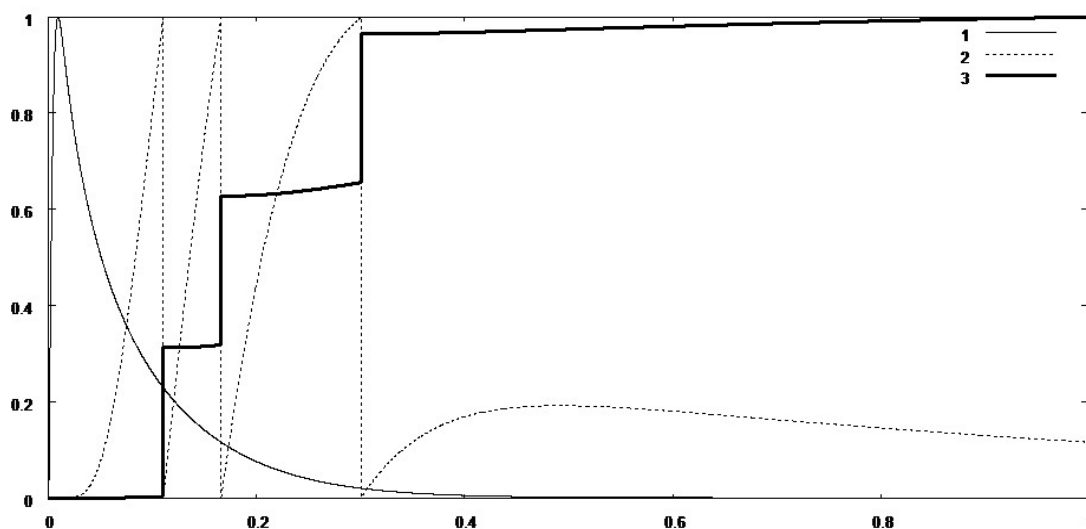


Рис. 2. Динамика концентрации фибрина мономера (тонкая сплошная линия 1), концентрация олигомера максимальной длины (пунктирная линия 2) и плотность фибрин-полимерной сети (жирная сплошная линия 3). Концентрация олигомера длины 10 трижды достигает пороговой для полуразбавленного раствора, вследствие чего происходят скачки плотности фибрин-полимерной сети. Значения констант:  $fg_0 = 16\,000$  нМ,  $k_f = 0.36$  нМ<sup>-1</sup>мин<sup>-1</sup>,  $k_p = 0.09$  нМ<sup>-1</sup>мин<sup>-1</sup>,  $k_{vol} = 6 \cdot 10^5$  мин<sup>-1</sup>,  $k_{lat} = 0.004$  нМ<sup>-1</sup>мин<sup>-1</sup>,  $\beta = 0.66$ ,  $C_{10}^* = 120$  нМ,  $C_{II} = 40$  нМ. На графике единица по оси абсцисс соответствует минуте, а по оси ординат концентрации нормированы на максимальное значение, достигнутое на интервале 1 минута

Таким образом, расчеты показывают, что предложенная в [Lobanov, Nikolaev, Starozhilova, 2011] математическая модель описывает как постепенный диффузионный рост фазы полимерной сети, контролируемый трансляционной диффузией, так и резкий скачкообразный переход в полуразбавленном растворе.

## Постановка задачи о чувствительности к константам реакции

Модель включает в себя большое число параметров, при изменении которых решение может меняться качественно. Для процедуры параметрического исследования следует оценить, к каким именно константам реакций система наиболее чувствительна. Для этого используем следующий подход [Оран, Борис, 1990].

Рассмотрим задачу Коши для нелинейной системы ОДУ, зависящей от параметра  $k$  (или набора параметров):

$$\begin{aligned}\dot{\mathbf{u}} &= \mathbf{f}(\mathbf{u}, k), \\ \mathbf{u}(0) &= \mathbf{u}_0.\end{aligned}\quad (14)$$

Для оценки чувствительности к параметрам задачи оценим вариацию решения системы (14) по параметру  $k$ . Наряду с (14) рассмотрим систему уравнений

$$\frac{\partial}{\partial k} \dot{\mathbf{u}} = \frac{\partial \mathbf{f}(\mathbf{u}, k)}{\partial k} + \frac{\partial \mathbf{f}(\mathbf{u}, k)}{\partial \mathbf{u}} \frac{\partial \mathbf{u}}{\partial k}.\quad (15)$$

Предположим, что решение непрерывно зависит от параметра, тогда, меняя порядок дифференцирования и вводя новые переменные, получим:

$$\begin{aligned}\mathbf{p} &= \frac{\partial \mathbf{u}}{\partial k}, \quad \mathbf{g} = \frac{\partial \mathbf{f}(\mathbf{u}, k)}{\partial k}, \\ \dot{\mathbf{p}} &= \frac{\partial \mathbf{f}(\mathbf{u}, k)}{\partial \mathbf{u}} \mathbf{p} + \mathbf{g}.\end{aligned}\quad (16)$$

Систему уравнений в вариациях (16) можно решить тем же численным методом, что и исходную систему (14). При этом стоит заметить, что  $\frac{\partial \mathbf{f}}{\partial \mathbf{u}}$  — матрица Якоби исходной системы, которая используется при численном решении как самой нелинейной системы, так и системы в вариациях, поэтому вычислять ее можно только один раз.

Решение задачи (16) часто называется функцией чувствительности. Иногда в качестве функции чувствительности используют [Оран, Борис, 1990] логарифмическую производную  $\frac{\partial \ln y}{\partial p} = \frac{1}{y} \frac{\partial y}{\partial p}$ . Далее по тексту в качестве функции чувствительности мы используем именно эту величину. На данном этапе исследовалась лишь к одному параметру при фиксированных значениях остальных.

На рис. 3 приведены функции чувствительности для фибриногена  $fg$  к константе скорости активации фибрина до фибриногена  $k_f$  и плотности фибрин-полимерной сети  $l$  к константе скорости полимеризации  $k_p$  и константе  $k_f$ . Производные связаны с первыми показателями Ляпунова системы. О показателях Ляпунова подробнее можно прочитать в [Баутин, Леонтович, 1990].

Расчеты показывают, что на протяжении лаг-периода чувствительность к параметрам модели слабая, что очевидно из физических соображений. Из вида функции чувствительности следует, что плотность фибрин-полимерной сети должна быть чувствительна к изменению константы  $k_p$ . Производная по  $k_f$  велика, пока нарабатывается фибрин-мономер, или его достаточно много. Однако далее функция чувствительности принимает небольшие значения, что указывает на дальнейшую слабую чувствительность плотности фибрин-полимерной сети к константе активации фибриногена  $k_f$ .

При варьировании констант  $k_p$  и  $k_f$  количество участков резкого роста плотности фибрин-полимера может меняться. Как следует из численных результатов, функция чувствительности к скорости полимеризации велика на этапе быстрого роста полимерной сети. Для проверки этого зафиксируем значение  $k_f$  и изменяем  $k_p$ . При фиксированном значении  $k_p = 0.0575$  и изменении значения  $k_f$  динамика системы качественно меняется. Например, при значении  $k_f = 0.36$  количество участков резкого роста плотности полимерной сети сократилось до одного (рис. 4, а).

Расчет функции чувствительности к константе  $k_f$  показывает, что ее изменение в широких пределах не должно значительно сказываться на решении. Для проверки этого зафиксируем значение  $k_p = 0.06$ , а  $k_f$  начнем изменять. В широком диапазоне значений  $k_f$  решения практически неотличимы от приведенного на рис. 3.



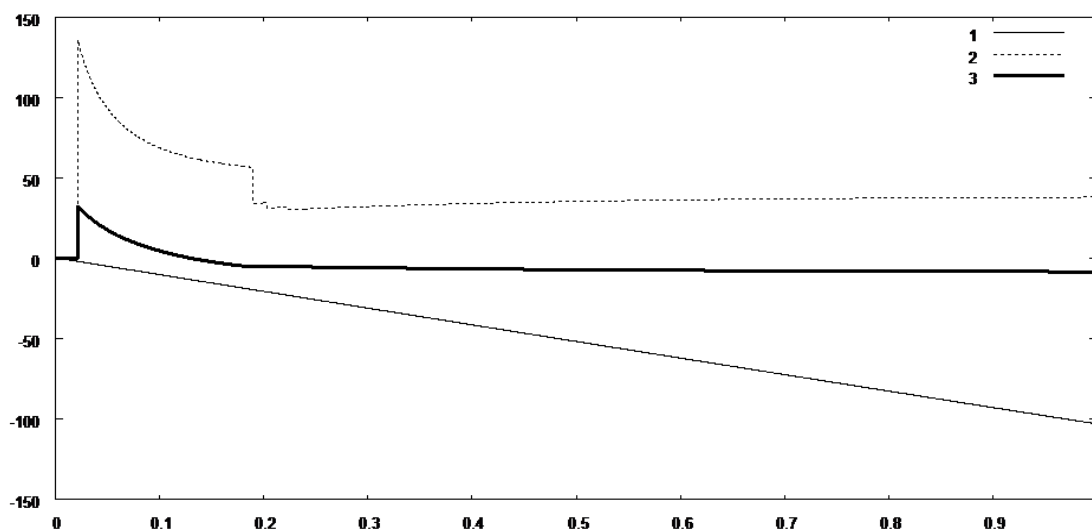


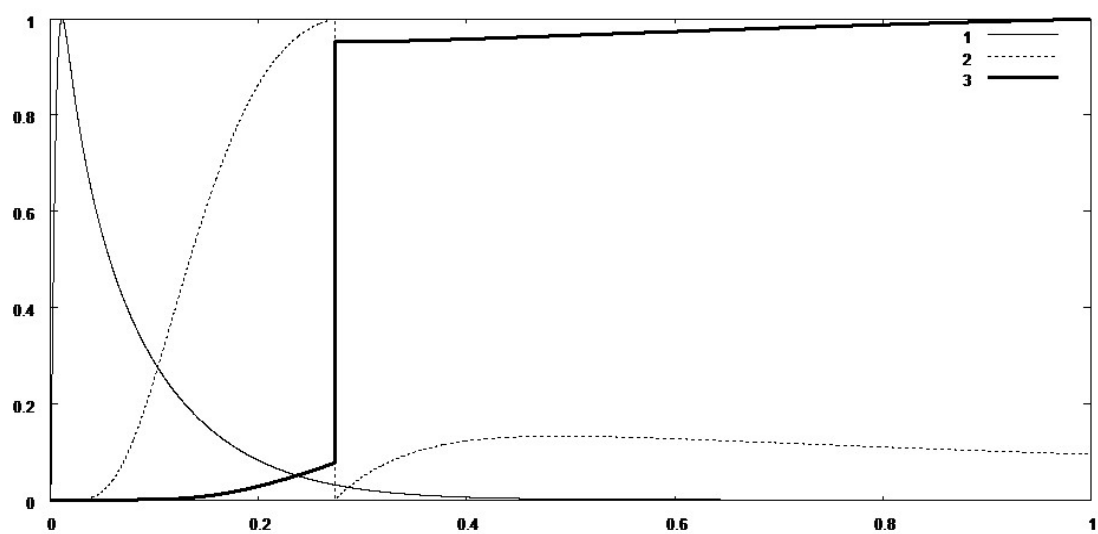
Рис. 3. Функция чувствительности концентрации фибриногена к константе активации фибриногена до фибрина  $k_f$  (сплошная тонкая линия 1), функция чувствительности плотности фибрин-полимерной сети к константе скорости полимеризации  $k_p$  (пунктирная линия 2) и функция чувствительности плотности фибрин-полимерной сети к  $k_f$  (жирная сплошная линия 3),  $f_{g0} = 9000$ ,  $k_p = 0.06$ ,  $k_f = 0.235$ ,  $k_{vol} = 250$ ,  $k_{lat} = 0.004$ ,  $\beta = 0.68$ ,  $C_{10}^* = 30$ ,  $C_{II} = 105$ . На графике единица по оси абсцисс соответствует минуте, а по оси ординат представлено значение исследуемой логарифмической производной соответствующего вещества от выбранного параметра

Графики, приведенные на рис. 1 и 4, имеют много общего. Фибрин нарабатывается сразу после начала реакций. После достижения максимума его концентрация начинает монотонно уменьшаться до полного исчерпания за конечное время. Олигомер максимальной длины появляется с задержкой. После одного или нескольких участков резкого роста плотности фибрин-полимерной сети концентрация олигомеров монотонно уменьшается. Фибрин-полимерная сеть также начинает образовываться с некоторым лагом.

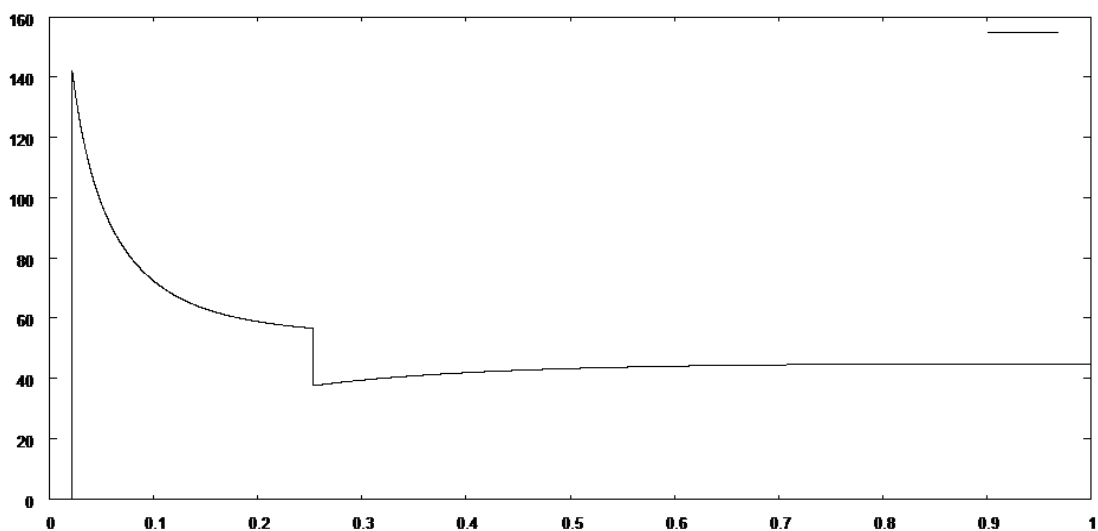
## Выводы, дискуссия

Для точечной системы при некоторых значениях параметров характерен такой же постепенный рост фибрин-полимера, как и в более ранних математических моделях. Это объясняется сравнительно быстрым связыванием олигомеров максимальной длины, но при этом раствор не достигает концентрации полуразбавленного. Математическая модель воспроизводит лаг-период, то есть явление запаздывания образования полимера. При уменьшении скорости связывания олигомеров друг с другом и с фибрин-полимером раствор успевает достичь концентрации полуразбавленного, и механизм образования фибрин-полимера меняется. На приведенных графиках этому соответствует резкое увеличение длины полимерной сети. В этом режиме лаг-период также сохраняется.

По-видимому, при моделировании пространственной динамики свертывания в отсутствие конвективных потоков разумно пренебречь реакциями удлинения олигомеров для олигомеров «большой» длины, так как с ростом длины олигомера понижается его подвижность. В расчете с учетом гидродинамических явлений этого нельзя сделать по двум причинам. Первая: без аккуратного учета олигомеров большой длины невозможно определить порог перехода в полуразбавленный раствор. Вторая причина: олигомер большой длины будет прецессировать по траектории Джеффри [Jeffery, 1922] при наличии сдвигового потока. Такое движение будет оказывать существенное влияние на достижение состояния полуразбавленного раствора.



(а)



(б)

Рис. 4. а) Динамика концентрации фибрина мономера (тонкая сплошная линия 1), концентрации олигомера максимальной длины (пунктирная линия 2) и плотности фибрин-полимерной сети (жирная сплошная линия 3); значения констант:  $fg_0 = 16\,000$ ,  $k_p = 0.06$ ,  $k_f = 0.36$ ,  $k_{vol} = 6 \cdot 10^5$ ,  $k_{lat} = 0.004$ ,  $\beta = 0.66$ ,  $C_{10}^* = 200$ ,  $C_{II} = 40$  нМ. б) Функция чувствительности плотности фибрин-полимерной сети к константе скорости полимеризации  $k_p$ ; значения параметров:  $fg_0 = 9000$ ,  $k_p = 0.0575$ ,  $k_f = 0.235$ ,  $k_{vol} = 250$ ,  $k_{lat} = 0.004$ ,  $\beta = 0.68$ ,  $C_{10}^* = 30$ ,  $C_{II} = 105$  нМ

Реакции, описывающие агрегацию олигомеров в уравнениях (11), (12), являются диффузионно-контролируемыми. При этом для жестких цилиндрических олигомеров длиной более 250 нм и толщиной около 20 нм (удлинение более 10) существенную роль играет процесс не только трансляционной диффузии, но и ротационной. В среде, подобной плазме крови, характерные времена обоих процессов: время поворота олигомера на угол  $\pi$  (100 мкс) и время его диффузионного переноса на расстояние порядка его длины (10 мс) существенно отличаются. Оба процесса достаточно медленные, но именно они определяют элементарные реакции агрегации олигомеров и образования сетки. При концентрациях существенно ниже порога полуразбавленности процесс агрегации лимитируется трансляционной диффузией олигомеров, в то время как вблизи порога полуразбавленности — более быстрой ротационной диффузией.

С этим и связано введение функции переключения  $f$  в (11), (12) для реакции ( $K_{vol}$ ). Тем не менее остается еще одна существенная проблема. Если в результате численного моделирования шаги по времени становятся меньше характерных времен «ротационной» агрегации, то возможны артефакты численного эксперимента. Поэтому наличие нескольких участков быстрого фазового перехода может быть истолковано и как появление полимерных кластеров, и как артефакт численной природы. Физически такой процесс представляется возможным. Детальное экспериментальное исследование микрокинетики появления кластеров олигомеров фибрина авторам не известно.

## Список литературы (References)

- Атауллаханов Ф. И., Лобанова Е. С., Морозова О. Л. и др.* Сложные режимы распространения возбуждения и самоорганизация в модели свертывания крови // Успехи физических наук. — 2007. — Т. 177, № 1. — С. 87–104.  
*Ataullakhanov F. I., Lobanova E. S., Morozova O. L. et al.* Intricate regimes of propagation of an excitation and self-organization in the blood clotting model // Physics-Uspekhi. — 2007. — Vol. 50, no. 1. — P. 79–94. (Original Russian paper: *Ataullakhanov F. I., Lobanova E. S., Morozova O. L. et al.* Slozhnye rezhimy rasprostraneniya vzbuzhdeniya i samoorganizatsiya v modeli svertyvaniya krovi // Uspekhi fizicheskikh nauk. — 2007. — Vol. 177, no. 1. — P. 87–104.)
- Атауллаханов Ф. И., Зарницина В. И., Кондратович А. Ю. и др.* Особый класс автоволн — автоволны с остановкой — определяет пространственную динамику свертывания крови // Успехи физических наук. — 2002. — Т. 172, № 6. — С. 671–690.  
*Ataullakhanov F. I., Zarnitsyna V. I., Kondratovich A. Yu. et al.* A new class of stopping self-sustained waves: a factor determining the spatial dynamics of blood coagulation // Physics-Uspekhi. — 2002. — Vol. 45, no. 6. — P. 619–636. (Original Russian paper: *Ataullakhanov F. I., Zarnitsyna V. I., Kondratovich A. Yu. et al.* Osobyj klass avtovoln — avtovolny s ostanovkoj — opredelyaet prostranstvennyu dinamiku svertyvaniya krovi // Uspekhi fizicheskikh nauk. — 2002. — Vol. 172, no. 6. — P. 671–690.)
- Баутин Н. Н., Леонтович Е. А.* Методы и приемы качественного исследования динамических систем на плоскости. — М.: Наука, 1990.  
*Bautin N. N., Leontovich E. A.* Metody i priemy kachestvennogo issledovaniya dinamicheskikh system na ploskosty [Methods of qualitative investigations of dynamical systems on plane]. — Moscow: Nauka, 1990.
- Ландау Л. Д., Лифшиц Е. М.* Статистическая физика. — Т. 5. Ч. 1. — М.: Наука, 1976.  
*Landau L. D., Lifshits E. M.* Statisticheskaya fizika [Statistical Physics]. — Moscow: Nauka, 1976.
- Лобанов А. И.* Полимеризация фибрина как волна фазового перехода. Математическая модель // Журнал вычислительной математики и математической физики. — 2016. — Т. 56, № 6. — С. 1138–1148.  
*Lobanov A. I.* Fibrin polymerization as a phase transition wave: A mathematical model // Computational Mathematics and Mathematical Physics. — 2016. — Vol. 56, no. 6. — P. 1118–1127. (Original Russian paper: *Lobanov A. I.* Polimerizatsiya fibrina kak volna fazovogo perekhoda. Matematicheskaya model' // Computational Mathematics and Mathematical Physics. — 2016. — Vol. 56, no. 6. — P. 1138–1148.)
- Оран Э., Борис Дж.* Численное моделирование реагирующих потоков. — М.: Мир, 1990.  
*Oran E. S., Boris J. P.* Numerical Simulation of Reactive Flow. — Elsevier Science Publ., 1987. (Russ. Ed.: *Oran E., Boris J.* Chislennoe modelirovanie reagiruschih potokov. — Moscow: Mir, 1990.)
- Рухленко А. С., Злобина К. Е., Гурия Г. Т.* Гидродинамическая активация свертывания крови в стенозированных сосудах. Теоретический анализ // Компьютерные исследования и моделирование. — 2012. — Т. 4, № 1. — С. 155–183.  
*Rukhlenko A. S., Zlobina K. E., Guria G. Th.* Gidrodinamicheskaya aktivatsiya svertyvaniya krovi v stenozirovannyh sosudah. Teoreticheskii analiz [Hydrodynamical activation of blood coagulation in stenosed vessels. Theoretical analysis] // Computer Research and Modeling. — 2012. — Vol. 4, no. 1. — P. 155–183 (in Russian).
- Шибeko А. М.* Моделирование формирования фибринового сгустка и исследование влияния потока крови на этот процесс: Дис. канд. биол. наук: 03.00.02. — 2009. — 116 с.  
*Shibeko A. M.* Modelirovanie formirovaniya fibrinovogo sgustka i issledovanie vliyaniya potoka krovi na etot protsess [Numerical modeling of fibrin clot formation and influence of blood flow]. — PhD Thesis, Moscow, 2009 (in Russian).

- Ширков П. Д.* Оптимально затухающие системы с комплексными коэффициентами для жестких систем ОДУ // Математическое моделирование. — 1992. — Т. 4, № 8. — С. 47–57.  
*Shirkov P. D.* Optimal'no zatushayushchie sistemy s kompleksnymi koehfficientami dlya zhyostkih sistem ODU [Optimal dissipative schemes with complex coefficients for stiff ODE systems] // Mathematical modeling. — 1992. — Vol. 4, no. 8. — P. 47–57 (in Russian).
- Anand M.* A model incorporating some of the mechanical and biochemical factors underlying clot formation and dissolution in flowing blood / M. Anand, K. Rajagopal, K. R. Rajagopal // Journal of Theoretical Medicine. — 2003. — Vol. 5. — P. 183–218.
- Jeffery G. B.* The Motion of Ellipsoidal Particles Immersed in a Viscous Fluid / G. B. Jeffery // Proceedings of the Royal Society of London Series A Containing Papers of a Mathematical and Physical Character. — 1922. — Vol. 102. — P. 161–179.
- Lewis S. D., Shields P. P., Shafer J. A.* Characterization of the kinetic pathway for liberation of fibrinopeptides during assembly of fibrin // Journal of Biological Chemistry. — 1985. — Vol. 260. — P. 10192–10199.
- Lobanov A. I., Nikolaev A. V., Starozhilova T. K.* Mathematical model of fibrin polymerization // Mathematical Modelling of Natural Phenomena. — 2011. — Vol. 6, no. 7.
- Marx G.* Simulating fibrin clotting time // Medical & Biological Engineering & Computing. — 2006. — Vol. 44. — P. 79–85.
- Marx G., Blankenfeld A.* Kinetic and mechanical parameters of pure and cryoprecipitate fibrin // Blood Coagulation and Fibrinolysis. — 1993. — Vol. 4. — P. 73–78.
- Naidu P. P., Anand M.* Importance of VIIIa Inactivation in a Mathematical Model for the Formation, Growth, and Lysis of Clots // Mathematical Modelling of Natural Phenomena. — 2014. — Vol. 9, issue 06. — P. 17–33.
- Pantelev M. A., Balandina A. N., Lipets E. N. et al.* Task-oriented modular decomposition of biological networks: trigger mechanism in blood coagulation // Biophysical journal. — 2010. — Vol. 98, no. 9. — P. 1751–61.
- Pantelev M. A., Ovanesov M. V., Shibeko A. M. et al.* Computer simulation study of blood coagulation control. Mathematical models and methods in biology and medicine // Bedlewo, Poland 2005. — P. 12.
- Shibeko A. M., Pantelev M. A., Ataullakhanov F. I.* Binding of fibrinogen to fibrin as a regulator of fibrin polymerization initiation // Modeling of Blood Diseases. — 2007. — P. 19.
- Weisel J. W., Nagaswami C.* Computer modeling of fibrin polymerization kinetics correlated with electron microscope and turbidity observations: clot structure and assembly are kinetically controlled // Biophysical Journal. — 1992. — Vol. 63. — P. 111–128.
- Zarnitsina V. I., Ataullakhanov F. I., Lobanov A. I., Morozova O. L.* Dynamics of spatially nonuniform patterning in the model of blood coagulation // Chaos (Woodbury, N.Y.). — 2001. — Vol. 11, no. 1. — P. 57–70.