

УДК: 519.8

Математическое моделирование распространения тромбина в процессе свертывания крови

Т. В. Галочкина^{1,2,a}, В. А. Вольперт^{1,b}

¹Институт Камиля Жордана, Университет Лион 1,
Франция, 69622, г. Вийёрбан, бульвар 11 Ноября 1918, д. 43

²Кафедра биофизики биологического факультета МГУ им. М. В. Ломоносова,
Россия, 119992, Москва, Ленинские горы, д. 1

E-mail: ^a tat.galochkina@gmail.com, ^b volpert@math.univ-lyon1.fr

*Получено 19.01.2017, после доработки — 23.04.2017.
Принято к публикации 31.05.2017.*

В случае повреждения сосуда или контакта плазмы крови с чужеродной поверхностью запускается цепь химических реакций (каскад свертывания), ведущая к формированию кровяного сгустка (тромба), основу которого составляют волокна фибрина. Ключевым компонентом каскада свертывания крови является фермент тромбин, катализирующий образование фибрина из фибриногена. Распределение концентрации тромбина определяет пространственно-временную динамику формирования кровяного сгустка. Контактный путь активации системы свертывания запускает реакцию образования тромбина в ответ на контакт с отрицательно заряженной поверхностью. Если концентрация тромбина, произведенного на этом этапе, достаточно велика, дальнейшее образование тромбина идет за счет положительных обратных связей каскада свертывания. В результате тромбин распространяется в плазме, что приводит к расщеплению фибриногена и формированию тромба. Профиль концентрации и скорость распространения тромбина в плазме постоянны и не зависят от того, как было активировано свертывание.

Подобное поведение системы свертывания хорошо описывается решениями типа бегущей волны в системе уравнений «реакция – диффузия» на концентрации факторов крови, принимающих участие в каскаде свертывания. В настоящей работе проводится подробный анализ математической модели, описывающей основные реакции каскада свертывания. Формулируются необходимые и достаточные условия существования решений системы типа бегущей волны. Для рассмотренной модели существование таких решений является эквивалентным существованию волновых решений упрощенной модели, полученной с помощью квазистационарного приближения и состоящей из одного уравнения, описывающего динамику концентрации тромбина.

Упрощенная модель также позволяет нам получить аналитические оценки скорости распространения волны тромбина в рассматриваемых моделях. Скорость бегущей волны для одного уравнения была оценена с использованием метода узкой зоны реакции и с помощью кусочно-линейного приближения. Полученные формулы дают хорошее приближение скорости распространения волны тромбина как в упрощенной, так и в исходной модели.

Ключевые слова: бегущие волны, свертывание крови

UDC: 519.8

Mathematical modeling of thrombin propagation during blood coagulation

T. V. Galochkina^{1,2,a}, V. A. Volpert^{1,b}

¹Institut Camille Jordan, University Lyon 1,
43 bd 11 Novembre 1918, Villeurbanne, 69622, France

²Department of Biophysics, Faculty of Biology, M.V. Lomonosov Moscow State University,
Leninskie gory 1, Moscow, 119992, Russia

E-mail: ^a tat.galochkina@gmail.com, ^b volpert@math.univ-lyon1.fr

*Received 19.01.2017, after completion — 23.04.2017.
Accepted for publication 31.05.2017.*

In case of vessel wall damage or contact of blood plasma with a foreign surface, the chain of chemical reactions called coagulation cascade is launched that leading to the formation of a fibrin clot. A key enzyme of the coagulation cascade is thrombin, which catalyzes formation of fibrin from fibrinogen. The distribution of thrombin concentration in blood plasma determines spatio-temporal dynamics of clot formation. Contact pathway of blood coagulation triggers the production of thrombin in response to the contact with a negatively charged surface. If the concentration of thrombin generated at this stage is large enough, further production of thrombin takes place due to positive feedback loops of the coagulation cascade. As a result, thrombin propagates in plasma cleaving fibrinogen that results in the clot formation. The concentration profile and the speed of propagation of thrombin are constant and do not depend on the type of the initial activator.

Such behavior of the coagulation system is well described by the traveling wave solutions in a system of “reaction–diffusion” equations on the concentration of blood factors involved in the coagulation cascade. In this study, we carried out detailed analysis of the mathematical model describing the main reaction of the intrinsic pathway of coagulation cascade. We formulate necessary and sufficient conditions of the existence of the traveling wave solutions. For the considered model the existence of such solutions is equivalent to the existence of the wave solutions in the simplified one-equation model describing the dynamics of thrombin concentration derived under the quasi-stationary approximation.

Simplified model also allows us to obtain analytical estimate of the thrombin propagation rate in the considered model. The speed of the traveling wave for one equation is estimated using the narrow reaction zone method and piecewise linear approximation. The resulting formulas give a good approximation of the velocity of propagation of thrombin in the simplified, as well as in the original model.

Keywords: traveling waves, blood coagulation

Citation: *Computer Research and Modeling*, 2017, vol. 9, no. 3, pp. 469–486 (Russian).

Введение

Система свертывания крови является одной из важнейших защитных систем организма. В случае повреждения стенки сосуда на поврежденном участке образуется кровяной сгусток (тромб), препятствующий дальнейшей кровопотере. Основа кровяного сгустка, фибрин, образуется на финальном этапе цепочки последовательных химических реакций, называемой каскадом свертываемости крови [Butenas, Mann, 2001; Orfeo et al., 2005]. Водорастворимый мономерный фибрин полимеризуется и образует длинные волокна, формирующие каркас тромба. Реакция образования фибрина из фибриногена происходит под действием важнейшего фермента каскада свертывания крови — тромбина. Таким образом, распределение концентрации тромбина в плазме крови определяет динамику формирования кровяного сгустка [Hemker, 1993; Hemker, Béguin, 1995; Butenas, Mann, 2001].

Образование тромбина может начаться либо в ответ на попадание тканевого фактора в плазму крови при обнажении субэндотелиального слоя (внешний путь активации свертывания крови), либо через активацию фактора XII в ответ на контакт с чужеродной отрицательно заряженной поверхностью (контактный путь активации свертывания крови) [Orfeo et al., 2005; Orfeo et al., 2008; Gailani, Broze, 1991]. Оба пути ведут к активации фактора X, который, в свою очередь, катализирует образование тромбина из протромбина. Если начальная концентрация тромбина достаточно велика, дальнейшее его образование происходит за счет положительных обратных связей каскада свертывания (внутренний путь, рис. 1) [Orfeo et al., 2008; Orfeo et al., 2005; Panteleev et al., 2006]. Тромбин катализирует активацию факторов XI [Gailani, Broze, 1991], V и VIII [Monkovic, Tracy, 1990], и их активированные формы (Va, VIIIa) увеличивают каталитическую активность факторов Xa и IXa, образуя активные комплексы протромбиназы и внутренней теназы соответственно [Butenas et al., 2004; Orfeo et al., 2005; Baugh, Krishnaswamy, 1996; Scandura, Walsh, 1996].

Для анализа режимов функционирования системы свертывания активно используется математическое моделирование. По сравнению с реальным экспериментом теоретические модели позволяют рассматривать более широкий спектр различных параметров и соответствующие им режимы свертывания [Rukhlenko et al., 2015; Stortelder, Hemker, 1997; Leiderman, Fogelson, 2011; Krasotkina et al., 2000; Ataullakhanov et al., 1998; Bouchnita et al., 2016; Zarnitsina et al., 2001].

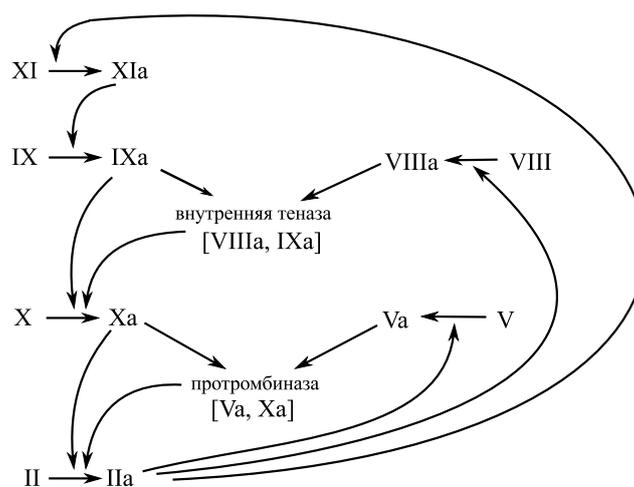


Рис. 1. Основные реакции внутреннего пути каскада свертывания. Тромбин (IIa) активирует факторы V, VIII, XI; факторы XIa и IXa активируют факторы IX и X соответственно; факторы VIIIa и Va образуют активные комплексы с факторами IXa и Xa соответственно, которые, в свою очередь, увеличивают скорость образования тромбина

На сегодняшний день существует большое количество работ, посвященных как моделированию кинетик реакций каскада свертываемости, так и анализу пространственно-временной динамики роста тромба в неподвижной плазме и с учетом гидродинамики кровотока. С появлением новых экспериментальных данных становится возможной разработка все более подробных моделей, охватывающих большинство биохимических реакций, протекающих в плазме и учитывающих роль форменных элементов в этих реакциях [Krasotkina et al., 2000; Dashkevich et al., 2012; Panteleev et al., 2006; Ovasenov et al., 2005]. В то же время упрощенные качественные модели основных реакций каскада свертываемости позволяют проводить строгий математический анализ моделей и делать выводы о глобальных свойствах системы [Zarnitsina et al., 1996a; Zarnitsina et al., 2001; Ataullakhanov et al., 2002]. В процессе образования тромба концентрация тромбина в плазме крови распространяется с постоянной скоростью [Guria, Guria, 2015; Butenas et al., 2004; Ataullakhanov et al., 1998; Tokarev et al., 2006; Dashkevich et al., 2012]. Такое поведение хорошо описывается решениями типа бегущей волны в системе реакционно-диффузионных уравнений [Krasotkina et al., 2000; Tokarev et al., 2006; Dashkevich et al., 2012; Pogorelova, Lobanov, 2014; Zarnitsina et al., 2001; Zarnitsina et al., 1996b]. В нашей работе мы рассматриваем математическую модель основных реакций внутреннего пути каскада свертывания и приводим анализ существования и устойчивости решений типа бегущей волны в этой системе.

При анализе модели особое внимание уделяется анализу скорости распространения бегущей волны. Ранее эта величина была определена в вычислительном эксперименте [Tokarev et al., 2006; Zarnitsina et al., 1996b; Tokarev et al., 2006] либо с использованием комбинации аналитических и численных методов [Pogorelova, Lobanov, 2014]. В настоящей работе мы предлагаем альтернативный подход и получаем аналитические оценки скорости распространения тромбина в нашей модели.

Математическая модель

Рассмотрим упрощенную модель каскада свертываемости крови (рис. 1):

$$\begin{aligned}
 \frac{\partial T}{\partial t} &= D\Delta T + \left(k_2 U_{10} + \bar{k}_2 \frac{k_{510}}{h_{510}} U_{10} U_5\right) \left(1 - \frac{T}{T_0}\right) - h_2 T, \\
 \frac{\partial U_5}{\partial t} &= D\Delta U_5 + k_5 T - h_5 U_5, \\
 \frac{\partial U_8}{\partial t} &= D\Delta U_8 + k_8 T - h_8 U_8, \\
 \frac{\partial U_9}{\partial t} &= D\Delta U_9 + k_9 U_{11} - h_9 U_9, \\
 \frac{\partial U_{10}}{\partial t} &= D\Delta U_{10} + k_{10} U_9 + \bar{k}_{10} \frac{k_{89}}{h_{89}} U_9 U_8 - h_{10} U_{10}, \\
 \frac{\partial U_{11}}{\partial t} &= D\Delta U_{11} + k_{11} T - h_{11} U_{11}.
 \end{aligned} \tag{1}$$

T , U_i обозначают концентрации тромбина и i -го активированного фактора соответственно, T_0 обозначает начальную концентрацию протромбина в плазме. Первый член каждого уравнения описывает диффузию соответствующего фермента в плазме крови, остальные члены описывают реакции активации и ингибирования. Полагается, что концентрации неактивированных факторов находятся в избытке, и реакции активации описываются реакциями квазипервого порядка с константами k_i, \bar{k}_i . Также мы предполагаем, что концентрации плазменных ингибиторов достаточно велики и скорости ингибирования постоянны и равны h_i . Концентрации комплексов внутренней теназы и протромбиназы приняты равными их квазиравновесным концентрациям:

$\frac{k_{89}}{h_{89}}U_9U_8$ и $\frac{k_{510}}{h_{510}}U_{10}U_5$ соответственно. Данная модель получена из ранее опубликованной модели [Zarnitsina et al., 1996a], показавшей хорошее соответствие с экспериментальными данными.

В нашей модели мы рассматриваем одномерный случай: контактная активация каскада свертывания происходит на левой границе домена, запуская образование тромбина и распространение волны слева направо. В качестве начальных условий мы принимаем концентрации активированных факторов положительными вблизи контактной поверхности и равными нулю на остальной оси. Образование фактора XI в результате активации фактора XII учитывается постоянным потоком фактора XI на левой границе домена, на правой границе мы полагаем поток всех факторов равным нулю. Решения типа бегущей волны для такой системы имеют вид, приведенный на рис. 2.

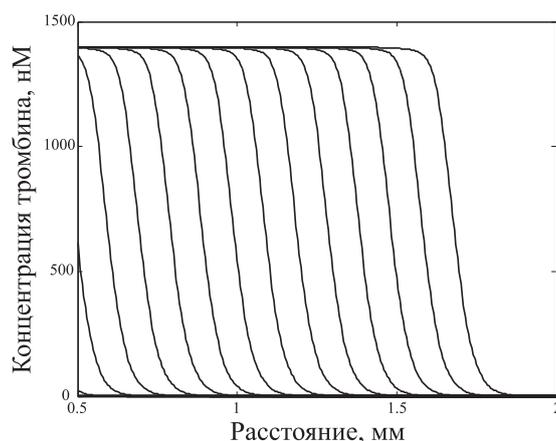


Рис. 2. Распространение волны тромбина в модели (1). Профили концентрации изображены с интервалом в 2 мин, скорость распространения волны равна ~ 0.05 мм/мин. Параметры расчетов приведены в таблице 1

Таблица 1. Параметры расчетов в модели (1)

Параметр	Значение	Ед. изм.	Источник
k_{11}	0.000011	мин ⁻¹	[Gailani, Broze, 1991]
h_{11}	0.5	мин ⁻¹	[Scott et al., 1982]
k_{10}	0.00033	мин ⁻¹	[Van Diejjen et al., 1981]
\bar{k}_{10}	500	мин ⁻¹	[Van Diejjen et al., 1981]
h_{10}	1	мин ⁻¹	[Jesty, 1986]
k_9	20	мин ⁻¹	[Ataullakhanov et al., 1994]
h_9	0.2	мин ⁻¹	[Rosenberg, Mckenna, 1975]
k_{89}	100	нМ ⁻¹ мин ⁻¹	[Zarnitsina et al., 1996a]
h_{89}	100	мин ⁻¹	[Zarnitsina et al., 1996a]
k_8	0.00001	мин ⁻¹	[Zarnitsina et al., 1996a]
h_8	0.31	мин ⁻¹	[Neuenschwander, Jesty, 1992]
k_5	0.17	мин ⁻¹	[Zarnitsina et al., 1996a]
h_5	0.31	мин ⁻¹	[Zarnitsina et al., 1996a]
k_{510}	100	нМ ⁻¹ мин ⁻¹	[Zarnitsina et al., 1996a]
h_{510}	100	мин ⁻¹	[Zarnitsina et al., 1996a]
k_2	2.45	мин ⁻¹	[Rosing et al., 1980]
\bar{k}_2	2000	мин ⁻¹	[Rosing et al., 1980]
h_2	1.45	мин ⁻¹	[Hockin et al., 2002]
D	0.0037	мм ² мин ⁻¹	[Zarnitsina et al., 1996a]
T_0	1400	нМ	[Butenas, Mann, 2001]

Существование и устойчивость решений типа бегущей волны

Введем обозначение: $u = (T, U_5, U_8, U_9, U_{10}, U_{11})$. Тогда система (1) может быть переписана в векторной форме:

$$\frac{\partial u}{\partial t} = D\Delta u + F(u), \quad (2)$$

где $F = (F_1, \dots, F_6)$ — вектор реакций правой части (1). Решением типа бегущей волны для такой системы является решение вида

$$u(x, t) = w(x - ct), \quad w(-\infty) = u^-, \quad w(+\infty) = 0,$$

где c — скорость распространения волны. Такое решение удовлетворяет системе

$$Dw'' + cw + F(w) = 0.$$

Заметим, что для системы (1) выполнено

$$\frac{\partial F_i}{\partial u_j} \geq 0 \quad \forall i \neq j.$$

Системы, удовлетворяющие этому свойству, называются монотонными и обладают рядом свойств, выполненных в случае скалярного уравнения, в том числе принципу максимума. Это позволяет доказывать существование и устойчивость решений вида бегущей волны для монотонных систем, а также выводить оценки скорости распространения волны [Volpert, 2014]. Для того чтобы применить эти результаты к рассматриваемой системе, описывающей распространение тромбина в плазме крови, проанализируем существование и устойчивость стационарных точек системы (1).

Стационарные точки кинетической системы

Рассмотрим точечную систему, соответствующую системе (1):

$$\frac{du}{dt} = F(u). \quad (3)$$

Ее стационарные точки задаются следующими отношениями:

$$U_5 = \frac{k_5}{h_5}T, \quad U_8 = \frac{k_8}{h_8}T, \quad U_{11} = \frac{k_{11}}{h_{11}}T, \quad U_9 = \frac{k_9 k_{11}}{h_9 h_{11}}T, \quad (4)$$

$$U_{10} = \frac{k_9 k_{11}}{h_{10} h_9 h_{11}} \left(k_{10}T + \frac{k_{89}}{h_{89}}T^2 \right), \quad (5)$$

где T — корень полинома $P(T) = aT^4 + bT^3 + cT^2 + dT$,

$$\begin{aligned} a &= \frac{\overline{k_{10}k_{89}k_8k_2k_5k_{510}k_9k_{11}}}{h_{89}h_8h_5h_{10}h_{510}h_9h_{11}}, & d &= -\frac{k_2k_{10}k_9k_{11}}{h_9h_{11}h_{10}} + h_2T_0, \\ b &= -\frac{\overline{k_{10}k_{89}k_8k_2k_5k_{510}k_9k_{11}}}{h_{89}h_8h_5h_{10}h_{510}h_9h_{11}}T_0 + \frac{k_{10}\overline{k_2k_5k_{510}k_9k_{11}}}{h_5h_{10}h_{510}h_9h_{11}} + \frac{\overline{k_2k_{10}k_{89}k_8k_9k_{11}}}{h_{89}h_8h_9h_{11}}, \\ c &= -\frac{k_{10}\overline{k_2k_5k_{510}k_9k_{11}}}{h_5h_{10}h_{510}h_9h_{11}}T_0 + \frac{k_2k_{10}k_9k_{11}}{h_9h_{11}} - \frac{k_2k_{89}k_8k_9k_{11}}{h_{89}h_8h_9h_{11}h_{10}}T_0. \end{aligned}$$

Таким образом, неподвижные точки системы (3) могут быть найдены через неподвижные точки T^* уравнения

$$\frac{dT}{dt} = -P(T) \tag{6}$$

и отношения (4), (5).

Определим количество положительных корней полинома $P(T)$. Положим $P(T) = TQ(T)$, где $Q(T) = aT^3 + bT^2 + cT + d$. Количество положительных корней $P(T)$ совпадает с количеством положительных корней $Q(T)$. Рассмотрим $Q'(T) = 3aT^2 + 2bT + c$. Если $Q'(T)$ отлична от нуля для любых T , то $Q(T)$ возрастает и имеет один положительный корень тогда и только тогда, когда $Q(0) < 0$. В противном случае обозначим T_1, T_2 отличные от нуля решения уравнения $Q'(T) = 0$: $T_{1,2} = (-b \pm \sqrt{b^2 - 3ac})/(3a)$. Полином $Q(T)$ имеет один положительный корень в одном из случаев:

- $T_1 \leq 0, Q(0) < 0$,
- $0 \leq T_1 < T_2, Q(0) < 0$ и $Q(T_1) > 0, Q(T_2) > 0$ или $Q(T_1) < 0$,
- $Q(0) > 0, Q(T_1) > 0, Q(T_2) = 0$,

и имеет имеет два положительных корня, если $0 < T_2, Q(0) > 0, Q(T_2) < 0$ или $Q(0) < 0, Q(T_2) = 0$. Устойчивость особых точек системы (3) может быть определена из устойчивости соответствующих стационарных точек уравнения (6). Выполняется следующая теорема.

Теорема 1. *Существует взаимно однозначное соответствие между стационарными решениями системы (1) $u^* = (T^*, U_5^*, U_8^*, U_9^*, U_{10}^*, U_{11}^*)$ и стационарными точками T^* уравнения (6), определяемое отношениями (4), (5). Главное собственное значение матрицы $F'(u^*)$ положительно (отрицательно) тогда и только тогда, когда $P'(T^*) < 0$ ($P'(T^*) > 0$).*

Доказательство.

Вместе с системой (3) рассмотрим систему

$$\frac{du}{dt} = F_\tau(u), \tag{7}$$

зависящую от параметра $\tau \in [0, 1]$. Система (7) совпадает с системой (3) для всех уравнений, кроме первого, которое в (7) имеет следующую форму:

$$\frac{dT}{dt} = (\tau U_{10} + (1 - \tau)\varphi_{10}(T)) \left(k_2 + \overline{k_2} \frac{k_{510}}{h_{510}} (\tau U_5 + (1 - \tau)\varphi_5(T)) \right) \left(1 - \frac{T}{T_0} \right) - h_2 T,$$

где функции $\varphi_i(T)$ заданы следующими выражениями:

$$\begin{aligned} \varphi_{11}(T) &= \frac{k_{11}}{h_{11}} T, \quad \varphi_9(T) = \frac{k_9 k_{11}}{h_9 h_{11}} T, \quad \varphi_5(T) = \frac{k_5}{h_5} T, \quad \varphi_8(T) = \frac{k_8}{h_8} T, \\ \varphi_{10}(T) &= \frac{k_9 k_{11}}{h_{10} h_9 h_{11}} \left(k_{10} T + \overline{k_{10}} \frac{k_{89}}{h_{89}} T^2 \right). \end{aligned}$$

$U_i, i = 5, 8, 9, 10, 11$, могут быть выражены как функции T из соответствующих уравнений (3), и, с другой стороны, из (7) следует: $U_i = \varphi_i(T)$. Таким образом, решения системы $F_\tau(T) = 0$ находятся во взаимно однозначном соответствии с решениями системы $F(T) = 0$, и системы (3) и (7) имеют одни и те же стационарные решения. Для $\tau = 1$ обе системы совпадают. Для $\tau = 0$ первое уравнение (7) зависит только от переменной T .

Прямой проверкой можно показать, что $\det F'_\tau(u^*) = 0$ тогда и только тогда, когда $\det F'(u^*) = 0$ для $\tau \in [0, 1]$. Предположим, что $\det F'(u^*) \neq 0$. Тогда главное собственное значение

матрицы F'_T , которое является действительным и простым, не меняет знак при изменении τ от 0 к 1. Таким образом, знак главного собственного значения матрицы $F'(u^*)$ совпадает со знаком главного собственного значения матрицы $F'_0(u^*)$. Последняя имеет вид

$$F'_0(u^*) = \begin{matrix} & T & U_5 & U_8 & U_{11} & U_9 & U_{10} \\ \begin{matrix} T \\ U_5 \\ U_8 \\ U_{11} \\ U_9 \\ U_{10} \end{matrix} & \begin{pmatrix} -P'(T^*) & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ k_5 & -h_5 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ k_8 & 0 & -h_8 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ k_{11} & 0 & 0 & -h_{11} & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & k_9 & -h_9 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & \frac{k_{89}}{h_{89}}U_9^* & 0 & k_{10} + \frac{k_{89}}{h_{89}}U_8^* & -h_{10} \end{pmatrix} \end{matrix}.$$

Главное собственное значение этой матрицы положительно, если $P'(T^*) < 0$, и отрицательно в противном случае. Теорема доказана. ■

Сформулируем два основных результата о существовании и устойчивости стационарных точек кинетической системы (3). Система (3) всегда имеет нулевое стационарное состояние $u^* = 0$. Она имеет одно (два) положительное стационарное состояние тогда и только тогда, когда полином $P(T)$ имеет один (два) положительный корень. Положительная особая точка u^* устойчива тогда и только тогда, когда $P'(T^*) > 0$.

Существование и устойчивость волновых решений

Сформулируем теорему о существовании решений типа бегущей волны для системы (1).

Теорема 2. *Предположим, что $P(T^*) = 0$ для некоторого $T^* > 0$ и $P'(0) \neq 0$, $P'(T^*) \neq 0$. Пусть $u^* = (T^*, U_5^*, U_8^*, U_9^*, U_{10}^*, U_{11}^*)$ — соответствующая стационарная точка (3), заданная отношениями (4), (5).*

- *Одноустойчивый случай. Если не существует иных положительных корней полинома $P(T)$, то система (1) обладает монотонно убывающими решениями типа бегущей волны $u(x, t) = w(x - ct)$ с пределами на бесконечности $w(+\infty) = 0$, $w(-\infty) = u^*$ для всех значений скорости c больше или равной минимальной скорости c_0 .*
- *Двуустойчивый случай. Если существует положительный корень полинома $P(T)$ в интервале $0 < T < T^*$, то система (1) обладает монотонно убывающими решениями типа бегущей волны $u(x, t) = w(x - ct)$ с пределами на бесконечности $w(+\infty) = 0$, $w(-\infty) = u^*$ для единственного значения скорости c .*

Доказательство теоремы 2 следует из общих результатов о существовании решений типа бегущей волны в монотонных системах уравнений [Volpert, 2014; Volpert et al., 1994]. Заметим, что условия устойчивости стационарных точек следуют из предположений теоремы 2 и из теоремы 1. $P'(T^*) > 0$ в обоих случаях, так как T^* является максимальным корнем полинома, возрастающего на бесконечности. $P'(0)$ отрицательна, если не существует других корней между 0 и T^* , и положительна в противном случае.

Монотонные решения типа бегущей волны для монотонных систем являются асимптотически устойчивыми [Volpert, 2014; Volpert et al., 1994], откуда следует глобальная устойчивость таких решений в двуустойчивом случае. В одноустойчивом случае решения типа бегущей волны глобально устойчивы для минимальной скорости c_0 и устойчивы относительно малых возмущений во взвешенной норме для $c > c_0$ [Volpert et al., 1994].

Заметим также, что с точки зрения моделирования двустойчивый случай лучше описывает поведение рассматриваемой системы. В самом деле, система (1) описывает распространение тромбина в плазме крови с последующим образованием кровяного сгустка. В такой системе сходимость к решению бегущей волны имеет место только в том случае, если начальные концентрации факторов в крови превышает некоторый критический уровень, в противном случае рост тромба не происходит из-за действия плазменных ингибиторов. Такая зависимость от начальных условий, как и устойчивость нулевого решения системы, соответствует двустойчивому случаю. В одноустойчивом случае, напротив, любое малое возмущение приводило бы к решению, сходящемуся к бегущей волне. С точки зрения функционирования системы свертывания крови одноустойчивый случай соответствует спонтанному образованию сгустков во всем организме.

Наконец, отметим, что в теореме 2 мы рассматриваем только случаи одного и двух положительных корней полинома. Если $P(T)$ имеет три положительных корня, система (1) будет одноустойчивой с устойчивой промежуточной стационарной точкой. Этот случай интересен с точки зрения существования и устойчивости решений типа бегущей волны, однако он хуже подходит для моделирования свертывания крови, и мы не будем рассматривать его в данной работе.

Скорость распространения волны

Скорость распространения бегущей волны в системе (1) соответствует скорости роста кровяного сгустка и является одним из важнейших параметров системы. В данном разделе мы приводим аналитические оценки скорости распространения тромбина в системе (1) через редукцию системы к одному уравнению.

Редукция системы

Для упрощения изложения рассмотрим метод редукции на примере двух уравнений:

$$u'' + cu' + f(u, v) = 0, \quad (8)$$

$$v'' + cv' + \frac{1}{\varepsilon}(au - bv) = 0, \quad (9)$$

где ε — малый параметр, $\frac{\partial f}{\partial v} > 0$ и система (8)–(9) двустойчива. Умножив второе уравнение на ε и перейдя к пределу при $\varepsilon \rightarrow 0$, получим $v = \frac{a}{b}u$ и перепишем первое уравнение в виде

$$u'' + cu' + f\left(u, \frac{a}{b}u\right) = 0. \quad (10)$$

Заметим, что значения скорости $c = c_\varepsilon$ в системе (8)–(9) и $c = c_0$ в уравнении (10) неизвестны и, вообще говоря, отличны. Ниже мы покажем, что $c_\varepsilon \rightarrow c_0$ для $\varepsilon \rightarrow 0$.

Теорема 3. *Скорость распространения решения типа бегущей волны в системе (8)–(9) стремится к скорости распространения решения типа бегущей волны в уравнении (10) при $\varepsilon \rightarrow 0$.*

Доказательство.

Для двустойчивого случая системы (8)–(9) мы имеем следующие минимаксные оценки [Volpert et al., 1994]:

$$\min\left(\inf_x S_1(\rho), \inf_x S_2(\rho)\right) \leq c \leq \max\left(\sup_x S_1(\rho), \sup_x S_2(\rho)\right), \quad (11)$$

где

$$S_1(\rho) = \frac{\rho_1'' + f(\rho_1, \rho_2)}{-\rho_1'}, \quad S_2(\rho) = \frac{\rho_2'' + (a\rho_1 - b\rho_2)/\varepsilon}{-\rho_2'}$$

$\rho = (\rho_1, \rho_2)$ — некоторая пробная функция, непрерывная со своими вторыми производными, монотонно убывающая (покомпонентно) и имеющая пределы на бесконечности $\rho(+\infty) = 0$, $\rho(-\infty) = u^*$.

Рассмотрим следующие пробные функции:

$$\rho_1 = u_0, \quad \rho_2 = \frac{a}{b}u_0 - \varepsilon f\left(u_0, \frac{a}{b}u_0\right) \frac{a}{b^2}, \quad (12)$$

где u_0 — решение (10). Отбросив члены второго порядка по ε , получаем

$$S_1(\rho) = c_0 + \varepsilon\varphi(x), \quad \varphi(x) = \frac{a}{b^2 u_0'} f_v\left(u_0, \frac{a}{b}u_0\right) f\left(u_0, \frac{a}{b}u_0\right), \quad (13)$$

где c_0 — значение скорости в (10). Далее,

$$S_2(\rho) = c_0 + \varepsilon\psi(x), \quad \psi(x) = \frac{c_0}{b u_0'} \left(f\left(u_0, \frac{a}{b}u_0\right)\right)' + \frac{1}{b u_0'} \left(f\left(u_0, \frac{a}{b}u_0\right)\right)''. \quad (14)$$

Таким образом, из (13), (14) мы получаем следующую оценку:

$$c_0 + \varepsilon \max \left\{ \min_x \varphi, \min_x \psi \right\} \leq c \leq c_0 + \varepsilon \min \left\{ \max_x \varphi, \max_x \psi \right\}, \quad (15)$$

где c_0 — скорость распространения бегущей волны для (10), функции $\varphi(x)$, $\psi(x)$ ограничены. Доказательство теоремы 3 следует из этой оценки.

Упрощенная модель

Вывод упрощенной модели

Если скорости реакций для переменных U_9 , U_{10} , U_5 и U_8 в системе (1) достаточно велики, то эти уравнения могут быть заменены соответствующими алгебраическими выражениями:

$$U_5 = \frac{k_5}{h_5}T, \quad U_8 = \frac{k_8}{h_8}T, \quad U_9 = \frac{k_9}{h_9}U_{11}, \quad U_{10} = U_{11} \frac{k_9}{h_9 h_{10}} \left(k_{10} + \frac{\overline{k_{10}k_{89}}}{h_{89}} \frac{k_8}{h_8} T \right).$$

Тогда вместо системы (1) мы получаем следующую систему уравнений:

$$\begin{aligned} \frac{\partial T}{\partial t} &= D\Delta T + U_{11} \frac{k_9}{h_9 h_{10}} \left(k_{10} + \frac{\overline{k_{10}k_{89}}}{h_{89}} \frac{k_8}{h_8} T \right) \left(k_2 + \frac{\overline{k_2 k_{510}}}{h_{510}} \frac{k_5}{h_5} T \right) \left(1 - \frac{T}{T_0} \right) - h_2 T, \\ \frac{\partial U_{11}}{\partial t} &= D\Delta U_{11} + k_{11} T - h_{11} U_{11}. \end{aligned} \quad (16)$$

Тем же способом мы можем редуцировать эту систему к одному уравнению:

$$\frac{\partial T}{\partial t} = D\Delta T + \frac{k_9 k_{11}}{h_9 h_{10} h_{11}} T \left(k_{10} + \frac{\overline{k_{10}k_{89}}}{h_{89}} \frac{k_8}{h_8} T \right) \left(k_2 + \frac{\overline{k_2 k_{510}}}{h_{510}} \frac{k_5}{h_5} T \right) \left(1 - \frac{T}{T_0} \right) - h_2 T. \quad (17)$$

Редукция системы к системе (16) была ранее использована при исследовании модели свертываемости крови [Zarnitsina et al., 2001]. Решения типа бегущей волны имеют схожую скорость во всех трех моделях (рис. 3). Модель (16) дает более точное приближение модели (1), чем одно уравнение (17). Однако зависимость значения скорости волны от параметров для всех трех моделей похожа, и, учитывая сложность исходной модели (1), мы будем рассматривать модель (17) как допустимое приближение. Для модели, состоящей из одного уравнения, мы можем получить аналитические оценки скорости распространения бегущей волны.

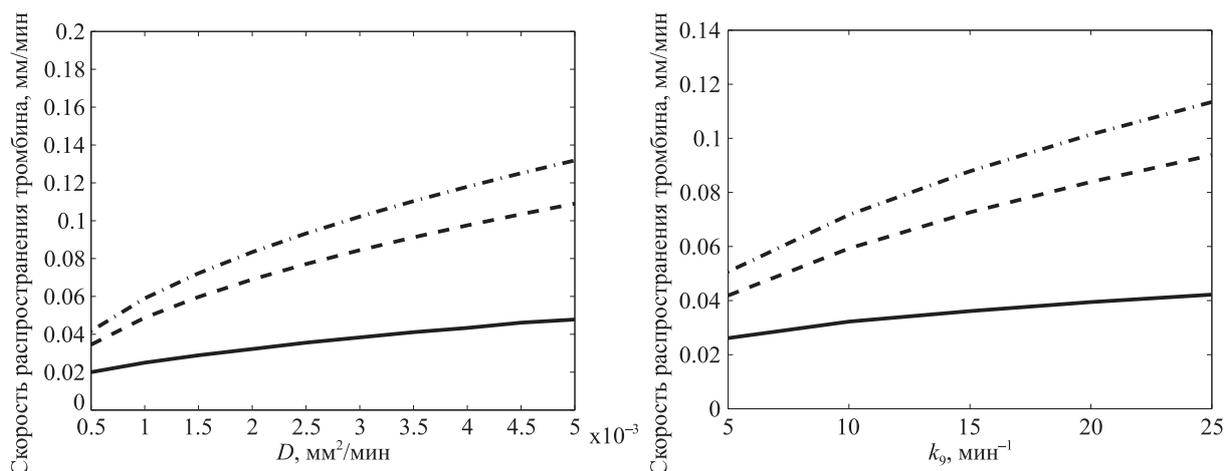


Рис. 3. Скорость распространения волны тромбина при разных значениях D (слева) и k_9 (справа). Сплошная линия: модель (1); пунктир: модель (16); штрихпунктир: модель (17). Параметры расчетов приведены в таблице 1

Безразмерная модель

В безразмерных переменных

$$T = T_0 u, \quad t = \frac{\tilde{t}}{h_2}, \quad D = \tilde{D} h_2 \tag{18}$$

модель (17) принимает вид

$$\frac{\partial u}{\partial \tilde{t}} = \tilde{D} \Delta u + M_1 u (1 + M_2 u) (1 + M_3 u) (1 - u) - u, \tag{19}$$

где

$$M_1 = \frac{k_2 k_9 k_{10} k_{11}}{h_2 h_9 h_{10}}, \quad M_2 = \frac{k_8 k_{89} \overline{k_{10}}}{k_{10} h_8 h_{89}} T_0, \quad M_3 = \frac{\overline{k_2} k_5 k_{510}}{k_2 h_5 h_{510}} T_0.$$

Заметим, что скорости активации протромбина и фактора X комплексом протромбиназы и комплексом внутренней теназы соответственно существенно выше, чем скорости активации этих факторов фактором X и фактором IX соответственно [Hoskin et al., 2002]. Таким образом, мы можем пренебречь соответствующими слагаемыми в правой части и записать окончательно уравнение:

$$\frac{\partial u_1}{\partial \tilde{t}} = \tilde{D} \Delta u_1 + b u_1^3 (1 - u_1) - u_1, \tag{20}$$

где

$$b = M_1 M_2 M_3. \tag{21}$$

Аналитическая оценка скорости бегущей волны для одного уравнения

Уравнение (20) может быть переписано в более общей форме:

$$\frac{\partial u}{\partial t} = D \Delta u + b u^n (1 - u) - \sigma u. \tag{22}$$

Решение типа бегущей волны уравнения (22) удовлетворяет уравнению

$$D w'' + c w' + b w^n (1 - w) - \sigma w = 0. \tag{23}$$

Ниже мы рассмотрим два способа аналитической оценки скорости решения уравнения (23).

Метод узкой зоны реакции

Одним из методов оценки скорости распространения решения типа бегущей волны в уравнении типа «реакция – диффузия» является метод узкой зоны реакции, разработанный в теории горения [Zeldovich, Frank-Kamenetskii, 1938]. Перепишем уравнение (23) в виде

$$Dw'' + cw' + F(w) - \sigma w = 0, \quad F(w) = w^n(1 - w). \quad (24)$$

Предположим, что реакция происходит в единственной точке пространства: $x = 0$ в координатах фронта волны. Тогда вне зоны реакции можно рассмотреть следующие линейные уравнения:

$$\begin{cases} Dw'' + c_1w' - \sigma w = 0, & x > 0, \\ Dw'' + c_1w' = 0, & x < 0. \end{cases} \quad (25)$$

Запишем условия перехода в зоне реакции. В зоне реакции мы можем пренебречь значением w' , так как оно мало в сравнении с остальными членами:

$$Dw'' + F(w) = 0. \quad (26)$$

Домножая (26) на w' и интегрируя по зоне реакции, получим следующие условия перехода:

$$(w'(+0))^2 - (w'(-0))^2 = \frac{2}{D} \int_0^{w^*} F(w)dw, \quad (27)$$

которые должны быть дополнены условием непрерывности решения: $w(+0) = w(-0)$.

Решая (25), мы имеем

$$w = \begin{cases} w_*, & x < 0, \\ w_* \exp\left(\frac{-c - \sqrt{c^2 + 4D\sigma}}{2D}x\right), & x > 0. \end{cases} \quad (28)$$

Тогда, используя (27) и (28), мы получаем следующее уравнение на скорость бегущей волны:

$$c_1^2 + c_1 \sqrt{c_1^2 + 4D\sigma} + 2D\sigma = A, \quad A = \frac{4D}{w_*^2} \int_0^{w^*} F(w)dw. \quad (29)$$

Таким образом,

$$c_1 = \frac{A - 2D\sigma}{\sqrt{2A}}, \quad A = 4bD \left(\frac{w_*^{n-1}}{n+1} - \frac{w_*^n}{n+2} \right). \quad (30)$$

Формула (30) дает хорошее приближение численной скорости распространения волны для $n \geq 3$. Точность приближения тем выше, чем больше значение n (рис. 4). Можно показать, что полученная формула дает оценку снизу [Galochkina et al., 2016].

Кусочно-линейное приближение

Перепишем уравнение (24) в виде

$$Dw'' + cw' + f(w) = 0,$$

где $f(w) = w^n(1 - w) - \sigma w$ и $f(0) = f(w_*) = 0$. И рассмотрим следующее приближение этого уравнения:

$$Dw'' + c_2w' + f_0(w) = 0, \quad (31)$$

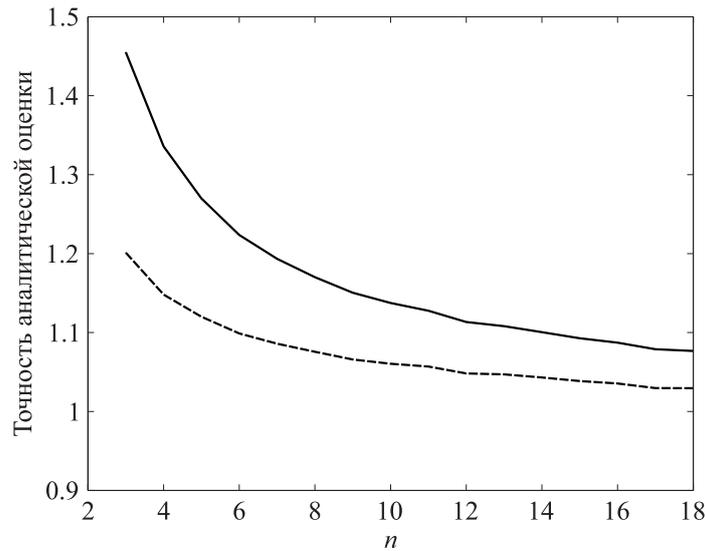


Рис. 4. Отношение аналитически полученных оценок и численной скорости распространения волны тромбина для разных значений n ; $\sigma = 0.01$, $D = 2$, $b = 10$. Сплошная линия — $\frac{c}{c_1}$, пунктир — $\frac{c}{c_2}$

где

$$f_0(w) = \begin{cases} \alpha w, & 0 < w < w_0, \\ \beta(w - w_*), & w_0 < w < w_*, \end{cases} \quad (32)$$

и

$$\alpha = f'(0), \quad \beta = f'(w_*). \quad (33)$$

Для уравнения (22) мы имеем

$$\alpha = -\sigma, \quad \beta = bnw_*^{n-1} - b(n+1)w_*^n - \sigma. \quad (34)$$

Значение w_0 может быть получено из дополнительного условия:

$$\int_0^{w_*} f(w) dw = \int_0^{w_*} f_0(w) dw. \quad (35)$$

Таким образом, мы получаем следующее уравнение относительно w_0 :

$$\frac{\alpha - \beta}{2} w_0^2 + \beta w_* w_0 + r = 0, \quad (36)$$

где

$$r = -\beta w_*^2 - \int_0^{w_*} f(w) dw. \quad (37)$$

Для явного вида рассматриваемой функции $f(w)$ мы имеем

$$r = bw_*^{n+1} \left(-\frac{n}{2} - \frac{b}{n+1} \right) + bw_*^{n+2} \left(\frac{n+1}{2} + \frac{1}{n+2} \right) + \sigma w_*^2. \quad (38)$$

Из (36) получаем

$$w_0 = \frac{-\beta w_* + \sqrt{\beta^2 w_*^2 - 2(\alpha - \beta)r}}{\alpha - \beta}. \quad (39)$$

Таким образом, вместо (31) мы рассматриваем следующие уравнения:

$$\begin{cases} Dw'' + cw' + \beta(w - w_*) = 0, & x < 0, \\ Dw'' + cw' + \alpha w = 0, & x > 0, \end{cases} \quad (40)$$

и дополнительные условия на непрерывность решения и его первой производной:

$$w(0) = w_0, \quad w'(-0) = w'(0+).$$

Мы получаем решение в явном виде:

$$\begin{cases} w = (w_0 - w_*) \exp\left(x \frac{\sqrt{c_2^2 - 4\beta D} - c_2}{2D}\right) + w_*, & x < 0, \\ w = w_0 \exp\left(x \frac{-\sqrt{c_2^2 - 4\alpha D} - c_2}{2D}\right), & x > 0. \end{cases} \quad (41)$$

Из условия непрерывности решения и его производной получаем окончательную формулу:

$$c_2 = \frac{\sqrt{D}(\alpha\bar{w}^2 - \beta)}{\sqrt{(\bar{w} - 1)(\alpha\bar{w}^2 - \beta\bar{w})}}, \quad \bar{w} = \frac{w_0}{w_0 - w_*}. \quad (42)$$

Данная формула дает хорошее приближение скорости распространения бегущей волны в уравнении (24) (рис. 4).

Сравнение аналитической оценки с результатами вычислений для системы (1)

Возвращаясь к исходной системе (1), из (21) мы получаем

$$b = \frac{k_9 k_{11} \bar{k}_{10} k_8 k_{89} \bar{k}_2 k_5 k_{510} T_0^2}{h_9 h_{10} h_{11} h_8 h_{89} h_5 h_{510}}, \quad (43)$$

$$\bar{T} = \frac{T_*}{T_* - T_0},$$

$$T_* = \frac{-3bT_0^2 + 4bT_0^4 + h_2}{4bT_0^2 - 3bT_0} + \frac{\sqrt{(3bT_0^2 - 4bT_0^3 - h_2)^2 - 2b(4T_0 - 3)T_0^2 \left(-\frac{3}{2}bT_0^2 - \frac{b^2}{4}T_0^2 + \frac{11}{5}bT_0^3 + h_2\right)}}{4bT_0^2 - 3bT_0}. \quad (44)$$

И оценки (30) и (42) принимают вид

$$c_1 = \sqrt{D} \frac{bT_0^2 - \frac{4}{5}bT_0^3 - 2h_2}{\sqrt{2\left(bT_0^2 - \frac{4}{5}bT_0^3\right)}}, \quad (45)$$

$$c_2 = \frac{\sqrt{D}(-3bT_0^2 - h_2\bar{T} + 4bT_0^3 - h_2)}{\sqrt{(T_0 - 1)\bar{T}(-h_2\bar{T} - 3bT_0^2 + 4bT_0^3 + h_2)}}. \quad (46)$$

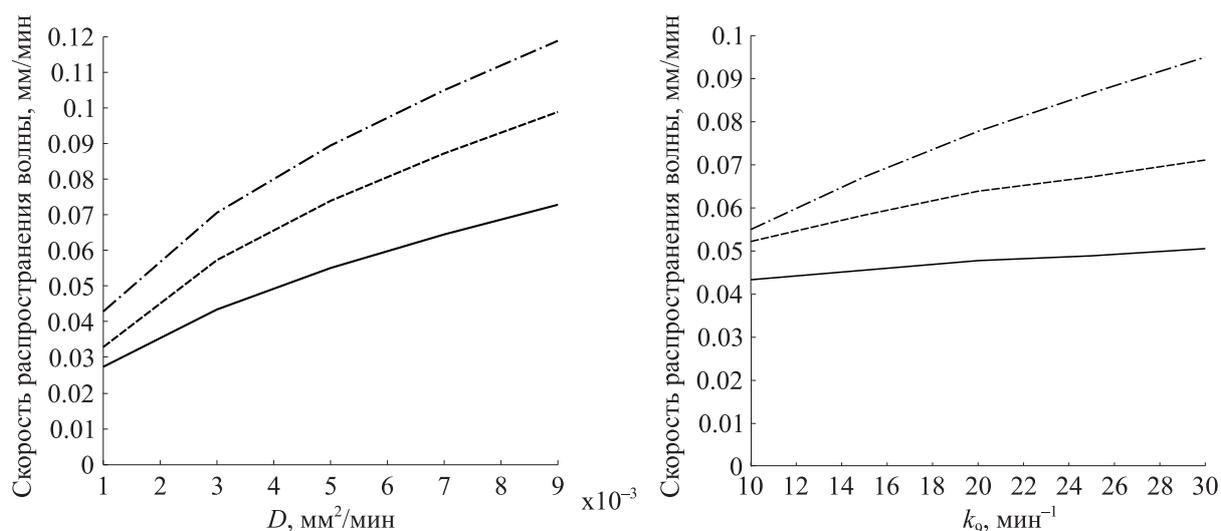


Рис. 5. Скорость распространения волны тромбина при разных значениях D (слева) и k_0 (справа). Сплошная линия: модель (1); пунктир: метод узкой зоны реакции; штрихпунктир: кусочно-линейное приближение. Параметры расчетов приведены в таблице 1

Полученные аналитические оценки можно сравнить с численно найденной скоростью распространения тромбина в модели (1) (рис. 5). Как было показано выше, скорость распространения бегущей волны в модели, состоящей из одного уравнения, выше, чем скорость распространения тромбина в модели (1). Аналитические оценки скорости для одного уравнения, в свою очередь, дают приближение снизу (рис. 4). В результате аналитические оценки скорости для одного уравнения дают лучшее приближение скорости распространения волны в системе (1), чем численная скорость волны в уравнении (20). Более того, из двух аналитических оценок оценка, полученная методом узкой зоны реакции, дает значение скорости ближе к результатам моделирования в модели (1), чем кусочно-линейное приближение.

Обсуждение

Пространственно-временная динамика роста кровяного сгустка является одним из важнейших параметров функционирования системы свертывания крови. Ключевой стадией процесса формирования тромба является образование тромбина за счет ферментативных реакций каскада свертывания. Распространение волны концентрации тромбина в плазме происходит с постоянной скоростью и может быть смоделировано как решение типа бегущей волны системы уравнений «реакция – диффузия» на концентрации факторов крови. В данной работе мы рассмотрели такую модель и получили условия существования и устойчивости решений типа бегущей волны.

Несмотря на общий характер методов, используемых в данной работе, предложенные подходы налагают некоторые ограничения. В нашей модели мы рассматривали только часть каскада свертываемости, а именно внутренний путь, не принимая во внимание ни начальный этап активации свертывания, ни роль активированного протеина С. Ингибирование факторов V и VIII протеином С происходит только в непосредственной близости от неповрежденной стенки сосуда после его активации комплексом тромбина и тромбомодулина и, таким образом, непосредственно не влияет на распространение тромбина на удалении от стенки сосуда [Anand et al., 2008], и мы пренебрегаем этим эффектом в нашей модели. При таких допущениях рассматриваемая модель является монотонной, что позволяет нам исследовать существование и свойства его решений типа бегущей волны.

Наиболее важным параметром, определяющим динамику роста сгустка, является скорость распространения волны концентрации тромбина или (с точки зрения математической модели) скорость распространения реакционно-диффузионной волны. В данной работе мы получили аналитическую оценку скорости распространения бегущей волны в модели свертывания крови. Для этого мы свели систему уравнений к одному уравнению на концентрацию тромбина, а затем определили скорость распространения бегущей волны для этого уравнения. Используемый метод редукции системы основан на минимаксном представлении скорости бегущей волны, применимом для монотонных систем типа «реакция – диффузия». Упрощенная модель, состоящая из одного уравнения, дает скорость распространения волны выше скорости волны, наблюдаемой в исходной системе. Тем не менее аналитические оценки, полученные для упрощенной модели, ограничивая скорость снизу, дают хорошее приближение численной скорости распространения тромбина в исходной модели.

В то время как природа начального стимула не влияет на скорость распространения волны тромбина в плазме [Orfeo et al., 2005; Orfeo et al., 2008; Tokarev et al., 2006], количество тромбина, образовавшегося на начальном этапе, определяет, начнется ли дальнейший рост тромба или образование сгустка будет предотвращено за счет действия плазменных ингибиторов. С точки зрения модельной системы оценка критического начального значения концентрации тромбина, достаточной для начала роста тромба, может быть получена через решения типа «пульс для соответствующей стационарной системы». Существование таких решений в рассмотренной математической модели будет показано в нашей следующей работе.

Описанные подходы для анализа системы и оценки скорости распространения решений типа бегущей волны могут быть применены к другим моделям каскадов реакций. Аналитические оценки скорости распространения фронта реакции предоставляют важную информацию о поведении системы и могут быть использованы при верификации модельных результатов.

Список литературы (References)

- Anand M., Rajagopal K., Rajagopal K. R. A model for the formation, growth, and lysis of clots in quiescent plasma. A comparison between the effects of antithrombin III deficiency and protein C deficiency // *Journal of Theoretical Biology*. — 2008. — Vol. 253, no. 4. — P. 725–738.
- Ataullakhanov F. I., Guria G. T., Sarbash V. I., Volkova R. I. Spatiotemporal dynamics of clotting and pattern formation in human blood. // *Biochimica et biophysica acta*. — 1998. — Vol. 1425, no. 3. — P. 453–468.
- Ataullakhanov F. I., Krasotkina Y. V., Sarbash V. I. et al. Spatio-Temporal Dynamics of Blood Coagulation and Pattern Formation: a Theoretical Approach // *International Journal of Bifurcation and Chaos*. — 2002. — Vol. 12, no. 9. — P. 1969–1983.
- Ataullakhanov F. I., Pohilko A. V., Sinauridze E. I., Volkova R. I. Calcium threshold in human plasma clotting kinetics // *Thrombosis Research*. — 1994. — Vol. 75, no. 4. — P. 383–394.
- Baugh R. J., Krishnaswamy S. Role of the Activation Peptide Domain in Human Factor X Activation by the Extrinsic Xase Complex // *J Biol Chem*. — 1996. — Vol. 271, no. 27. — P. 16126–16134.
- Bouchnita A., Tosenberger A., Volpert V. On the regimes of blood coagulation // *Applied Mathematics Letters*. — 2016. — Vol. 51. — P. 74–79.
- Butenas S., Mann K. G. Blood coagulation // *Biochemistry (Moscow)*. — 2001. — Vol. 61, no. 3. — P. 3–12.
- Butenas S., Orfeo T., Gissel M. T. et al. The significance of circulating factor IXa in blood // *Journal of Biological Chemistry*. — 2004. — Vol. 279, no. 22. — P. 22875–82.

- Dashkevich N. M., Ovanesov M. V., Balandina A. N. et al.* Thrombin activity propagates in space during blood coagulation as an excitation wave // *Biophysical Journal*. — 2012. — Vol. 103, no. 10. — P. 2233–2240.
- Gailani D., Broze G. J.* Factor XI Activation in a Revised Model of Blood Coagulation // *Science*. — 1991. — Vol. 253, no. 5022. — P. 909–912.
- Galochkina T., Bouchnita A., Kurbatova P., Volpert V.* Reaction-diffusion waves of blood coagulation // arXiv:160407635. — 2016.
- Guria K., Guria G.* Spatial aspects of blood coagulation: Two decades of research on the self-sustained traveling wave of thrombin // *Thrombosis Research*. — 2015. — Vol. 135, no. 3. — P. 423–433.
- Hemker H. C.* Thrombin generation, an essential step in haemostasis and thrombosis // *Haemostasis and thrombosis*. — 1993. — Vol. 3. — P. 477–491.
- Hemker H. C., Béguin S.* Thrombin generation in plasma: its assessment via the endogenous thrombin potential. // *Thrombosis and haemostasis*. — 1995. — Vol. 74, no. 1. — P. 134–8.
- Hockin M. F., Jones K. C., Everse S. J., Mann K. G.* A model for the stoichiometric regulation of blood coagulation // *Journal of Biological Chemistry*. — 2002. — Vol. 277, no. 21. — P. 18322–18333.
- Jesty J.* Analysis of the generation and inhibition of activated coagulation factor X in pure systems and in human plasma // *Journal of Biological Chemistry*. — 1986. — Vol. 261, no. 19. — P. 8695–8702.
- Krasotkina Y. V., Sinauridze E. I., Ataullakhanov F. I.* Spatiotemporal dynamics of fibrin formation and spreading of active thrombin entering non-recalcified plasma by diffusion // *Biochimica et Biophysica Acta - General Subjects*. — 2000. — Vol. 1474, no. 3. — P. 337–345.
- Leiderman K., Fogelson A. L.* Grow with the flow: A spatial-temporal model of platelet deposition and blood coagulation under flow // *Mathematical Medicine and Biology*. — 2011. — Vol. 28, no. 1. — P. 47–84.
- Monkovic D. D., Tracy P. B.* Functional characterization of human platelet-released factor V and its activation by factor Xa and thrombin // *J Biol Chem*. — 1990. — Vol. 265, no. 18. — P. 17132–17141.
- Neuenschwander P. F., Jesty J.* Thrombin-activated and factor Xa-activated human factor VIII: Differences in cofactor activity and decay rate // *Archives of Biochemistry and Biophysics*. — 1992. — Vol. 296, no. 2. — P. 426–434.
- Orfeo T., Brummel-Ziedins K. E., Gissel M. et al.* The nature of the stable blood clot procoagulant activities // *Journal of Biological Chemistry*. — 2008. — Vol. 283, no. 15. — P. 9776–9786.
- Orfeo T., Butenas S., Brummel-Ziedins K. E., Mann K. G.* The tissue factor requirement in blood coagulation // *Journal of Biological Chemistry*. — 2005. — Vol. 280, No. 52. — P. 42887–42896.
- Ovasenov M. V., Ananyeva N. M., Panteleev M. A. et al.* Initiation and propagation of coagulation from tissue factor-benfin cell monolayers to plasma: initiator cells do not regulate spatial growth rate // *J Thromb Haemost*. — 2005. — Vol. 3. — P. 321–31.
- Panteleev M. A., Ovanesov M. V., Kireev D. A. et al.* Spatial Propagation and Localization of Blood Coagulation Are Regulated by Intrinsic and Protein C Pathways, Respectively // *Biophysical Journal*. — 2006. — Vol. 90, no. 5. — P. 1489–1500.
- Pogorelova E. A., Lobanov A. I.* Influence of enzymatic reactions on blood coagulation autowave // *Biophysics*. — 2014. — Vol. 59, no. 1. — P. 110–118.
- Rosenberg J. S., Mckenna P. W.* Inhibition of Human Factor IX, by Human Antithrombin // *Journal of Biological Chemistry*. — 1975. — Vol. 250, no. 23. — P. 8883–8889.

- Rosing J., Tans G., Goversriemslag J. W. P. et al.* Role of Phospholipids and Factor-Va in the Prothrombinase Complex // *Journal of Biological Chemistry*. — 1980. — Vol. 255, no. 1. — P. 274–283.
- Rukhlenko O., Dudchenko O., Zlobina K., Guria G.* Mathematical modeling of intravascular blood coagulation under wall shear stress // *PLoS ONE*. — 2015. — Vol. 10, no. 7. — P. 1–16.
- Scandura J. M., Walsh P. N.* Factor X bound to the surface of activated human platelets is preferentially activated by platelet-bound factor IXa // *Biochemistry*. — 1996. — Vol. 35, no. 27. — P. 8903–13.
- Scott C. F., Schapira M., James H. L. et al.* Inactivation of factor XIa by plasma protease inhibitors: predominant role of alpha 1-protease inhibitor and protective effect of high molecular weight kininogen // *The Journal of clinical investigation*. — 1982. — Vol. 69, no. 4. — P. 844–52.
- Stortelder W., Hemker P. W.* Mathematical modelling in blood coagulation ; Simulation and parameter estimation // *Report - Modelling, analysis and simulation*. — 1997. — Vol. 20. — P. 1–11.
- Tokarev A., Krasotkina Y., Ovanesov M. et al.* Spatial Dynamics of Contact-Activated Fibrin Clot Formation in vitro and in silico in Haemophilia B: Effects of Severity and Ahephil B Treatment // *Math. Model. Nat. Phenom.* — 2006. — Vol. 1, no. 2. — P. 124–137.
- Van Dieijen G., Tans G., Rosing J., Hemker H. C.* The role of phospholipid and factor VIII(a) in the activation of bovine factor X // *Journal of Biological Chemistry*. — 1981. — Vol. 256, no. 7. — P. 3433–3442.
- Volpert A. I., Volpert V. A., Volpert V. A.* Traveling Wave Solutions of Parabolic Systems. — Translative edition. — Providence, Rhode Island: American Mathematical Society, 1994. — Vol. 140. — P. 448.
- Volpert V.* Elliptic Partial Differential Equations. — Monographs edition. — Basel: Springer Basel, 2014. — Vol. 104. — P. 469–478.
- Zarnitsina V. I., Ataulakhanov F. I., Lobanov A. I., Morozova O. L.* Dynamics of spatially nonuniform patterning in the model of blood coagulation // *Chaos*. — 2001. — Vol. 11, no. 1. — P. 57–70.
- Zarnitsina V. I., Pokhilko A. V., Ataulakhanov F. I.* A mathematical model for the spatio-temporal dynamics of intrinsic pathway of blood coagulation. I. The model description // *Thrombosis Research*. — 1996a. — Vol. 84, no. 4. — P. 225–236.
- Zarnitsina V. I., Pokhilko A. V., Ataulakhanov F. I.* A mathematical model for the spatio-temporal dynamics of intrinsic pathway of blood coagulation. II. Results // *Thrombosis Research*. — 1996b. — Vol. 84, no. 5. — P. 333–344.
- Zeldovich Y. B., Frank-Kamenetskii D. A.* A theory of thermal propagation of flame // *Acta Physicochim. USSR*. — 1938. — Vol. 9. — P. 341–50.