

## МАТЕМАТИЧЕСКОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ ЛАЗЕР-ИНДУЦИРОВАННОГО ТРОМБОЗА В КРОВЕНОСНЫХ СОСУДАХ ЖИВЫХ ОРГАНИЗМОВ

### Аннотация

Строится иерархическая цепочка математических моделей лазер-индуцированного тромбоза в микрососудах. Феноменологическая модель Ричардсона обобщается для описания реалистических черт явления. Основное направление обобщения состоит в учете зависимости времени активации тромбоцитов от расстояния до поврежденной стенки сосуда и неоднородного распределения тромбоцитов в потоке крови в окрестности стенки. Обобщение модели соответствует основным экспериментальным результатам и теоретическим соображениям относительно процессов тромбообразования, развитым в последние годы.

**Ключевые слова:** математическая модель, кровеносные микрососуды, тромбоциты, время активации, скорости движения крови в сосуде и роста тромба.

В настоящей работе рассматривается математическая модель сложного явления – лазер – индуцированного тромбоза в кровеносных сосудах живых организмов, которая не может быть построена в представлениях одной области знания, а требует привлечения физических и биологических соображений. Данный вопрос вот уже в течение десятилетий привлекает пристальное внимание врачей и биологов вследствие своего огромного теоретического и прикладного значения. Исследование этой проблемы ещё далеко от завершения, однако уже полученные экспериментальные и теоретические результаты позволили построить феноменологи-

ческую математическую модель явления и объяснить целый ряд его особенностей. Построение модели началось в работе Ричардсона [1] и было продолжено в серии работ [2–4]. Развитие и обоснование математической модели стало возможным благодаря большому количеству экспериментальных данных, ссылки на которые можно найти в библиографии работы [4].

Данное явление представляет собой благодатную почву для обучения математическому моделированию сложных междисциплинарных явлений, при котором могут быть наглядно продемонстрированы все характерные черты математических моделей и способы их построения и исследования [5]. Особенно это касается иерархического характера математических моделей, который

здесь может быть прослежен как на уровне развития вербальной, так и математической составляющей модели. Отметим, что более детальное обсуждение простейших вариантов вербальной и математической составляющей моделей можно найти в [6]. В определённом смысле данная работа представляет собой дальнейшее развитие работы [7], в которой излагалось построение и исследование простейших версий математических моделей отдельных составляющих данного явления. В последней, наиболее совершенной версии математической модели лазер-индуцированного тромбоза оказываются тесно переплетёнными этапы создания вербальной модели и её перевода на математический язык.

### 1. ДВИЖЕНИЕ КРОВИ В СОСУДЕ С РАСТУЩИМ ТРОМБОМ

Искусственно индуцированный процесс тромбообразования развивается следующим образом. Внутренняя стенка кровеносного сосуда обжигается сфокусированным на ней лазерным излучением. Из пораженного участка поверхности кровеносного сосуда выделяется аденозиндифосфорная кислота (АДФ), которая приводит к активации тромбоцитов в потоке крови. Именно эти активированные тромбоциты и являются строительным материалом при формировании тромба. В этом процессе в определенном смысле на равных выступают физические и биологические факторы, определяющие характер происходящего: течение крови в сосуде в отсутствие и при наличии растущего тромба подчиняется законам гидродинамики, в то время как процесс активации тромбоцитов и рост тромба определяется физиологическими закономерностями.

При разработке математической модели изучаемого явления целесообразно на самом начальном этапе провести разделение проблемы на физическую и биологическую части, то есть «изолировать» отдельные задачи, которые должны решаться методами одной определённой науки. Завершается создание математической модели явления сведением вместе результатов решения отдельных

задач, что позволяет дать объяснение общей наблюдаемой на эксперименте картине.

Начнем рассмотрение с анализа физической части, основанной на результатах экспериментального определения зависимости скорости кровотока в сосуде от размеров тромба [8]. Первый вопрос, который должен быть проанализирован, – это вопрос о том, что реально измеряется в эксперименте, результаты которого показаны на рис. 1, где  $S_0$  и  $v_0$  – площадь поперечного сечения сосуда и скорость крови в нём в отсутствие тромба, а  $S_1$  и  $v$  – поперечный размер тромба и скорость крови в сечении, где расположен тромб.

Скорость кровотока – это в данном случае некоторый условный термин, характеризующий движение различных компонентов, из которых состоит кровь. Различные компоненты движутся с разными скоростями, которые к тому же варьируются по поперечному сечению сосуда. На опыте измерялась скорость потока массы крови, которая соответствует усреднению по различным компонентам крови – эритроцитам, лейкоцитам, тромбоцитам. Используя формулу Пуазейля и соображения размерности, можно убедиться, что скорость на оси сосуда  $v$  пропорциональна этой средней скорости. Выбор определённого уровня сокращённого описания позволяет пренебречь деталями процесса, происходящими за времена, малые, по сравнению с характерными временами изменения картины явления в огрублённом времен-

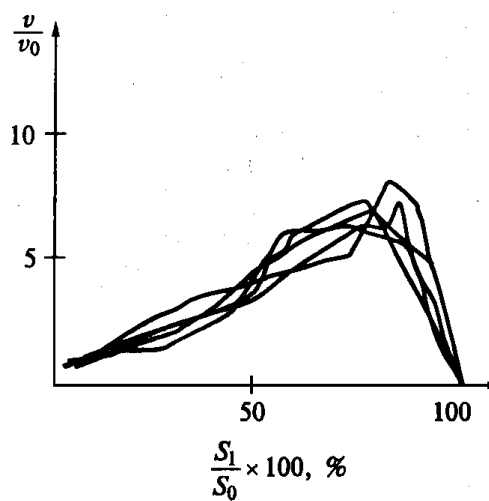


Рис. 1

ном масштабе. Это приводит к резкому сокращению числа вводимых феноменологических параметров и позволяет развить достаточно простую физическую модель явления, хорошо передающую его характерные «макроскопические» черты. Применительно к кривым на рис. 1, относящимся к разным экспериментам, это означает возможность пренебречь их локальными отличиями и заменить их одной усредненной кривой, показанной на рис. 2.

На этом же рисунке пунктиром показана кривая, соответствующая уравнению непрерывности. Картина на рис. 2 напоминает знаменитую ультрафиолетовую катастрофу в излучении черного тела, которая послужила одной из экспериментальных основ при создании квантовой механики. Уравнение непрерывности хорошо описывает левую возрастающую часть экспериментальной кривой на раннем этапе роста тромба, однако когда стеноз (то есть степень перекрывания сосуда тромбом) достигает примерно 65%, скорость кровотока резко обращается в нуль. Эта часть кривой не может быть объяснена чисто физическими причинами и требует для своего объяснения привлечения реологических представлений. Растущий тромб увеличивает гидродинамическое сопротивление в сосуде, и биологический компенсационный механизм включает дополнительные параллельные пути для кровотока. Происходит так называемое шунтирование,

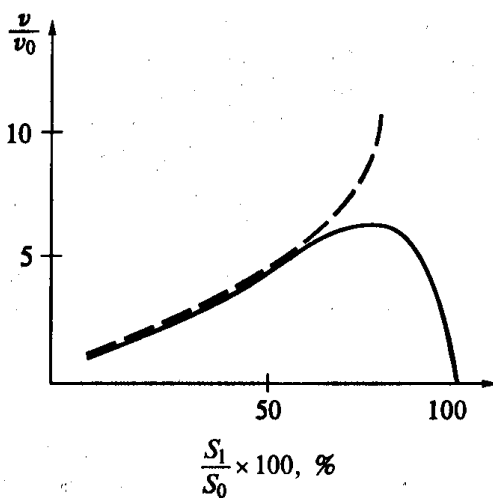


Рис. 2

что приводит к резкому уменьшению скорости крови в пораженном сосуде. В рамках феноменологического подхода без выяснения данного биологического механизма следует подобрать эмпирическое выражение для скорости кровотока, описывающее всю усредненную кривую на рис. 2.

Начинаем с уравнения непрерывности, записанного в терминах скорости на оси сосуда:

$$S_0 v_0 = S v, \quad (1)$$

где  $S$  и  $v$  – площадь поперечного сечения сосуда и скорость крови при наличии тромба. Переписываем уравнение (1) в виде:

$$v = v_0 \frac{1}{1 - S_1 / S_0}. \quad (2)$$

Теперь удобно ввести параметр  $M$ , характеризующий размер тромба, и переписать выражение (2) следующим образом:

$$v = v_0 \frac{1}{1 - \gamma M}. \quad (3)$$

Смысл и численное значение параметра  $\gamma$  зависит от смысла параметра  $M$ . Если  $M$  измеряется в относительных величинах, то  $\gamma$  будет безразмерным параметром. Пока выражение (3) точно соответствует уравнению непрерывности и описывает возрастающую часть кривой на рис. 2. Чтобы описать поведение всей кривой, введем функцию

$$\varphi(M) = \frac{1}{\exp(\varepsilon M) - \gamma M}, \quad (4)$$

где  $\gamma$  и  $\varepsilon$  безразмерные феноменологические параметры. При малых размерах тромба, когда показатель экспоненты много меньше единицы, функция  $\varphi(M)$  ведет себя как  $(1 - \gamma M)^{-1}$ , то есть соответствует уравнению непрерывности. Когда показатель экспоненты в (4) много больше единицы, функция  $\varphi(M)$  резко убывает с ростом  $M$ , обеспечивая правильный вид ниспадающей части кривой на рис. 2. Можно дать аккуратную оценку условий, накладываемых на параметры  $\gamma$  и  $\varepsilon$ .

На начальной стадии роста тромба скорость тромба в сосуде увеличивается вслед-

ствии уменьшения площади поперечного сечения сосуда. Это условие приводит к неравенству

$$\frac{\gamma}{\varepsilon} > 1. \quad (5)$$

Знаменатель выражения для  $\varphi(M)$  должен оставаться положительным при любом значении величины  $M$ , характеризующей размер тромба. Это условие приводит к неравенству

$$\frac{\gamma}{\varepsilon} < e. \quad (6)$$

Таким образом, получаем интервал для допустимых значений отношения  $\gamma/\varepsilon$ :

$$1 < \frac{\gamma}{\varepsilon} < e. \quad (7)$$

Функция  $\varphi(M)$  достигает своего максимального значения, равного

$$\varphi_{\max}(M_1) = \frac{\varepsilon/\gamma}{1 - \ln(\gamma/\varepsilon)} \quad (8)$$

при значении  $M_1$ , равном

$$M_1 = \frac{1}{\varepsilon} \ln\left(\frac{\gamma}{\varepsilon}\right). \quad (9)$$

Условие (6) следует из выражения (8). Таким образом, модельное феноменологическое выражение для скорости кровотока в сосуде, удовлетворяющее как предельному случаю, описываемому уравнением непрерывности, так и экспериментально установленной зависимости в случае тромба больших размеров, записывается в виде:

$$v(M) = v_0 \varphi(M). \quad (10)$$

Подчеркнем, что даже в этой физической части исходной проблемы нам пришлось обращаться к биологическим закономерностям в случае, когда налицо влияние физиологических факторов на механическое поведение системы: в неживом организме никакого компенсационного механизма не возникло бы, и в результате не было бы ниспадающей части у кривой  $v(M)$  при конечных размерах отверстия в поперечном сечении сосуда.

В рассмотренной модели течения крови она предполагалась ньютоновской жидко-

стью. Между тем, вязкость крови, вообще говоря, не является постоянной величиной, а зависит от скорости потока. В реологии неньютоновской жидкости гидродинамические параметры обычно представляются в виде произведения ньютоновских параметров на некоторую функцию, определяемую характеристиками неньютоновского поведения жидкости. Поэтому здесь открывается возможность непосредственного обобщения построенной модели, что, естественно, приведет к появлению дополнительных феноменологических параметров. Но необходимо отметить, что в реологии крови ещё не окончен спор о свойствах крови в плане возможности использования ньютоновской или неньютоновской моделей жидкости. Поэтому сейчас мы ограничимся сформулированной выше моделью гидродинамического поведения крови в сосуде.

## 2. РОСТ ТРОМБА В СОСУДЕ С ПОВРЕЖДЕННОЙ СТЕНКОЙ

Измерение зависимости скорости роста тромба  $dM/dt$  от скорости кровотока в сосуде привели к установлению немоной зависимости, показанной на рис. 3 [9].

Значение скорости кровотока, при которой достигается максимум скорости роста тромба, и максимальное значение этой скорости зависят от диаметра кровеносных сосудов и их типа (артерии или вены), но во всех случаях зависимость имеет такой характерный вид. Полная микроскопическая картина процесса роста тромба очень сложна и в настоящее время изучена недостаточно. Однако налицо стохастический характер это-

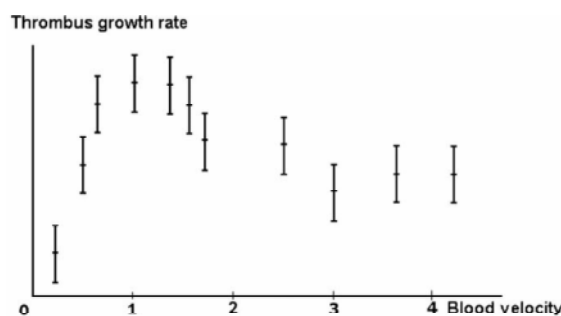


Рис. 3

го процесса, при котором к растущему тромбу как присоединяются новые активированные тромбоциты, так и отсоединяются и уносятся потоком крови некоторые из ранее присоединившихся. Этот реальный стохастический процесс в развиваемой модели заменяется на некоторый условный процесс монотонного роста тромба, который описывается упрощённой редуцированной динамикой. Таким образом, вводится сокращённое описание процесса, сопровождаемое необходимым огрублением временной шкалы.

Описание активации тромбоцитов в результате выделения АДФ поврежденным участком внутренней поверхности кровеносного сосуда производится на основе биологической концепции «времени активации», впервые предложенной в [1]. Микроскопический подход к исследованию этого вопроса не привёл к получению выражения для времени активации на основе информации относительно состава и структуры крови [4]. Поэтому в настоящее время концепция времени активации используется исключительно на феноменологическом уровне. В работе [1] время активации  $\tau$  было положено постоянным. Тромбоциты в потоке крови предполагаются активированными, если они проходят мимо поврежденного участка поверхности сосуда за время, не меньшее  $\tau$ . В предположении линейной зависимости скорости крови  $v$  от расстояния  $y$  до стенки сосуда  $v = \Gamma y$  для числа тромбоцитов  $N$ , активируемых в единицу времени, элементарные соображения приводят к результату [1]:

$$N = \frac{2}{3} n_0 \Gamma R^3 F(\Gamma \tau), \quad (11)$$

где  $n_0$  – постоянная концентрация тромбоцитов в крови,  $R$  – радиус поперечного сечения тромба, имеющего форму полукруга, нормального к потоку крови. Величина  $\Gamma \tau$  представляет собой безразмерный параметр, пропорциональный скорости крови. Для функции  $F(\Gamma \tau)$  справедливо выражение

$$F(\Gamma \tau) = \begin{cases} 1, & \Gamma \tau < 1, \\ 1 - \left( \frac{\sqrt{\Gamma^2 \tau^2 - 1}}{\Gamma \tau} \right)^3, & \Gamma \tau > 1. \end{cases} \quad (12)$$

Естественно предположить, что время активации может зависеть от концентрации АДФ в потоке крови, а в этом случае оно окажется зависящим от расстояния  $y$  тромбоцита от стенки сосуда. Поэтому модель может быть обобщена в этом направлении, в частности, можно предположить такую зависимость времени активации  $\tau$  от  $y$ :

$$\tau = \tau_0 + \alpha y^k, \quad (13)$$

где  $\tau_0$  – время активации вблизи стенки сосуда, а  $\alpha$  и  $k$  – феноменологические параметры. В этом случае выражение для  $N$  и функции  $F$  могут быть получены в явном виде для некоторых значений  $k$  [2]:

$$N = \frac{2}{3} n_0 \Gamma R^3 F(\beta, \Gamma \tau), \quad (14)$$

где  $\beta = \alpha R^k / \tau_0$ .

При  $k = 1$  для функции  $F(\beta, \Gamma \tau)$  имеем:

$$F(\beta, \Gamma \tau) = \begin{cases} 1, & \Gamma \tau(\beta + 1) < 1, \\ 1 - \left( 1 - \frac{1}{4\beta^2} \left( \sqrt{1 + \frac{4\beta}{\Gamma \tau}} - 1 \right)^2 \right)^{3/2}, & \Gamma \tau(\beta + 1) > 1. \end{cases} \quad (15)$$

При  $k = 2$  для функции  $F(\beta, \Gamma \tau)$  справедливо

$$F(\beta, \Gamma \tau) = \begin{cases} 1, & \Gamma \tau(\beta + 1) < 1, \\ 1 - \left( 1 - \frac{4}{3\beta} \operatorname{sh}^2 \left( \frac{\varphi}{3} \right) \right)^{3/2}, & \Gamma \tau(\beta + 1) > 1. \end{cases} \quad (16)$$

где

$$\operatorname{sh} \varphi = \frac{3}{2} \cdot \frac{\sqrt{3\beta}}{\Gamma \tau}. \quad (17)$$

Нетрудно убедиться, что при  $\beta = 0$  выражения (15) и (16) переходят в (12). Ниже мы поясним, каким образом можно вывести соотношения (11)–(16).

Функции  $F(\beta, \Gamma \tau)$  при разных значениях параметра  $k$  демонстрируют схожее поведение при увеличении  $\Gamma \tau$ , отличаясь только кривизной ниспадающих частей графиков. На рис. 4 показаны графики величины  $N$  как функции  $\Gamma \tau$  при  $k = 1$  и различных значениях  $\beta$ :  $\beta = 0,5; 1,0; 2,0$ .

Кривая 1 соответствует исходной модели Ричардсона (12). Сравнение расчетных кривых на рис. 4 с экспериментальными данными на рис. 3 показывает, что для достижения лучшего согласия с экспериментом необходимо дальнейшее развитие модели. Детальное обсуждение возможного развития модели в направлении учета различных релогических факторов, связанных с взаимодействием тромбоцитов со стенкой сосуда, показало, что многие из этих факторов на феноменологическом уровне оказываются уже учтенными при использовании предположения (13) [4]. Поэтому наиболее естественным обобщением рассматриваемой модели будет учет неоднородного распределения тромбоцитов по поперечному сечению сосуда, надежно установленного в эксперименте. Элементарные соображения приводят к следующему выражению для величины  $N$  [3]:

$$N = 2R \int_0^{y_{\max}} n(y)v(y) \cos \theta dy = 2R^3 \Gamma \int_0^{\theta_1} n(R \sin \theta) \cos^2 \theta \sin \theta d\theta, \quad (18)$$

где  $y = R \sin \theta$ ,  $n(y)$  – концентрация тромбоцитов на расстоянии  $y$  от стенки сосуда. Верхний предел интегрирования  $\theta_1$  определяется следующим образом:  $\theta_1 = \pi/2$ , если  $(\Gamma \tau (\beta + 1) < 1$ . При  $(\Gamma \tau (\beta + 1) > 1$  угол  $\theta_1$  находится как лежащий в первом квадранте корень уравнения

$$\Gamma \tau \sin \theta_1 (1 + \beta \sin^k \theta_1) = 1. \quad (19)$$

Отметим, что результат Ричардсона (см. [1]) получается из (18) при  $n(y) = n_0$ .

Именно таким образом, с использованием (19), может быть проведен численный расчет развиваемой модели. В работе [3] предложен другой метод расчета моделей, соответствующий более удачному выбору математического аппарата, который позволяет строить графики зависимости  $F(\beta, \Gamma \tau)$  от  $\Gamma \tau$  при любых неотрицательных значениях параметров  $\beta$  и  $k$  и произвольного модельного выражения для концентрации тромбоцитов  $n(y)$ . С помощью соотношений (11) и (18) получаем  $F(\beta, \Gamma \tau) = 1$

при  $\Gamma \tau (\beta + 1) \leq 1$ , и

$$F(\beta, \Gamma \tau) = \frac{3}{n_0} \int_0^{\theta_1} n(R \sin \theta) \cos^2 \theta \sin \theta d\theta, \quad (20)$$

при  $\Gamma \tau (\beta + 1) > 1$ .

Вводим обозначения  $v = \Gamma \tau$ ,  $w = vF(\beta, v)$ ,  $p = \sin \theta_1$ . Величина  $v$  пропорциональна скорости кровотока, а  $w$  – числу активированных тромбоцитов, в то время как  $p$  – это произвольный численный параметр. Уравнение (19) записывается в виде

$$vp(1 + \beta p^k) = 1, \quad (21)$$

и мы вводим первое параметрическое уравнение:

$$v(p) = \frac{1}{p(1 + \beta p^k)}. \quad (22)$$

С помощью (20) получаем второе параметрическое уравнение

$$w(p) = \frac{1}{p(1 + \beta p^k)} \cdot \frac{3}{n_0} \int_0^{\arcsin p} n(\sin \theta) \cos^2 \theta \sin \theta d\theta$$

или, после подстановки  $s = \sin \theta$ ,

$$w(p) = \frac{1}{p(1 + \beta p^k)} \cdot \frac{3}{n_0} \int_0^p n(s) s \sqrt{1 - s^2} ds, \quad (23)$$

$0 < p \leq 1$ .

Уравнения (22) и (23) позволяют строить графики зависимости функции  $w$  от  $v$  с помощью набора любых стандартных пакетов программ, например Derive или Maple. Обратим внимание на то, что для простейшей модели Ричардсона интеграл в (23) вычисляется аналитически:

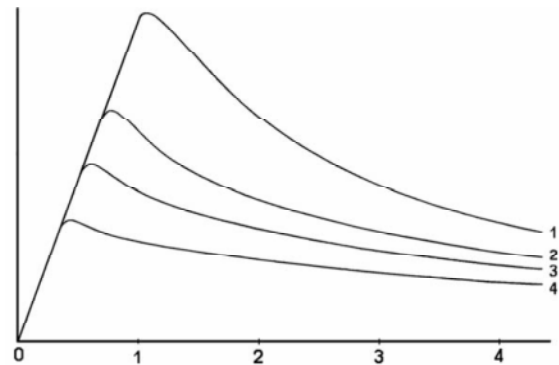


Рис. 4

$$v(p) = \frac{1}{p(1 + \beta p^k)},$$

$$w(p) = \frac{1}{p(1 + \beta p^k)} (1 - (1 - p^2)^{3/2}),$$

$$0 < p < 1.$$

Выражение (12) получается отсюда при  $\beta = 0$ , поскольку при этом  $p = 1/v$  и  $w = v(1 - (1 - v^{-2})^{3/2})$ .

В случае, когда  $n$  не является константой, параметрические уравнения записываются в виде:

$$v(p) = \frac{1}{p(1 + \beta p^k)},$$

$$w(p) = \frac{1}{p(1 + \beta p^k)} \cdot \frac{I(p)}{I(1)}, \quad (24)$$

где

$$I(p) = \int_0^p n(s) s \sqrt{1 - s^2} ds.$$

Представление (24) справедливо при

$$p \in (0, 1], \text{ и } w = v = 1 / (p + \beta p^{k+1})$$

при  $p \in [1, \infty)$ .

Расчеты показали, что удовлетворительное согласие экспериментальных данных и модельных кривых получается в случае, когда  $k = 1$ , а выражение для концентрации  $n(s)$  аппроксимируется формулой

$$n(s) = 2 - ((1,8s^2 - 0,3)^2 - 0,8)^2.$$

Экспериментальная зависимость скорости роста тромба от скорости кровотока, представленная на рис. 3, допускает проведение в рамках указанной погрешности опыта и такой кривой, у которой ниспадающая часть при достаточно большой скорости крови заменяется медленно растущей частью. К сожалению, этот довольно неожиданный экспериментальный результат не был в дальнейшем ни подтвержден, ни опровергнут в последующих исследованиях. Его экспериментальное подтверждение вызвало бы дальнейшее кардинальное развитие феноменологической модели, поскольку это означало бы недостаточность концепции времени активации для адекватного описания происходящих при росте тромба микроскопических процессов.

### 3. ОБЩАЯ КАРТИНА РОСТА ТРОМБА

Рассмотрение моделей движения крови в сосуде с растущим тромбом и роста тромба за счет активации движущихся в потоке тромбоцитов позволяет исследовать вопрос о зависимости размеров тромба от времени. Простейшая модель, основанная на анализе изложенных выше экспериментальных данных, базируется на дифференциальном уравнении, предложенном в [10]

$$\frac{dM}{d\tau} = \psi(M), \quad (25)$$

которое должно решаться при начальном условии:

$$M(t)|_{t=0} = M(0) = 0. \quad (26)$$

Функция  $\psi(M)$  в соответствии с экспериментальными данными была выбрана в [10] в виде:

$$\psi(M) = a\varphi(M) \exp(-b\varphi(M)), \quad (27)$$

где функция  $\varphi(M)$  определяется выражением (4). Выбор функции  $\psi(M)$  в виде (27) соответствует линейной зависимости  $dM/dt$  при малой скорости крови ( $b\varphi(M) \ll 1$ ) и практически экспоненциальному убыванию  $dM/dt$  при большой скорости крови ( $b\varphi(M) \gg 1$ ).

Уравнение (25) совместно с (26) и (27) завершает построение математической модели рассматриваемого явления. Эта модель содержит четыре феноменологических параметра:  $a$ ,  $b$ ,  $\gamma$  и  $\varepsilon$ . Простота этой модели позволяет провести аналитическое исследование и частичное определение области возможных значений феноменологических параметров [6]. Начнем с анализа свойств функции  $\psi(M)$ . Условие экстремума этой функции

$$\frac{d\psi(M)}{dM} = 0$$

приводит к следующим двум уравнениям:

$$\frac{d\varphi(M)}{dM} = 0, \quad (28)$$

$$1 - \beta\varphi(M) = 0. \quad (29)$$

Положение одного из экстремумов функции  $\psi(M)$  совпадает с положением максимума функции  $\varphi(M)$ . Экстремум функции

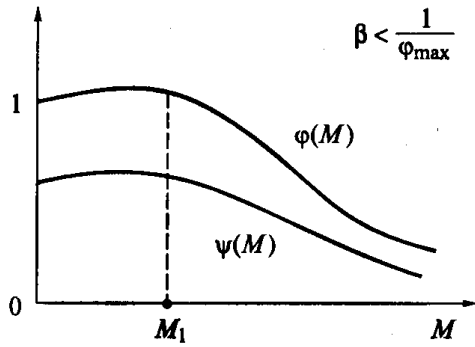


Рис. 5

$\varphi(M)$  уже был рассмотрен выше (соотношения (8) и (9)). Поэтому анализ условий (28) и (29) приводит к следующим результатам. Если значение феноменологического параметра  $b$  удовлетворяет неравенству  $b < \varphi_{max}^{-1}$ , то функция  $\psi(M)$  имеет только один максимум, положение которого совпадает с положением максимума  $\varphi(M)$ . Графики функций  $\varphi(M)$  и  $\psi(M)$  в этом случае показаны на рис. 5.

Если значения параметра  $b$  лежат в интервале  $\varphi_{max}^{-1} < b < 1$ , то функция  $\psi(M)$  имеет три экстремума: один минимум в точке  $M = M_1$  и два максимума по обе стороны от этого минимума, причем правый максимум расположен в области значений  $M$ , где  $\varphi(M) > 1$ . Этот случай показан на рис. 6.

Если значения параметра  $b$  превосходят единицу ( $b > 1$ ), то у функции  $\psi(M)$  имеется минимум в точке  $M = M_1$ , максимум на границе области определения функции при  $M = 0$  и ещё один максимум справа от  $M_1$ , который расположен в области, где  $\varphi(M) < 1$  (рис. 7).

Показанные на рис. 5–7 графики функций  $\varphi(M)$  и  $\psi(M)$  соответствуют следую-

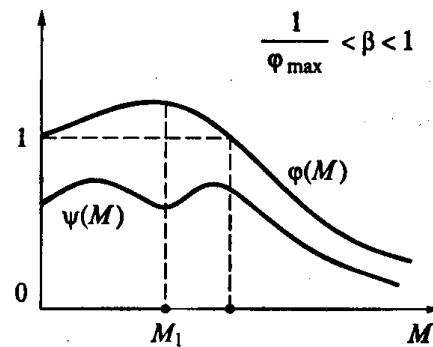


Рис. 6

щей картине роста тромба в обсуждаемой математической модели. В самом начале образования тромба функция  $\psi(M)$  увеличивается с ростом  $M$  при значениях параметра  $b$ , лежащих в интервале  $[0, 1]$ , и уменьшается с ростом  $M$  при  $b > 1$ . Это означает, что скорость роста тромба с увеличением его размера в первом случае увеличивается и уменьшается во втором. Экспериментальная картина роста тромба со временем показана на рис. 8 [8].

Проведённый вычислительный эксперимент показал, что модельный график  $M(t)$  не имеет характерного для экспериментальной кривой «плато» при малых значениях  $b$  и любых значениях остальных параметров. Плато появляется только при значениях  $b$  порядка единицы. По мере увеличения параметра  $b$  длина плато также увеличивается, но его высота остаётся неизменной при постоянных значениях остальных параметров. Соотношение (7) определяет область возможных значений отношения  $\gamma/\varepsilon$ . Параметр  $\gamma$ , хотя и вводится в модель на основе гидродинамических соображений, связан с агрегационными свойствами активирован-

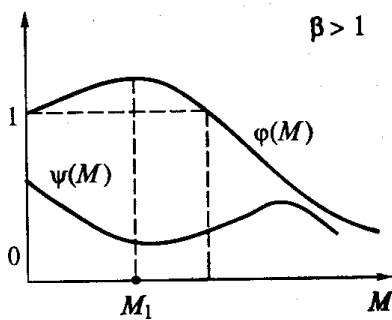


Рис. 7

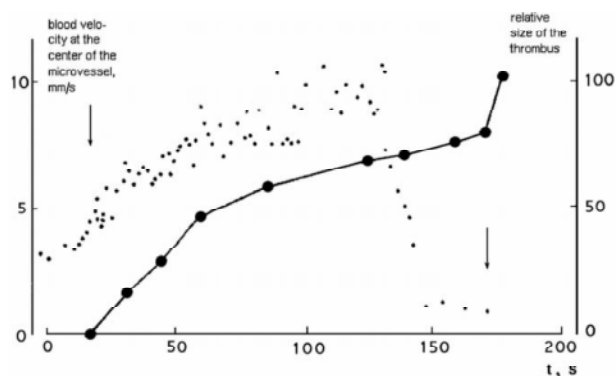


Рис. 8



ных тромбоцитов и определяет возрастание функции  $\varphi(M)$  в начале процесса, то есть начальный рост тромба в условиях, пока ещё справедливо уравнение непрерывности. Параметр  $\gamma$  также влияет на существование и временную зависимость плато на графике  $M(t)$ , где оно отсутствует при малых значениях  $\gamma$ . По мере увеличения  $\gamma$  плато появляется и затем увеличивается его временная продолжительность при условии, что параметр  $b$  имеет значение, допускающее образование плато. Параметр  $\varepsilon$  определяет вид кривой  $\varphi(t)$  на заключительной стадии роста тромба, сильно влияя на кривизну и скорость убывания функции  $\varphi(t)$  после прохождения максимума этой функции. Это означает, что параметр  $\varepsilon$  связан с компенсационным механизмом живого объекта, описывая его на феноменологическом уровне. Параметр  $a$  является масштабным параметром, который может использоваться для изменения временной продолжительности плато. На рис. 9 показан модельный график зависимости  $M(t)$  при использовании (25)–(27) и значений параметров:  $\varepsilon = 1$ ;  $\gamma = 2,5$ ;  $a = 10$ ;  $b = 0,9$ .

Отметим, что на рис. 9 показан один из экспериментальных результатов исследования, соответствующий случаю, когда плато на графике  $M(t)$  только начинает формироваться. В других опытах наблюдалось развитие плато в практически горизонтальную ступеньку.

Как уже отмечалось выше, математическая модель явления, выражаемая соотношениями (25)–(27), основана на ограниченном экспериментальном материале и не учитывает теоретических результатов, изложенных в предыдущем разделе. Поэтому она зани-

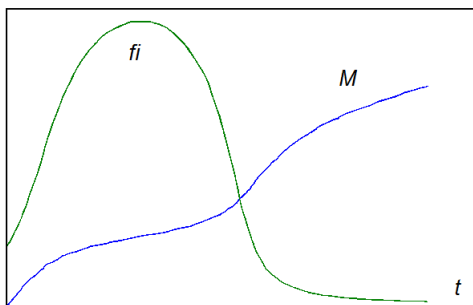


Рис. 9

мает низшее место в возможной иерархии моделей описываемого явления. Тем не менее, она достаточно успешно описывает его на качественном уровне, что наглядно демонстрирует общее положение о возможности описания сложных явлений достаточно простыми математическими моделями [6]. Исследование смысла и роли использованных феноменологических параметров позволило объяснить определённые наблюдаемые на опыте изменения картины роста тромба при варьировании условий эксперимента.

В работе [3] был предложен другой выбор функции  $\psi(M)$  в дифференциальном уравнении (25), который учитывает результаты, изложенные в предыдущем разделе:

$$\psi(M) = v(M)F(\beta, v(M)), \quad (30)$$

где  $v(M)$  определяется выражениями (4) и (10), а функция  $F$  – одним из полученных выше выражений. Поскольку функция  $\psi(M)$  положительна, то функция  $M(t)$  монотонно растёт со временем при  $t > 0$ . Из-за взаимно-однозначного соответствия между  $M$  и  $t$  можно переписать уравнение (25) как

$$dt = \frac{dM}{\psi(M)} \quad (31)$$

и получить соотношение

$$t = t_0 + \int_0^M \frac{dM}{\psi(M)} \quad (32)$$

для обратной функции  $t(M)$ . Тогда график зависимости  $M(t)$  получается путем отражения графика  $t(M)$  относительно биссектрисы, проведенной в первом квадранте системы координат. Для выполнения численного интегрирования в (32) необходимо иметь явное выражение для  $\psi(M)$ . При учете зависимости концентрации тромбоцитов от расстояния до стенки сосуда в общем случае этого нельзя сделать при использовании параметрических уравнений. Однако в случае, когда уравнение

$$v(p + \beta p^{k+1}) = 1$$

разрешимо в явном виде, такое выражение может быть получено. В частности, при  $k = 1$  это уравнение квадратное, и его положительный корень есть

$$p(v) = (\sqrt{v^2 + 4v\beta}) / (2v\beta). \quad (33)$$

Подстановка (33) в (24) приводит к окончательным соотношениям:

$$\begin{aligned} \psi(M) &= \frac{v}{I(1)} \cdot \int_0^{p(v)} n(s)s\sqrt{1-s^2} ds, \\ I(1) &= \int_0^1 n(s)s\sqrt{1-s^2} ds, \\ p(v) &= \sqrt{v^2 + 4v\beta} - v / (2v\beta), \\ v &= \frac{v_0}{\exp(\varepsilon M) - \gamma M}. \end{aligned} \quad (34)$$

Вычислительный эксперимент показал, что наилучшее согласие экспериментальной кривой на рис. 8 с модельной кривой, получаемой на основе данного варианта математической модели наблюдается при значениях параметров  $\varepsilon = 1$ ;  $\gamma = 2,66$ ;  $\beta = 0,5$ ;  $k = 1$ ;  $v_0 = 10$  (рис. 10).

Величина  $v_0$  в выражении для  $v(M)$  может рассматриваться как масштабный параметр, с помощью которого устанавливается соответствие между временными осями на экспериментальном и модельном графиках. В рассматриваемой модели параметром, определяющим форму плато на модельной кривой, является  $\gamma$ , смысл которого такой же, как и в предыдущем варианте модели. Таким же, естественно, остаётся и смысл параметра  $\varepsilon$ . Оба рассмотренных варианта моделей зависимости  $M(t)$  допускают обобщение на случай, когда ниспадающая часть возможного графика на рис. 3 заменяется медленно растущей частью. Отметим близость значений параметров  $\gamma$  и  $\varepsilon$  в двух рассмотренных вариантах математической модели.

Отметим также, что, наряду с феноменологическими математическими моделями, разрабатываются и микроскопические модели, в которых исследуются различные механизмы взаимодействия тромбоцитов с другими компонентами крови и стенкой сосуда. Например, в работе [11] для описания системы вводятся 59 параметров и, соответственно, 59 уравнений для различных характеристик. Однако практическая ценность таких

моделей может быть установлена только в будущем, когда появится возможность явного вычисления этих параметров из микроскопических соображений или их независимого экспериментального определения.

#### 4. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На протяжении всей работы мы отмечаем характерные моменты, связанные со спецификой математического моделирования сложного междисциплинарного явления, каким является процесс лазер-индуцированного тромбообразования в живых организмах. Сейчас мы остановимся на тех моментах, обсуждение которых целесообразно провести после ознакомления со всеми этапами и разделами работы.

Рассмотренные варианты феноменологической модели лазер-индуцированного тромбоза наглядно демонстрируют эффективность математического моделирования сложных явлений, для которых неизвестны законы, описывающие отдельные составляющие происходящих процессов. Как уже отмечалось выше, здесь отчётливо прослеживается иерархический характер цепочки моделей, отражающий разную степень детализации описания этих процессов. Прежде всего, подчеркнём, что модельные графики функции  $M(t)$  соответствуют определённой усреднённой картине роста тромба со временем, когда огрублённый временной масштаб определяется временем активации тромбоцитов. Именно это время и является наименьшим временным промежутком, фигурирующим в развиваемой теории. Выбор такого временного масштаба определяет воз-

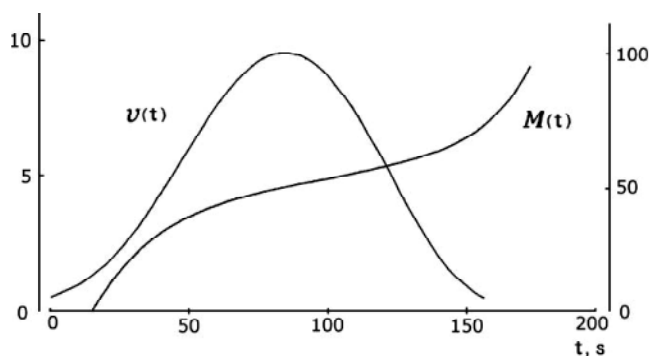


Рис. 10

возможность «сглаживания» экспериментальных кривых (а точнее, даже ломаных) на рис. 1 и замену их одной усреднённой гладкой кривой на рис. 2. При этом, естественно, выпадают из рассмотрения некоторые детали процесса, происходящие за меньшие времена, приводящие к излому экспериментальных кривых на рис. 1.

К таким деталям относятся, например, явление отрыва уже присоединившихся к растущему тромбу тромбоцитов, что приводит к немонотонному поведению кривой на участке, где в среднем наблюдается её рост, и ряд других явлений, описанных в [4]. При желании описать процессы, происходящие в потоке крови на временах, меньших времени активации, необходимо проводить явное рассмотрение таких явлений. Установление иерархии временных масштабов в процессе тромбообразования позволит более полно детализировать его описание на различных стадиях, то есть на различных характерных временах.

На примере изложенных вариантов модели демонстрируется возможность разного выбора математического аппарата. В качестве примера здесь можно указать на выбор функции  $u(M)$  в виде (27) в первом варианте общей картины роста тромба: несмотря на то, что использование концепции времени активации позволило объяснить экспериментальные данные на рис. 3 на основе выведенных выражений (15)–(17), аппроксимация экспериментальной кривой в первом варианте модели проводилась с помощью более простого выражения (27). При этом использовалось хорошо известное положение о возможности сколь угодно точного представления любой кривой с помощью различных непрерывных или разрывных функций. При этом, разумеется, изменяется набор вводимых феноменологических параметров и смысл каждого из них. Использование более простого выражения (27) для функции  $\psi(M)$  позволило провести

более детальное качественное исследование полученных выражений и определение смысла введённых параметров, предшествующее численному расчёту.

В рамках выбранного математического аппарата возможны различные варианты проведения численного расчёта на основе полученных выражений. В частности, проведение численных вычислений с использованием формул (32)–(34) требует двойного интегрирования, вначале при вычислении функции  $\psi(M)$ , а затем при вычислении интеграла (32). Вместо двойного интегрирования уравнение для нахождения  $\psi(M)$  можно записать в виде:

$$\frac{1}{v} \frac{dM}{dt} = \frac{1}{I(1)} \cdot \int_0^{p(v)} n(s) s \sqrt{1-s^2} ds.$$

Продифференцировав правую и левую части этого уравнения по времени, несложно получить дифференциальное уравнение 2-го порядка, не содержащее интегрирования. Таким образом, возникает возможность вместо двойного интегрирования попытаться решать дифференциальное уравнение 2-го порядка каким-либо численным методом. Естественно, эффективность реализации зависит от того, какие методы используются при вычислении и какие программы написаны для вычислений. Однако при обучении математическому моделированию целесообразно использовать вычислительные среды, например Matlab, которые включают стандартные процедуры, такие как интегрирование и решение дифференциальных уравнений. Использование таких процедур показывает, что способ численной реализации, заключающийся в решении дифференциального уравнения 2-го порядка, требует времени на 2 порядка меньше, чем при двойном интегрировании с использованием формул (32)–(34). В то же время использование различных вариантов расчёта может служить одним из методов контроля правильности решения поставленной задачи.

## Литература

1. Richardson P.D. Effect of blood flow velocity on growth rate of platelet thrombi // Nature, 1973, 245. P. 103–104.

2. Kondratyev A.S., Mikhailova I.A., Petrishchev N.N. Effect of blood flow velocity on platelet thrombi formation in microvessels // *Biophysica*, 1990, 35. P. 469–472.
3. Alenitsyn A.G., Kondratyev A.S., Mikhailova I.A., Siddique I. Mathematical modeling of thrombus growth in mesenteric vessels // *Mathematical Biosciences*, 2010, 224. P. 29–34.
4. Kondratyev A.S., Mikhailova I.A. Modeling of laser-induced thrombus formation in microvasculature. *Mathematical Modeling*, Ch.5, Ed. Chr. Brennan. N.Y.: Nova Science Publishers, Inc., 2011.
5. Кондратьев А.С., Ляцев А.В. Математическое моделирование в современной системе образования // *Вестник СЗО РАО*, 2011. № 1 (11).
6. Бордовский Г.А., Кондратьев А.С., Чоудери А.Д.Р. Физические основы математического моделирования. М.: Academia, 2005.
7. Кондратьев А.С., Филиппов М.Э. Математическое моделирование реальных процессов // *Компьютерные инструменты в образовании*, 1999. № 1. С. 3–10.
8. Sato M., Oshima N. Hemodynamics at stenosis formed by growing platelet thrombi in mesenteric microvasculature of rat // *Microvasc. Res.*, 1986, 31. P. 66–76.
9. Begent N., Born G.V.R. Growth rate in vivo platelet thrombi, produced by iontophoresis of ADP as a function of mean blood velocity // *Nature*, 1970, 227. P. 926–930.
10. Petrishchev N.N., Kondratyev A.S., Mikhailova I.A. The effect of flow on thrombus growth in mesenteric vessels // *Sixth World Congress for Microcirculation*. Munich, Germany, 1996. P. 487–490.
11. Kuharsky A.L., Fogelson A.L. Surface – mediated control of blood coagulation: the role of binding site densities and platelet deposition // *Biophys. J.*, 2001, 80. P. 1050–1074.

#### Abstract

The hierarchical chain of mathematical models of laser – induced thrombosis in microvessels is developed. Richardson’s phenomenological model is extended to describe the realistic feature of phenomenon. The main directions of the generalization are the dependence of platelet activation time on the distance from the injured vessel wall and the non-homogeneity of the platelet distribution in blood flow in the vicinity of the vessel wall. The generalization of the model corresponds to the main experimental results and theoretical considerations concerning thrombus formation obtained in recent years.

**Keywords:** mathematical model, blood microvessels, platelets, activation time, blood velocity, thrombus growth rate.

**Кондратьев Александр Сергеевич,**  
академик РАО, доктор физико-  
математических наук, профессор  
кафедры методики обучения физике  
РГПУ им. А.И. Герцена,  
[Kondrat6125@mail.ru](mailto:Kondrat6125@mail.ru),

**Ляцев Александр Викторович,**  
доктор физико-математических  
наук, профессор, заведующий  
кафедрой методики обучения физике  
РГПУ им. А.И. Герцена,  
[Urt\\_eno@mail.ru](mailto:Urt_eno@mail.ru),

**Михайлова Ирина Анатольевна,**  
доктор биологических наук,  
профессор кафедры физики,  
математики и информатики  
СПбГМУ им. И.П. Павлова,  
ведущий научный сотрудник  
Федерального центра сердца, крови и  
эндокринологии им. В.А. Алмазова,  
[fisika45@mail.ru](mailto:fisika45@mail.ru)



Наши авторы, 2012.  
Our authors, 2012.