

Министерство образования Республики Беларусь  
Учреждение образования  
«Белорусский государственный университет  
информатики и радиоэлектроники»

*На правах рукописи*

УДК 004.942, 615.47

Волков  
Борис Григорьевич

**МОДЕЛИРОВАНИЕ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА ЧЕЛОВЕКА**

**АВТОРЕФЕРАТ**

магистерской диссертации на соискание степени  
магистра технических наук  
по специальности 1-38 80 03 Приборы, системы и изделия медицинского  
назначения

---

Научный руководитель  
Бондарик В. М.  
к.т.н., доцент

---

Минск 2017

Работа выполнена на кафедре электронной техники и технологии учреждения образования «Белорусский государственный университет информатики и радиоэлектроники»

Научный руководитель: **Бондарик Василий Михайлович**,  
кандидат технических наук, доцент кафедры электронной техники и технологии учреждения образования «Белорусский государственный университет информатики и радиоэлектроники»

Рецензент: **Борискевич Анатолий Антонович**,  
доктор технических наук, профессор кафедры сетей и устройств телекоммуникаций учреждения образования «Белорусский государственный университет информатики и радиоэлектроники»

Защита диссертации состоится «17» января 2017 г. года в 9.00 часов на заседании Государственной комиссии по защите магистерских диссертаций в учреждении образования «Белорусский государственный университет информатики и радиоэлектроники» по адресу: 220013, Республика Беларусь, г. Минск, ул. П.Бровки, д. 6, ауд. 135.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке учреждения образования «Белорусский государственный университет информатики и радиоэлектроники».

## ВВЕДЕНИЕ

Система гемостаза (системы свертывания крови) является одной из основных систем организма, поскольку выполняет важную функцию сохранения постоянства внутренней среды организма. В настоящее время проблема диагностики состояния гемостаза является актуальной в связи с постоянным увеличением числа такого рода заболеваний.

Врачи нуждаются как в точной информации о характеристиках гемостаза пациента, так в надежном, универсальном и удобном инструменте исследования, который позволит получить детальное представление о состоянии системы гемостаза и возможных причинах нарушений.

На сегодняшний день исследования процессов гемокоагуляции проводятся в основном лабораторным способом на фотометрических анализаторах с использованием плазменных материалов. Однако выполнение прямых измерительных экспериментов отличается высокой стоимостью и большими затратами на реактивы и оборудование. В то время как проведение исследований с использованием математической модели кинетики свертывающей системы открывает широкие возможности перед исследователем: сокращает стоимость, позволяет гибко варьировать многочисленные параметры, визуализировать результаты, накапливать базу результатов опытов для последующего анализа.

Преимуществами компьютерного математического моделирования являются: экономичность; возможность моделирования гипотетических ситуаций; возможность реализации труднопроизводимых режимов; возможность изменения масштаба времени; простота многоаспектного анализа; большая прогностическая сила вследствие возможности выявления общих закономерностей. Таким образом, моделирование кинетики свертывания крови дает возможность изучать процесс в достаточной полноте: предсказывать критические ситуации, выявлять механизмы формирования патологии.

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### **Актуальность темы исследования.**

Выполнение прямых измерительных экспериментов отличается высокой стоимостью, т.е. большими затратами на реактивы и оборудование, а также жесткими временными ограничениями. Проведение исследований путем математического моделирования открывает широкие возможности перед исследователем: сокращает стоимость, позволяет гибко варьировать многочисленные параметры, визуализировать результаты, накапливать базу результатов опытов для последующего анализа.

### **Цель и задачи исследования.**

Целью диссертации является разработка программного средства для моделирования кинетики свертывания крови.

Для выполнения поставленной цели в работе были сформулированы следующие задачи:

- провести анализ механизмов образования фибринового сгустка и выбор математической модели процесса гемокоагуляции;
- решить математическую модель численными методами;
- разработать алгоритм работы программы.
- разработать и протестировать разработанное программное средство;
- провести моделирование и сравнение его результатов с результатами практических экспериментов.

**Объектом** исследования является математическое моделирование системы гемостаза человека.

**Предметом** работы выступают численные значения характеристик свертывающей системы человека.

### **Область исследования.**

Содержание диссертационной работы соответствует образовательному стандарту высшего образования второй ступени (магистратуры) специальности 1-38 80 03 «Приборы, системы и изделия медицинского назначения».

### **Основные положения, выносимые на защиту.**

1. Модель пространственно-временной динамики свертывания крови под воздействием ультразвука.
2. Алгоритм решения математической модели сеточными методами.
3. Программное средство моделирования пространственно-временной динамики свертывания крови под воздействием ультразвука.

**Теоретическая значимость** диссертации заключается в том, что представлено моделирование свертывания крови, демонстрирующее влияние ультразвуковых колебаний на процесс гемокоагуляции.

**Практическая значимость** диссертации состоит в том, что разработанное программное средство моделирования пространственно-временной динамики свертывания крови может быть использовано в качестве инструмента для теоретического исследования биофизики свертывания крови, а также для планирования и анализа экспериментов.

**Публикации.**

Основные положения работы и результаты диссертации изложены в двух опубликованных работах общим объемом 4,0 п.л.

**Структура и объем работы.**

Структура диссертационной работы обусловлена целью, задачами и логикой исследования. Работа состоит из введения, четырех глав и заключения, библиографического списка и приложений. Общий объем диссертации – 83 страницы. Работа содержит 10 таблиц, 14 рисунков. Библиографический список включает 45 наименований.

## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Во **введении** рассмотрено современное состояние проблемы исследования процессов гемокоагуляции, определены основные направления исследований, а также дается обоснование актуальности темы диссертационной работы.

В **первой главе** был проведен анализ механизмов образования фибринового сгустка, рассмотрены два типа гемостаза: первичный (сосудисто-тромбоцитарный или микроциркуляторный) и вторичный (плазменный или коагуляционный).

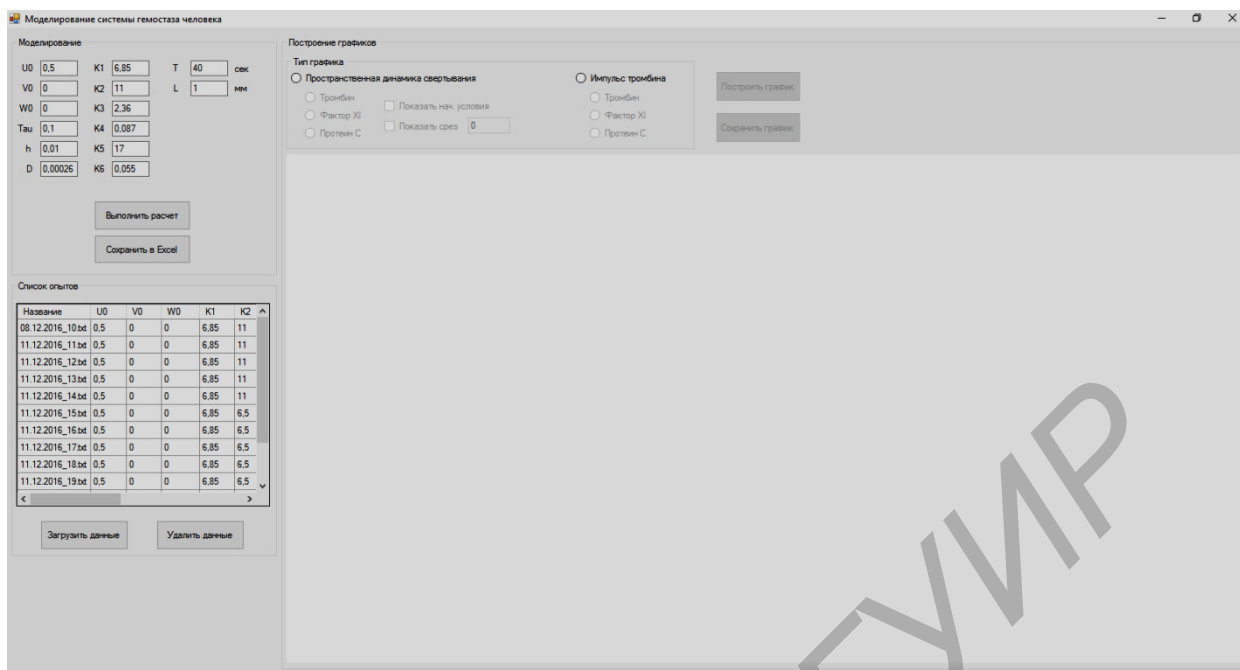
Были рассмотрены существующие в настоящее время математические модели свертывания крови, среди которых была выбрана модель пространственно-временной динамики свертывания крови, представляющая собой систему дифференциальных уравнений в частных производных, описывающих скорости химических реакций факторов свертывания:

$$\begin{cases} \frac{\partial u}{\partial t} = D\Delta u + K_1 \cdot u \cdot v \cdot (1 - u) \cdot \frac{(1 + K_2 \cdot u)}{(1 + K_3 \cdot w)} - u \\ \frac{\partial v}{\partial t} = D\Delta v + u - K_4 \cdot v \\ \frac{\partial w}{\partial t} = D\Delta w + K_5 \cdot u^2 - K_6 \cdot w \end{cases}$$

Данная модель была выбрана в силу того, она превосходит существующие аналоги корректностью описания биохимии свертывания и успешно прошла тестирование сравнением с большим набором экспериментальных данных. Модель включает переменные, которые соответствуют тромбину, фактору XI и протеину С. Данная модель позволила выделить в системе свертывания блоки реакций, ответственных за определенные стадии свертывания.

Во **второй главе** система была решена численными методами, для чего использовалась разностная сеточная аппроксимация явного вида с использованием метода Рунге-Кутты порядка 2(3). На основании полученных расчетных формул был составлен вычислительный алгоритм.

В **третьей главе** был разработан алгоритм работы программы, её структура, выбраны программные средства разработки, дано описание функциональных модулей и описание функционирования системы в целом. Графический интерфейс разработанного программного средства приведен на рисунке 1:



**Рисунок 1 – Графический интерфейс программы**

Кроме этого в разделе было дано описание программы тестирования разработанного программного средства и результаты проведенного тестирования. Было составлено руководство пользователя по использованию программного продукта, а также приведены аппаратные и программные требования к нему.

В четвертой главе представлены результаты моделирования пространственно-временной динамики свертывания крови с использованием разработанного программного средства. Моделирование проводили путем изменения параметров  $K_2$  (скорость производства тромбина) и  $K_6$  (скорость инактивации протеина C).

Модель пространственно-временной динамики свертывания крови, использованная в работе, также позволяет проводить моделирование свертывания крови при воздействии физическими факторами, в частности ультразвуковыми волнами.

Взаимодействие ультразвуковых колебаний с пробой крови во время образования фибринового сгустка моделировалось изменением интенсивности ультразвука, что отражалось в изменении коэффициента диффузии, как зависимость от частоты и амплитуды колебаний.

Анализ результатов проведенного моделирования показал, что изменений значений коэффициента диффузии не наблюдается при воздействии на пробу крови ультразвуковых колебаний любой частоты из диапазона 100-2000 кГц амплитудой 0,01 мкм. Также не происходит

изменений концентраций, если величина амплитуды составляет 0,1 мкм, а частота - до 500 кГц. Эти значения параметров соответствуют тем значениям интенсивностей ультразвука, что соответствуют терапевтическому диапазону и не вызывают кавитационного эффекта.

Это свидетельствует о том, что применение ультразвука с указанными параметрами, не может повлиять на процессы свертывания крови и дает возможность применять его для диагностических целей.

Библиотека БГУИР



## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В рамках диссертационного исследования в качестве теоретического базиса для выполнения моделирования процессов гемокоагуляции был проведен анализ механизмов образования фибринового сгустка, рассмотрены два типа гемостаза: первичный (сосудисто-тромбоцитарный или микроциркуляторный) и вторичный (плазменный или коагуляционный).

На основании полученных знаний об устройстве коагуляционного каскада, как сложном, многостадийном, ферментативном, цепном процессе, был проведен анализ имеющихся на сегодняшний день математических моделей свертывания крови, среди которых выбрана модель пространственно-временной динамики свертывания крови [4], представляющая собой систему дифференциальных уравнений в частных производных, описывающих скорости химических реакций факторов свертывания.

Далее система была решена численными методами, для чего использовалась разностная сеточная аппроксимация явного вида с использованием метода Рунге-Кутты порядка 2(3). На основании полученных расчетных формул был составлен вычислительный алгоритм.

В результате проведенной работы было разработано программное средство моделирования системы гемостаза человека, для чего был использован паттерн Model-View-Controller (MVC). Программа имеет интуитивно понятный интерфейс для пользователя, для ее использования не требуется специального обучения. Программа не требует установки. Разработанное приложение прошло тестирование и успешное завершение тестов, свидетельствует о работоспособности продукта в целом.

Далее было проведено моделирование пространственно-временной динамики свертывания крови, получены и проанализированы различные режимы распространения импульса тромбина.

Также было проведено компьютерное моделирование процесса свертывания крови при воздействии ультразвуковых колебаний на пробу и в его отсутствии.

Анализируя результаты моделирования, выяснили, что применение для проведения исследований ультразвуковых колебаний амплитудой от 0,01 мкм до 1 мкм в диапазоне частот 100-2000 кГц не вызывает изменений концентраций факторов или они очень незначительны, что позволяет успешно применять ультразвук с указанными параметрами для диагностических целей.

Исходя из данных, полученных в результате моделирования, можем сделать вывод, что разработанное в работе программное средство может быть использовано в качестве инструмента для теоретического исследования биофизики свертывания крови, а также для планирования и анализа экспериментов. Выявленные закономерности влияния ультразвуковых колебаний на процессы свертывания крови и взаимодействия факторов системы свертывания могут быть использованы для новых исследований системы гемостаза, открывают путь для создания новых методов диагностики и фармакологического воздействия на систему свертывания.

### Список опубликованных работ

1. Лашкевич, Е.М., Волков, Б.Г. Обучающий модуль моделирования гемостаза / Е.М. Лашкевич, Б.Г. Волков // Дистанционное обучение – образовательная среда XXI века: материалы IX международной научно-методической конференции, Минск, 3-4 декабря 2015 г. / БГУИР. – Минск, 2015. – С. 58-59

2. Лашкевич, Е.М., Волков, Б.Г. Моделирование воздействия ультразвука разной интенсивности на режимы распространения импульса тромбина / Е.М. Лашкевич, Б.Г. Волков // Альманах мировой науки. – 2016. – № 11-1(14). – С. 106-108