

УДК 534.29:612.115.2

МОДЕЛИРОВАНИЕ ВЛИЯНИЯ УЛЬТРАЗВУКА НА ПРОЦЕССЫ СВЕРТЫВАНИЯ КРОВИ

Е.М. ЛАШКЕВИЧ, канд. техн. наук, доц. В.М. БОНДАРИК

(Белорусский государственный университет информатики и радиоэлектроники, Минск)

Исследуется влияние ультразвука на параметры системы коагуляции в процессе формирования фибринового сгустка путем компьютерного моделирования коагуляции при воздействии на пробу крови ультразвуковыми колебаниями различной частоты и амплитуды. В качестве математической модели свертывания крови использовалась система из шестнадцати дифференциальных уравнений, в которых коэффициенты диффузии для каждого фактора свертывания рассматривались как зависящие от частоты и амплитуды ультразвуковых колебаний. Определены пороговые значения параметров ультразвуковых колебаний и показано, что воздействие на пробу крови ультразвуковыми колебаниями с параметрами, значения которых находятся ниже установленных порогов, не оказывает существенного влияния на процесс свертывания, что позволяет использовать ультразвук для диагностических и терапевтических целей. Выявлены закономерности влияния ультразвуковых колебаний с надпороговыми значениями параметров на процессы свертывания крови, позволяющие подробнее описать биохимию процессов свертывания, что может быть использовано для создания новых методов диагностики.

Введение. В настоящее время актуальность проблемы диагностики свертывающей системы крови очевидна, так как в мире постоянно увеличивается число заболеваний, связанных с системой гемостаза. Гемостаз, являясь одной из основных систем организма, выполняет важную функцию поддержания постоянства внутренней среды организма путем остановки кровотечения, восстановления структурной целостности сосудистого русла, сохранения физических и биологических свойств крови в случае воздействия различных экстремальных факторов.

Свертывание крови – это сложный многостадийный, каскадно-матричный процесс проферментно-ферментного преобразования, контролируемый многочисленными механизмами регуляции. Детальное представление о состоянии системы гемостаза и возможных причинах ее расстройства можно получить только в случае, если результаты диагностики являются точными и информативными. В клинических лабораториях на сегодняшний день исследования процессов гемокоагуляции проводятся в основном с использованием плазменных материалов и фотометрических методов, которые не всегда соответствуют требованиям к качеству и скорости исследований, выдвигаемым физиологическими особенностями исследуемого объекта. Применение ультразвуковых (УЗ) колебаний для оценки состояния системы свертывания крови позволяет исключить влияние на результаты измерений оптической прозрачности и густоты раствора, избежать необходимости предварительной подготовки пробы, что дает возможность сохранить ее естественное состояние [1].

При проектировании принципиально новых приборов – УЗ-коагулометров – необходимо выполнить большой объем исследований. Однако экспериментальное определение параметров процесса гемокоагуляции с использованием УЗ-колебание для детекции образования сгустка зачастую затратное и требует длительного времени. На правильность результатов исследований также может влиять степень профессионализма исполнителя. Моделирование позволяет решить указанные проблемы и открывает широкие возможности для проведения исследований, в том числе моделирование различных предполагаемых ситуаций, реализация режимов труднопроизводимых в реальности, изменение масштаба времени, проведение многоаспектного анализа, прогнозирование.

Таким образом, применение вычислительных моделей дает возможность воспроизводить процессы образования фибринового сгустка как *in vitro*, так и *in vivo*, принимая во внимание биохимические и механические факторы, влияющие на процесс свертывания, и изучать характеристики системы гемостаза при помощи исследования характеристик модели. Работа не с самим объектом, а с его моделью позволяет выявить основные факторы, определяющие состояние свертывающей системы крови, исследовать отклик системы на изменения ее параметров или параметров воздействующего физического фактора (УЗ-колебаний).

Большинство математических моделей процесса коагуляции представлены в виде систем нелинейных обычных дифференциальных уравнений (ОДУ) или дифференциальных уравнений в частных производных, которые описывают изменения концентрации гемостатических факторов и системы реакций диффузии. Вследствие того, что механизм свертывания крови чрезвычайно сложен, обычно моделируется лишь определенная часть от всего процесса либо модель значительно упрощается. К на-

стоящему времени разработаны математические модели для изучения роста тромба в потоке крови около стенки сосуда и начальной стадии роста тромба при кровотоке, внешнего и внутреннего пути коагуляции и др. [2 – 10].

В разработанных моделях не учитывается влияние внешних активирующих факторов, например ультразвука, на процессы коагуляции. Оценка влияния активирующих факторов на эти процессы может быть интересна различным категориям научных работников и практикующим специалистам.

Описание математической модели. Для моделирования влияния УЗ-колебаний на процессы коагуляции за основу была выбрана математическая модель пространственной динамики свертывания крови, разработанная группой под руководством Атауллаханова [11]. Данная модель корректно отображает биохимию свертывания по внешнему пути (молекулярные события, протекающие в ходе роста тромба) и успешно прошла тестирование сравнением с большим набором экспериментальных данных.

В модели для описания молекулярных процессов используется система шестнадцати дифференциальных уравнений [11], каждое из которых выведено в соответствии с положениями химической кинетики и выражает скорость химической реакции для определенного фактора свертывания.

Скорость ферментативной химической реакции с несколькими субстратами, конкурирующими за один фермент, определялась по следующей формуле:

$$\frac{dP^j}{dt} = \frac{k_{cat} \cdot E \cdot S^j}{K_M^j \cdot \left(\sum_{i=1}^n \frac{S^i}{K_M^i} \right) + E}, \quad (1)$$

где k_{cat} и K_M^j – константы, характеризующие превращение j -го субстрата S^j в j -й продукт P^j под действием фермента E .

Для оценки воздействия УЗ-колебаний на пробу крови коэффициенты диффузии для каждого фактора рассматривались как зависящие от частоты и амплитуды колебаний.

Диффузия в конденсированных средах определялась согласно закону Аррениуса:

$$D = D_0 e^{-\frac{E}{RT}}, \quad (2)$$

где D_0 – начальный коэффициент диффузии, мм²/мин; E – энергия активации диффузии, Дж/м³; R – газовая постоянная, Дж/моль·К; T – температура, К.

Для УЗ-колебаний энергию активации диффузии определили из выражения [12]:

$$E = 2 \cdot \pi^2 \cdot \rho \cdot f^2 \cdot A^2, \quad (3)$$

где ρ – плотность среды, кг/м³; f – частота колебаний, Гц; A – амплитуда УЗ-колебаний, м.

С учетом формул (2) и (3) система дифференциальных уравнений, описывающая пространственную динамику свертывания крови, приняла следующий вид:

$$\begin{aligned} \frac{du_3}{dt} = & (k_a^{7a,6} \cdot x_7 \cdot u_6 - k_d^3 \cdot u_3) - \frac{k_a^{10a-3,i} \cdot k_{cat}^{10,3} \cdot i_0 \cdot y_{10}^0 \cdot u_3}{K_M^{10,3} \cdot k_a^{10a-3,i} \cdot \left(1 + \frac{y_{10}^0}{K_M^{10,3}} + \frac{y_{10}^0}{K_M^{9,3}} \right)} + \\ & + \frac{k_{cat}^{7,10} \cdot x_{10} \cdot u_4}{K_M^{7,10} \cdot K_D^{10-5} + x_{10} + x_5 \cdot \left(1 + \frac{y_2}{K_M^{2,10}} \right)} + \frac{k_{cat}^{7,2} \cdot x_2 \cdot u_4}{K_M^{7,2} \cdot \left(1 + \frac{x_1 + y_1}{K_M^{1,2}} \right) + x_2}; \end{aligned} \quad (4)$$

$$\frac{du_4}{dt} = (k_a^{7,6} \cdot y_7 \cdot u_6 - k_d^4 \cdot u_4) - \frac{k_{cat}^{7,10} \cdot x_{10} \cdot u_4}{K_M^{7,10} \cdot K_D^{10-5} + x_{10} + x_5 \cdot \left(1 + \frac{y_2}{K_M^{2,10}} \right)} - \frac{k_{cat}^{7,2} \cdot x_2 \cdot u_4}{K_M^{7,2} \cdot \left(1 + \frac{x_1 + y_1}{K_M^{1,2}} \right) + x_2}; \quad (5)$$

$$\frac{du_6}{dt} = -(k_a^{7,6} \cdot x_7 \cdot u_6 - k_d^3 \cdot u_3) - (k_a^{7,6} \cdot y_7 \cdot u_6 - k_d^4 \cdot u_4); \quad (6)$$

$$\frac{\partial x_1}{\partial t} = \frac{k_{cat}^{1,2} \cdot y_1 \cdot x_2}{K_M^{1,2} + x_1 + y_1}; \quad (7)$$

$$\frac{\partial y_1}{\partial t} = -\frac{k_{cat}^{1,2} \cdot y_1 \cdot x_2}{K_M^{1,2} + x_1 + y_1}; \quad (8)$$

$$\frac{\partial x_2}{\partial t} = D_{2a} \cdot e^{-\frac{2\pi^2 \cdot p \cdot f^2 \cdot A^2}{RT}} \cdot \Delta x_2 + \frac{k_{cat}^{2,10} \cdot x_{10} \cdot y_2}{K_M^{2,10} \cdot K_D^{10-5} + x_{10} + x_5 \cdot \left(1 + \frac{y_2}{K_M^{2,10}}\right)} + \quad (9)$$

$$+ \frac{k_{cat}^{2,10-5} \cdot x_{10} \cdot x_5 \cdot y_2}{K_M^{2,10-5} \cdot K_D^{10-5} + x_{10} + x_5 \cdot \left(1 + \frac{y_2}{K_M^{2,10-5}}\right)} - k_a^{2,a} \cdot x_2 \cdot a_0;$$

$$\frac{\partial y_2}{\partial t} = D_2 \cdot e^{-\frac{2\pi^2 \cdot p \cdot f^2 \cdot A^2}{RT}} \cdot \Delta y_2 - \frac{k_{cat}^{2,10} \cdot x_{10} \cdot y_2}{K_M^{2,10} \cdot K_D^{10-5} + x_{10} + x_5 \cdot \left(1 + \frac{y_2}{K_M^{2,10}}\right)} - \frac{k_{cat}^{2,10-5} \cdot x_{10} \cdot x_5 \cdot y_2}{K_M^{2,10-5} \cdot K_D^{10-5} + x_{10} + x_5 \cdot \left(1 + \frac{y_2}{K_M^{2,10-5}}\right)}; \quad (10)$$

$$\frac{\partial x_5}{\partial t} = D_{5a} \cdot e^{-\frac{2\pi^2 \cdot p \cdot f^2 \cdot A^2}{RT}} \cdot \Delta x_5 + \frac{k_{cat}^{5,2} \cdot x_2 \cdot y_5}{K_M^{5,2} \cdot \left(1 + \frac{x_1 + y_1}{K_M^{1,2}}\right) + x_2} - k_i^{5,12} \cdot x_5 \cdot x_{12}; \quad (11)$$

$$\frac{\partial y_5}{\partial t} = D_5 \cdot e^{-\frac{2\pi^2 \cdot p \cdot f^2 \cdot A^2}{RT}} \cdot \Delta y_5 - \frac{k_{cat}^{5,2} \cdot x_2 \cdot y_5}{K_M^{5,2} \cdot \left(1 + \frac{x_1 + y_1}{K_M^{1,2}}\right) + x_2}; \quad (12)$$

$$\frac{\partial x_7}{\partial t} = D_{7a} \cdot e^{-\frac{2\pi^2 \cdot p \cdot f^2 \cdot A^2}{RT}} \cdot \Delta x_7 + \frac{k_{cat}^{7,10} \cdot x_{10} \cdot y_7}{K_M^{7,10} \cdot K_D^{10-5} + x_{10} + x_5 \cdot \left(1 + \frac{y_2}{K_M^{2,10}}\right)} + \frac{k_{cat}^{7,2} \cdot x_2 \cdot y_7}{K_M^{7,2} \cdot \left(1 + \frac{x_1 + y_1}{K_M^{1,2}}\right) + x_2}; \quad (13)$$

$$\frac{\partial x_8}{\partial t} = D_{8a} \cdot e^{-\frac{2\pi^2 \cdot p \cdot f^2 \cdot A^2}{RT}} \cdot \Delta x_8 + \frac{k_{cat}^{8,2} \cdot x_2 \cdot y_8}{K_M^{8,2} \cdot \left(1 + \frac{x_1 + y_1}{K_M^{1,2}}\right) + x_2} - h^8 x_8; \quad (14)$$

$$\frac{\partial y_8}{\partial t} = D_8 \cdot e^{-\frac{2\pi^2 \cdot p \cdot f^2 \cdot A^2}{RT}} \cdot \Delta y_8 - \frac{k_{cat}^{8,2} \cdot x_2 \cdot y_8}{K_M^{8,2} \cdot \left(1 + \frac{x_1 + y_1}{K_M^{1,2}}\right) + x_2}; \quad (15)$$

$$\frac{\partial x_9}{\partial t} = D_{9a} \cdot e^{-\frac{2\pi^2 \cdot p \cdot f^2 \cdot A^2}{RT}} \cdot \Delta x_9 + \frac{k_{cat}^{9,3} \cdot y_9^0 \cdot u_3}{K_M^{9,3} \cdot \left(1 + \frac{y_{10}^0}{K_M^{10,3}} + \frac{y_9^0}{K_M^{9,3}}\right)} + \frac{k_{cat}^{9,11} \cdot y_9^0 \cdot x_{11}}{K_M^{9,11} + y_9^0} - \frac{k_a^{9,a} \cdot x_9 \cdot a_0}{K_D^{9-8} + x_9 + x_8}; \quad (16)$$

$$\frac{\partial x_{10}}{\partial t} = D_{10a} \cdot e^{-\frac{2\pi^2 \cdot p \cdot f^2 \cdot A^2}{RT}} \cdot \Delta x_{10} + \frac{k_{cat}^{10,3} \cdot y_{10}^0 \cdot u_3}{K_M^{10,3} \cdot \left(1 + \frac{y_{10}^0}{K_M^{10,3}} + \frac{y_9^0}{K_M^{9,3}}\right)} + \frac{k_{cat}^{X,IXa} \cdot x_9 \cdot y_{10}^0}{K_D^{9-8} + x_9 + x_8 \cdot K_M^{10,9} + y_{10}^0} + \quad (17)$$

$$+ \frac{k_{cat}^{10,9-8} \cdot x_9 \cdot x_8 \cdot y_{10}^0}{K_D^{9-8} + x_9 + x_8 \cdot K_M^{10,9-8} + y_{10}^0} - \frac{k_a^{10,a} \cdot x_{10} \cdot a_0}{K_D^{10-5} + x_{10} + x_5};$$

$$\frac{\partial x_{11}}{\partial t} = D_{11a} \cdot e^{-\frac{2\pi^2 \cdot \rho \cdot f^2 \cdot A^2}{RT}} \cdot \Delta x_{11} + \frac{k_{cat}^{11,2} \cdot x_2 \cdot y_{11}^0}{K_M^{11,2} \cdot \left(1 + \frac{x_1 + y_1}{K_M^{1,2}} + \frac{y_{11}^0}{K_M^{11,2}}\right) + x_2} - h^{11} x_{11} \quad (18)$$

$$\frac{\partial x_{12}}{\partial t} = D_{12a} \cdot e^{-\frac{2\pi^2 \cdot \rho \cdot f^2 \cdot A^2}{RT}} \cdot \Delta x_{12} + \frac{k_{cat}^{12,2} \cdot x_2 \cdot y_{12}^0}{K_M^{12,2} \cdot \left(1 + \frac{x_1 + y_1}{K_M^{1,2}}\right) + x_2} - h^{12} x_{12}. \quad (19)$$

Три обыкновенных дифференциальных уравнения (4) – (6) служат для описания поверхностных плотностей факторов на активизирующей поверхности; тринадцать дифференциальных уравнений в частных производных (7) – (19) используются для описания факторов в объеме плазмы.

В математической модели переменные u_3, u_4, u_6 описывали кинетику поверхностной плотности факторов свертывания; $x_1, y_1, x_2, y_2, x_5, y_5, x_6, x_7, x_8, y_8, x_9, x_{10}, x_{11}$ – пространственную динамику объемных концентраций факторов свертывания крови. Обозначения переменных и начальных концентраций факторов свертывания представлены в таблице 1.

Таблица 1

Обозначения переменных

| Фактор свертывания | Обозначение переменной | Обозначение переменной в компьютерной модели | Обозначения начальных концентраций |
|--------------------|------------------------|--|------------------------------------|
| VIIa-TF | u_3 | $P(1)$ | – |
| VII-TF | u_4 | $P(2)$ | – |
| TF | u_6 | $P(3)$ | – |
| Ia (фибрин) | x_1 | $P(4)$ | – |
| I (фибриноген) | y_1 | $P(5)$ | y_1^0 |
| IIa (тромбин) | x_2 | $P(6)$ | – |
| II (протромбин) | y_2 | $P(7)$ | y_2^0 |
| Va | x_5 | $P(8)$ | – |
| V | y_5 | $P(9)$ | y_5^0 |
| VIIa | x_7 | $P(10)$ | – |
| VII | y_7 | – | y_7^0 |
| VIIIa | x_8 | $P(11)$ | – |
| VIII | y_8 | $P(12)$ | y_8^0 |
| IXa | x_9 | $P(13)$ | – |
| IX | y_9 | – | y_9^0 |
| Xa | x_{10} | $P(14)$ | – |
| X | y_{10} | – | y_{10}^0 |
| XIa | x_{11} | $P(15)$ | – |
| XI | y_{11} | – | y_{11}^0 |
| XIIa (APC) | x_{12} | $P(16)$ | – |
| XII (PC) | y_{12} | – | y_{12}^0 |

Обозначения концентраций стехиометрических ингибиторов: i_0 – TFPI; a_0 – антитромбин III (АТ-III).

Начальные значения коэффициентов диффузии определялись на основании молекулярных масс веществ (мм²/мин): IIa, $D_{2a} = 0,0028$; II, $D_2 = 0,0013$; Va, $D_{5a} = 0,0019$; V, $D_5 = 0,0015$; VIIa, $D_{7a} = 0,0037$; VIIIa, $D_{8a} = 0,0023$; VIII, $D_8 = 0,0017$; IXa, $D_{9a} = 0,0037$; Xa, $D_{10a} = 0,0037$; XIa, $D_{11} = 0,0021$; APC, $D_{12} = 0,0032$. Диффузией фибриногена пренебрегали в силу того, что она происходит намного медленнее.

Значения констант реакций и начальных концентраций факторов представлены в таблицах 2 и 3. Начальные концентрации активных факторов свертывания были равны нулю. Исключение составляет фактор VIIa, примерно 1...2 % которого в норме циркулирует в активной плазме.

Таблица 2

Кинетические константы реакций системы свертывания [11]

| Константа | Значения | Константа | Значения |
|----------------------------------|-----------------------------------|-------------------------------|---|
| $k_{cat}^{1,2}, K_M^{1,2}$ | 5040 мин ⁻¹ , 7200 нМ | $k_{cat}^{12,2}, K_M^{12,2}$ | 1,3 мин ⁻¹ , 60000 нМ |
| $k_{cat}^{2,10}, K_M^{2,10}$ | 4,1 мин ⁻¹ , 1080 нМ | $k_a^{7a,6}, k_d^3$ | 1 нМ ⁻¹ мин ⁻¹ , 0,01 мин ⁻¹ |
| $k_{cat}^{2,10-5}, K_M^{2,10-5}$ | 1140 мин ⁻¹ , 820 нМ | $k_a^{7,6}, k_d^4$ | 1 нМ ⁻¹ мин ⁻¹ , 0,01 мин ⁻¹ |
| $k_{cat}^{5,2}, K_M^{5,2}$ | 14 мин ⁻¹ , 71,7 нМ | $k_a^{10,a-3,i}, k_d^{10a-3}$ | 6 нМ ⁻¹ мин ⁻¹ , 770 мин ⁻¹ |
| $k_{cat}^{7,2}, K_M^{7,2}$ | 3,66 мин ⁻¹ , 2700 нМ | K_d^{10-5} | 1 нМ |
| $k_{cat}^{7,10}, K_M^{7,10}$ | 912 мин ⁻¹ , 1200 нМ | K_d^{9-8} | 1 нМ |
| $k_{cat}^{8,2}, K_M^{8,2}$ | 54 мин ⁻¹ , 147 нМ | $k_i^{5,12}$ | 1,2 нМ ⁻¹ мин ⁻¹ |
| $k_{cat}^{9,3}, K_M^{9,3}$ | 28 мин ⁻¹ , 210 нМ | $k_a^{9,a}$ | 0,00006 нМ ⁻¹ мин ⁻¹ |
| $k_{cat}^{9,11}, K_M^{9,11}$ | 25 мин ⁻¹ , 310 нМ | $k_a^{10,a}$ | 0,0003 нМ ⁻¹ мин ⁻¹ |
| $k_{cat}^{10,3}, K_M^{10,3}$ | 420 мин ⁻¹ , 238 нМ | $k_a^{2,a}$ | 0,0004 нМ ⁻¹ мин ⁻¹ |
| $k_{cat}^{10,9}, K_M^{10,9}$ | 0,79 мин ⁻¹ , 10110 нМ | h^8 | 0,31 мин ⁻¹ |
| $k_{cat}^{10,9-8}, K_M^{10,9-8}$ | 1740 мин ⁻¹ , 4000 нМ | h^{11} | 2 мин ⁻¹ |
| $k_{cat}^{11,2}, K_M^{11,2}$ | 0,00005 мин ⁻¹ , 50 нМ | h^{12} | 0,1 мин ⁻¹ |

Таблица 3

Начальные плазменные концентрации факторов системы свертывания [11]

| Вещество | Молярная концентрация, нМ | Вещество | Молярная концентрация, нМ |
|----------|---------------------------|----------|---------------------------|
| I | 8800 | IX | 90 |
| II | 1400 | X | 170 |
| V | 20 | XI | 30 |
| VIIa | 0,1 | PC | 60 |
| VII | 10 | TFPI | 2,5 |
| VIII | 0,7 | AT-III | 3400 |

Методика моделирования. Рассматривалась проба цельной крови, находящаяся в кювете из полистирола, через которую пропускались УЗ-колебания частотой 100...2000 кГц. Температура пробы крови поддерживалась постоянной на уровне 37 °С.

Взаимодействие УЗ-колебаний с пробой крови во время образования фибринового сгустка моделировалось численным решением системы уравнений (4) – (19), т.е. определением концентрации исследуемых факторов свертывания.

Допустимую амплитуду УЗ-колебаний определяли исходя из того, что частота колебаний в эксперименте составляла 100...2000 кГц, а интенсивность ультразвука, используемого в терапии, находилась в диапазоне 0,05...3 Вт/см² [13; 14].

$$A = \sqrt{\frac{I}{2\pi^2 \cdot \rho \cdot f^2 \cdot c}} \quad (20)$$

Рассчитанное согласно (20) значение амплитуды УЗ-колебаний, воздействие которых на пробу крови не приводит к появлению в ней кавитационного эффекта, составило 0,01...0,1 мкм.

Значения коэффициентов диффузии рассчитаны при следующих начальных параметрах: плотность среды 1060 кг/м³; скорость УЗ-колебаний в среде 1530 м/с; газовая постоянная 8,314 Дж/моль·К; температура 310 К (37 °С); частота УЗ-колебаний 100...2000 кГц; амплитуда 0,01...2,0 мкм.

Значения амплитуды были выбраны таковыми, чтобы отразить влияние УЗ как терапевтического диапазона, так и выходящего за его пределы.

Процесс образования фибринового сгустка моделировался в предположении, что механизм свертывания не содержит нарушений.

Компьютерное моделирование. Проводилось в системе *MatLAB 7.0*. Для численного моделирования системы использовался метод Рунге – Кутты порядка 2(3), реализованный в *MatLAB* решателем обыкновенных дифференциальных уравнений *ode23*. Предварительно были введены обозначения переменных $P(i)$ в разработанной системе уравнений (см. табл. 1).

Команда для выполнения вычислений в системе *MatLAB 7.0* имела вид:

$$\gg [t,P]=ode23('koauz16',t,P0), \tag{21}$$

где t – вектор, определяющий интервал интегрирования (вычисления проводились для интервала времени 0...10 мин, поскольку в литературе по лабораторной диагностике нарушений гемостаза как максимальное время свертывания венозной крови указывается 5...10 мин, капиллярной – 5 мин [15]); $P0$ – вектор начальных концентраций факторов свертывания, заданных согласно таблице 3; 'koauz16' – ODE-функция, представляющая собой M-файл, содержащий систему дифференциальных уравнений (4) – (19). Уравнения в частных производных рассматривались как обыкновенные дифференциальные уравнения, поскольку биохимическая реакция образования тромбина протекает одинаково в объеме крови как возле активирующей поверхности, так и при удалении от нее; P – массив решений, каждая строка которого представляет собой значения концентраций факторов свертывания и соответствует значению времени, возвращаемому в векторе-столбце t .

Анализ модели проводился только для трех наиболее важных факторов свертывания: фибрин $P(4)$, фибриноген $P(5)$ и тромбин $P(6)$. Концентрация тромбина и его распределение в пространстве определяет конечные физические свойства фибринового сгустка. Фибриноген служит для образования фибрина и расщепление половины его начальной концентрации можно считать за момент наступления коагуляции. Концентрация фибрина прямо пропорциональна размеру фибринового сгустка.

Анализ результатов моделирования. В результате численного решения системы уравнений (4) – (19) в *MatLAB* получены зависимости концентрации факторов свертывания от времени в отсутствие воздействия на пробу крови внешних активирующих факторов, которые отражают процесс образования сгустка (рис. 1).

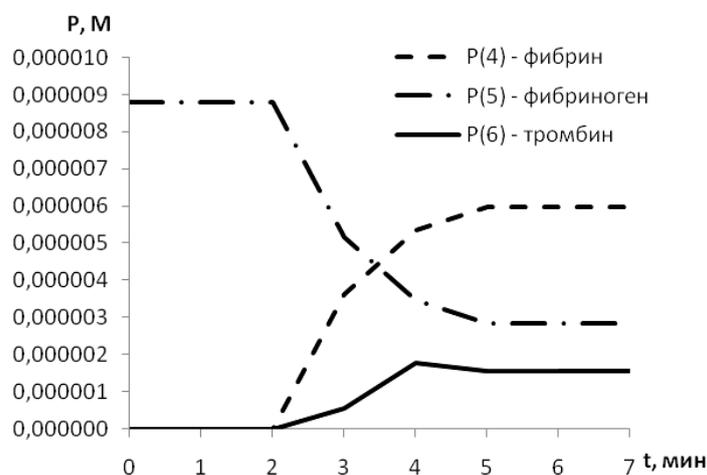


Рис. 1. Зависимости молярной концентрации факторов свертывания от времени при образовании сгустка

Пик концентрации тромбина приходился на четвертую минуту. Концентрация фибрина со второй минуты постепенно уменьшалась. Этот процесс продолжался до конца формирования сгустка, т.е. до момента времени, соответствующего остановке увеличения концентрации фибрина, приходящегося на пятую минуту. За время образования сгустка принимали время расщепления примерно половины фибриногена.

Полученные в результате моделирования зависимости соответствуют представленным в литературных источниках, что свидетельствует о корректности построенной математической модели.

С помощью построенной математической модели в системе *MatLAB* проведена оценка влияния ультразвука на процессы свертывания крови при следующих значениях амплитуды (A , мкм) и частоты (f ,

кГц):

 $A - 0,001; 0,1; 1; 2; f - 100; 500; 1000; 1500; 2000.$

Анализ результатов численного решения построенной математической модели показал, что изменение концентрации основных факторов свертывания (фибрин, фибриноген, тромбин) наблюдалось только при некоторых комбинациях амплитуда – частота УЗ (табл. 4).

Таблица 4

Наблюдаемые изменения значений величин молярной концентрации

| Фактор свертывания | $f, \text{кГц}$ | $A, \text{мкм}$ | | | |
|--------------------|-----------------|-----------------|-----|---|---|
| | | 0,001 | 0,1 | 1 | 2 |
| Фибрин | 100 | – | – | + | + |
| | 500 | – | – | + | + |
| | 1000 | – | + | + | + |
| | 1500 | – | + | + | + |
| | 2000 | – | + | + | + |
| Фибриноген | 100 | – | – | – | + |
| | 500 | – | – | + | + |
| | 1000 | – | – | + | + |
| | 1500 | – | – | + | + |
| | 2000 | – | – | + | + |
| Тромбин | 100 | – | – | + | + |
| | 500 | – | – | + | + |
| | 1000 | – | + | + | + |
| | 1500 | – | + | + | + |
| | 2000 | – | + | + | + |

Примечание. «+» – наблюдается изменение концентрации; «–» – не наблюдается изменение концентрации.

Изменений концентраций рассматриваемых факторов свертывания не наблюдалось при воздействии на пробу крови УЗ-колебаний частотой 100...2000 кГц и амплитудой 0,01 мкм. Не происходило изменений концентраций факторов свертывания при увеличении амплитуды УЗ до 0,1 мкм и частоты УЗ до 1000 кГц.

При более высоких значениях амплитуды и частоты УЗ-колебаний изменение концентраций факторов свертывания хотя и происходит, но зачастую очень незначительно. В связи с этим более информативно представление данных в виде разностей молярных концентраций для каждого фактора свертывания при начальных значениях коэффициента диффузии и при значениях коэффициента диффузии, вычисленных по уравнению Аррениуса (2), что иллюстрируют рисунки 2 – 4.

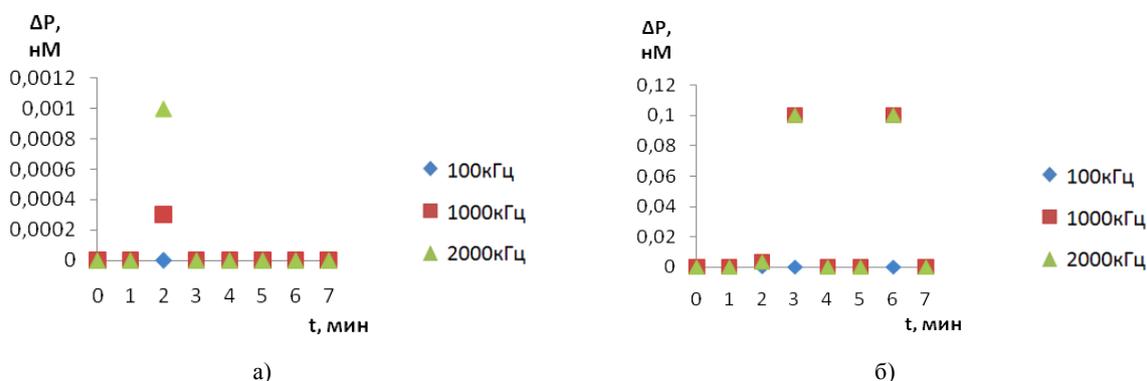


Рис. 2. Зависимости разностей концентрации фибрина от времени при различных амплитудах ультразвука:
а – 0,1 мкм; б – 1 мкм

При воздействии на пробу крови УЗ-колебаниями амплитудой 1 мкм и частотой свыше 1000 кГц наблюдались отклонения разностей концентрации фибрина на 0,1 нМ на третьей и шестой минутах от

начала процесса свертывания крови (см. рис. 2, б). Аналогичные зависимости получены и для фибриногена. При увеличении амплитуды УЗ-колебаний до 2 мкм на любой частоте наблюдались отклонения разностей концентрации фибриногена на второй – четвертой минутах от начала процесса свертывания крови (рис. 3).

Максимальное отклонение величины концентрации фибриногена наблюдалось на второй минуте, что свидетельствует об ускорении процесса превращения фибриногена в фибрин при воздействии на пробу крови УЗ-колебаниями амплитудой свыше 2 мкм.

При воздействии на пробу крови УЗ-колебаниями амплитудой 2 мкм величина концентрации тромбина незначительно отклонялась во время образования его максимального количества, с третьей по пятую минуты (рис. 4). При уменьшении амплитуды УЗ-колебаний отклонение величины концентрации тромбина меньше 100 пМ.

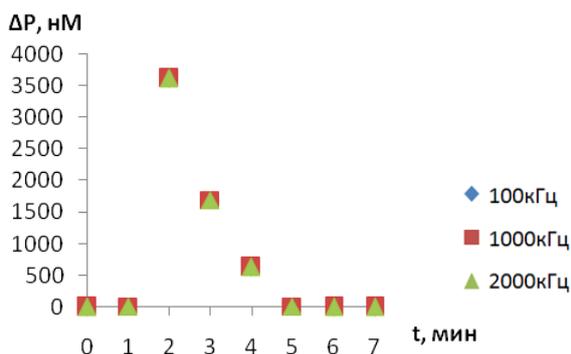


Рис. 3. Зависимость разностей концентрации фибриногена от времени при амплитуде ультразвука 2 мкм

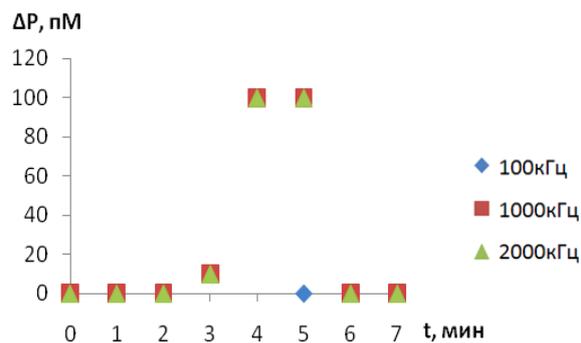


Рис. 4. Зависимость разностей концентрации тромбина от времени при амплитуде ультразвука 2 мкм

Заключение. В результате проведенных исследований установлено, что значительных изменений концентраций основных факторов свертывания (фибрина, фибриногена, тромбина) не происходило при взаимодействии с пробой крови УЗ-колебаний амплитудой до 1 мкм в диапазоне частот 100...2000 кГц. Величины разностей концентраций каждого фактора свертывания в процессе образования сгустка, вычисленные в отсутствие и при наличии воздействия на пробу крови ультразвуком, колебались в диапазоне от тысячных до десятых нМоль. В рассмотренном диапазоне не установлено влияние УЗ-колебаний на ход процесса свертывания, его интенсификацию, а также на протекание тепломассообменных процессов в пробе крови, изменение физико-химических свойств и структуры биологической жидкости.

Определены пороговые величины параметров УЗ-колебаний (амплитуда 2 мкм при частоте 1000 кГц), превышение которых может повлечь за собой значительные изменения концентрации факторов свертывания крови и, как следствие, изменения всего процесса образования фибринового сгустка.

Математически доказана возможность использования ультразвука диагностического и терапевтического диапазонов при проведении исследований процесса формирования фибринового сгустка, что позволит проектировать медицинские приборы, реализующие новые принципы измерения параметров свертывания крови.

Представленная в работе математическая модель может быть использована в качестве инструмента для теоретического исследования биофизики свертывания крови при воздействии внешними активирующими факторами, а также для планирования и анализа экспериментов. Выявленные закономерности влияния УЗ-колебаний на процессы свертывания крови и взаимодействия факторов системы свертывания позволяют лучше описать биохимию процессов при свертывании и могут быть использованы для создания новых методов диагностики, открывают путь для исследования фармакологического воздействия на систему свертывания.

ЛИТЕРАТУРА

1. Жданович, С.А. Ультразвуковое устройство контроля реологических свойств крови / С.А. Жданович, В.М. Бондарик, В.В. Дмитриев // Медэлектроника 2003. Средства медицинской электроники и новые медицинские технологии: материалы междунар. науч.-техн. конф. – Минск: БГУИР, 2003. – С. 283 – 285.
2. Khanin, M.A. A mathematical model of the kinetics of blood coagulation / M.A. Khanin, V.V. Semenov // J Theor. Biol. – 1989. – № 136. – P. 127 – 134.

3. Baldwin, S.A. A mathematical model of thrombin production in blood coagulation, part I: the sparsely covered membrane case / S.A. Baldwin, D. Basmadjian // *Ann. Biomed. Eng.* – 1994. – № 22. – P. 357 – 370.
4. Beltrami, E. Mathematical analysis of activation thresholds in enzyme-catalyzed positive feedbacks: application to the feedbacks of blood coagulation / E. Beltrami, J. Jesty // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 1995. – № 92. – P. 8744 – 8748.
5. Zarnitsina, V.I. A mathematical model for the spatio-temporal dynamics of intrinsic pathway of blood coagulation. II. Results / V.I. Zarnitsina, A.V. Pokhilko, F.I. Ataulakhanov // *Thromb Res.* – 1996. – № 84. – P. 333 – 344.
6. Xu, C.Q. Dynamic model of the role of platelets in the blood coagulation system / C.Q. Xu, Y.J. Zeng, H. Gregersen // *Med. Eng. Phys.* – 2002. – № 24. – P. 587 – 593.
7. The kinetic model and simulation of blood coagulation – the kinetic influence of activated protein C / Y.H. Qiao [and al.] // *Med Eng Phys.* – 2004. – № 26. – P. 341 – 347.
8. Lobanov, A.I. The effect of convective flows on blood coagulation processes / A.I. Lobanov, T.K. Starozhilova // *Pathophysiol. Haemost. Thromb.* – 2005. – № 34. – P. 121 – 134.
9. Anand, M. A model for the formation and lysis of blood clots / M. Anand, K. Rajagopal, K.R. Rajagopal // *Pathophysiol. Haemost. Thromb.* – 2005. – № 34. – P. 109 – 120.
10. A multiscale model of thrombus development / X. Zhiliang [and al.] // *J. R. Soc. Interface.* – 2008. – № 5. – P. 705 – 722.
11. Пантелеев, М.А. Математическое моделирование пространственно-временной динамики свертывания крови / М.А. Пантелеев // *РАСО'2001. Параллельные вычисления и задачи управления: труды междунар. конф.* / М.А. Пантелеев [и др.]. – М.: РАСО'2001, 2001. – С. 54 – 78.
12. Шиялев, А.С. Ультразвук в науке, технике и технологии / А.С. Шиялев. – Гомель, 2007.
13. Акопян, Б.В. Основы взаимодействия ультразвука с биологическими объектами: Ультразвук в медицине, ветеринарии и экспериментальной биологии: учеб. пособие / Б.В. Акопян, Ю.А. Ершов; под ред. С.И. Щукина. – М.: Изд-во МГТУ им. Н.Э. Баумана, 2005.
14. Улащик, В.С. Физиотерапия. Универсальная медицинская энциклопедия / В.С. Улащик. – Минск: Книжный Дом, 2008.
15. Долгов, В.В. Лабораторная диагностика нарушений гемостаза / В.В. Долгов, П.В. Свирин. – М.: Тверь: ООО «Изд-во «Триада», 2005.

Поступила 20.12.2010

SIMULATION OF ULTRASOUND INFLUENCE ON BLOOD COAGULATION PROCESSES

E. LASHKEVICH, V. BONDARIK

Research of ultrasound influence on parameters of coagulation system in the course of a fibrinous clot formation is conducted. Research was spent by computer simulation of coagulation in the time of influence on blood test by ultrasonic fluctuations of various frequency and amplitude. As mathematical model of a fibrillation, the system from sixteen differential equations in which diffusion coefficients for each coagulation factor were considered as depending on frequency and amplitude of fluctuations was used. Threshold values of ultrasonic fluctuations parameters have been defined and have been shown that influence on blood test by ultrasonic fluctuations with the parameters which values are below the established thresholds, does not influence essential on a coagulation process that makes it possible to use ultrasound for the diagnostic and therapeutic purposes. Regularities of influence of ultrasonic fluctuations with overthreshold values of parameters on fibrillation processes that allows to describe better biochemistry of at clot formation processes are revealed, and can be used for creation of new methods of diagnostics.