



Изв.вузов «ПНД», т. 2, № 3–4, 1994

УДК 577.3.01; 577.3.001.57; 577.38

## НЕЛИНЕЙНАЯ ДИНАМИКА СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА

*M.A. Ханин*

Исследованы бифуркации в системе гемостаза. Рассмотрена динамика внутреннего, альтернативного и внешнего путей гемокоагуляции. Установлено, что нелинейные эффекты в динамике гемостаза определяют важнейшие особенности функционирования этой системы. Наличие порогов активации, которые различаются в 10–100 раз для различных подсистем, специализирует эти подсистемы и является препятствием для неадекватного функционирования гемокоагуляции. Установлена физиологическая роль трех путей свертывания крови.

### Введение

Как известно, физиологические системы проявляют четкие нелинейные свойства. Более того, нелинейная динамика этих систем определяет основные механизмы процессов и их автономной регуляции. Источником нелинейности физиологических процессов являются системы ферментативных реакций, включающие «каскады», нелинейные обратные связи, в которых, как правило, участвуют активаторы и ингибиторы. Нелинейными являются также процессы, в которых участвуют клетки, взаимодействующие со средой посредством мембранных рецепторов и секреции биологически активные вещества.

Для нелинейных биологических процессов характерны бифуркации, солитоноподобные процессы. В ряде биологических систем обнаружена стохастизация динамического процесса, автоволновые явления.

Типичным представителем нелинейных физиологических систем является гемокоагуляция – система свертывания крови. Ее структура включает уже отмеченные элементы, чреватые нелинейной динамикой: каскады ферментативных реакций, дополняемые положительными обратными связями, обусловленными действием кофакторов, и отрицательными обратными связями, обусловленными действием инактиваторов. Участвуют в гемокоагуляции и клетки–тромбоциты, которые тесно взаимодействуют с плазменным механизмом гемостаза. Это взаимодействие включает активацию тромбоцитов факторами свертывания (тромбин), секрецию тромбоцитами ряда факторов свертывания (фактор V, фибриноген). Кроме того, тромбоциты секрецируют ряд веществ, являющихся индукторами активации тромбоцитов. В результате возникают многочисленные нелинейные обратные связи, формирующие нелинейный отклик системы на внешнее активирующее воздействие, играющий решающую роль в предотвращении неадекватного формирования тромбов.

Основной задачей системы гемокоагуляции является предотвращение кровопотери, возникающих при повреждениях сосудов. Точнее, эта система

должна предотвращать кровопотери, опасные для жизни. Тромбы, возникающие при повреждениях сосудов, должны иметь размеры, адекватные повреждению и возникать достаточно быстро. С другой стороны, регуляция системы свертывания крови ограничивает процесс тромбообразования, не допуская опаснейших патологических состояний – тромбозов, играющих существенную роль в патогенезе инфаркта миокарда, инсульта, многих послеоперационных осложнений.

Далее будут рассмотрены нелинейные эффекты в динамике гемостаза, объясняющие физиологические свойства этой системы. Перечислим основные работы, посвященные этой теме.

Линейные математические модели динамики плазменного гемостаза показали, что эта система функционирует как усилительный каскад ферментативных реакций [1–5]. Нелинейные эффекты рассматривались в работах [6–9]. Было установлено, что внешний путь дает нелинейный отклик на активирующее воздействие, и определена зависимость порога активации от кинетических констант и концентраций проферментов [6]. В работе [7], посвященной кинетике внутреннего пути, установлено существование порогового эффекта, а также зависимость величины порога от параметров внутреннего пути. Кроме того, было показано, что надпороговое активирующее воздействие является необходимым условием запуска внутреннего пути (достаточные условия будут обсуждены в данной статье). Взаимодействие плазменного механизма и тромбоцитарной системы, обусловленное, в частности, действием тромбина как индуктора активации тромбоцитов и секрецией тромбоцитами фактора V, приводит к нелинейным пороговым эффектам, которые были обнаружены в результате математического моделирования [8]. В работе [9] предложена математическая модель внешнего пути, в которой в дополнение к факторам, рассмотренным в работе [6], учтено действие протеина C. Результаты этой работы подтвердили наличие порогового эффекта; указаны также экспериментальные подтверждения, полученные в биохимических исследованиях, выполненных на системах очищенных ферментов [10].

Целью настоящей работы является обобщение данных, относящихся к пороговым эффектам в функционировании системы гемостаза, рассмотрение физиологической роли этих эффектов, а также физиологического назначения различных путей гемокоагуляции на основе математического моделирования, путем исследования нелинейной динамики гемостаза. Также исследуется влияние параметров системы гемокоагуляции на величины порогов активации.

## 1. Порог активации внешнего пути. Роль нелинейной положительной обратной связи

Рассмотрим математическую модель кинетики активации внешнего пути с учетом активации тромбина не только с участием кофактора – фактора  $V_a$ , но и без его участия (в этом заключается отличие используемой модели от приведенной в работе [6]). Схема ферментативных реакций внешнего пути, учтенных в модели, представлена на рис. 1. Как видно из рис. 1, во внешнем пути функционирует положительная обратная связь; фактор  $V_a$ , являющийся кофактором в реакции активации протромбина, активируется под действием тромбина.

Система уравнений, описывающих кинетику активации внешнего пути, имеет вид

$$\frac{d[VII_a]}{dt} = \alpha K_{7.0} - H_7[VII_a], \quad (1a)$$

$$\frac{d[X_a]}{dt} = K_{10.7}[VII_a] - H_{10}[X_a], \quad (1b)$$

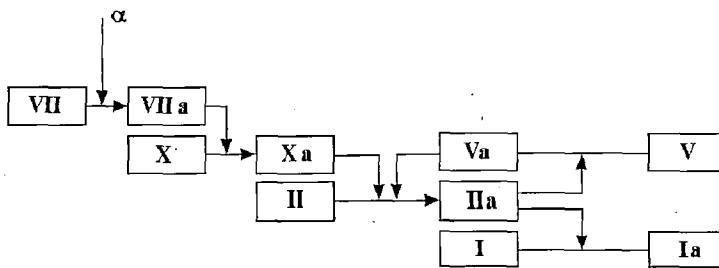


Рис. 1. Схема внешнего пути гемокоагуляции

$$\frac{d[V_a]}{dt} = K_{5.2}[II_a] - H_5[V_a], \quad (1b)$$

$$\frac{d[II_a]}{dt} = K_{2.10^*}[X_a] + K_{2.10}[X_a][V_a]/(K_{a1} + [V_a]) - H_2[II_a], \quad (1c)$$

$$\frac{d[I_a]}{dt} = K_{1.2}[II_a] - H_1[I_a], \quad (1d)$$

где  $H_i$  – константа распада  $i$ -го активированного фактора;  $K_{ij}$  – константа скорости активации  $i$ -го профермента при участии  $j$ -го фермента;  $K_{7.0}$  – константа скорости начальной реакции;  $K_{a1}$  – константа активатора;  $\alpha$  – концентрация тканевого фактора, активирующего внешний путь;  $K_{2.10^*}$  – константа скорости активации протромбина фактором  $X$  без участия кофактора – фактора  $V_a$ . Константы распада активированных факторов определяются через концентрации соответствующих ингибиторов (для факторов  $II_a$  и  $X_a$  – антитромбина  $III$ , для фактора  $V_a$  – протеина  $C_a$ ). Активация протеина  $C$  является результатом действия небольшого каскада ферментативных реакций с участием тромбомодулина. Некоторые аспекты влияния протеина  $C$  на активацию внешнего пути будут рассмотрены ниже. На схеме внешнего пути (см.рис.1) механизм активации фактора  $VII$  представлен в приближенной форме. Это, однако, не играет существенной роли в формировании порогового эффекта.

Анализируя систему уравнений (1), легко заметить, что уравнение (1c) описывает самый медленный процесс. Это связано с тем, что константа скорости  $K_{2.10^*}$  существенно меньше прочих констант скорости. Поэтому, в начальной стадии процесса, в которой фактор  $V_a$  еще не играет роли, активация протромбина является самым медленным процессом. Таким образом, систему уравнений (1) можно редуцировать, приняв производные по времени равными нулю во всех уравнениях, кроме (1c). Проделав эту процедуру, а также введя следующие безразмерные переменные:

$$x = K_{5.2}[II_a]/(K_{a1}H_5), \quad \tau = H_2 t, \quad (2)$$

приходим к уравнению

$$\frac{dx}{d\tau} = b + \frac{ax}{(1+x)} - x, \quad (3)$$

$$\text{где } b = \frac{\alpha K_{7.0} K_{10.7} K_{5.2} K_{2.10^*}}{K_{a1} H_7 H_{10} H_5 H_2}, \quad a = \frac{\alpha K_{7.0} K_{10.7} K_{5.2} K_{2.10}}{K_{a1} H_7 H_{10} H_5 H_2}.$$

На рис.2 представлена зависимость скорости изменения концентрации этого фермента, рассчитанная согласно уравнению (3). Из рис. 2 следует, что порог активации внешнего пути определяется решением уравнения

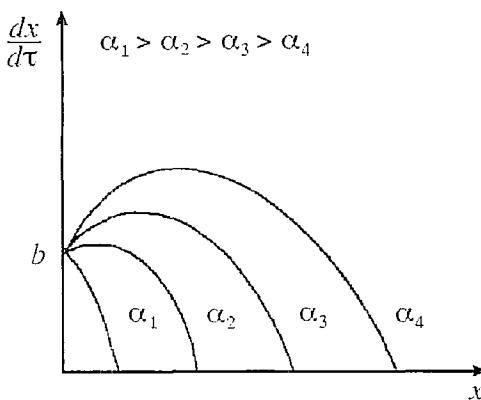


Рис. 2. Зависимость скорости роста концентрации тромбина (фактора IIa) от концентрации тромбина при различных интенсивностях активации  $\alpha$  во внешнем пути гемокоагуляции

формируется.

Существование порога активации внешнего пути становится еще более наглядным, если пренебречь в уравнении (3) членом  $b$  в правой части. Это соответствует пренебрежению активацией протромбина фактором  $X_a$  по сравнению с активацией протромбина с участием кофактора – фактора  $V_a$ . В этом случае уравнение (3) принимает вид

$$\frac{dx}{d\tau} = \frac{ax}{(1+x)} - x. \quad (5)$$

Уравнение (5) имеет два стационарных решения

$$x_{st}^{(1)}=0, \quad x_{st}^{(2)}=a-1=\frac{\alpha K_{7.0} K_{10.7} K_{2.10} K_{5.2}}{K_{a1} H_7 H_{10} H_5 H_2} - 1.$$

Рассмотрим устойчивость этих решений. Линеаризация уравнения (5) дает следующий результат:

$$\frac{d\Delta x}{d\tau} = \left[ \frac{a}{(1+x_{st})^2} - 1 \right] \Delta x, \quad (6)$$

где  $\Delta x = x - x_{st}$ .

Знак правой части определяет устойчивость стационарного состояния. Легко показать, что при надпороговой активации, то есть при  $\alpha > \alpha_{thresh}^{ext}$ , первое стационарное состояние ( $x_{st}^{(1)}=0$ ) неустойчиво, тогда как второе – соответствующее формированию тромба – устойчиво. Ситуация изменяется на противоположную в подпороговом режиме. В этом случае устойчиво нулевое состояние, а ненулевое ( $x_{st}^{(2)}=a-1$ ) – неустойчиво.

Таким образом, надпороговое активирующее воздействие является необходимым и достаточным условием запуска внешнего пути.

## 2. Порог активации внутреннего пути. Роль двух нелинейных положительных обратных связей

Схема внутреннего пути, представленная на рис. 3, приводит к следующей системе кинетических уравнений:

$$\frac{d[XII_a]}{dt} = \alpha K_{12.0} - H_{12}[XII_a], \quad (7a)$$

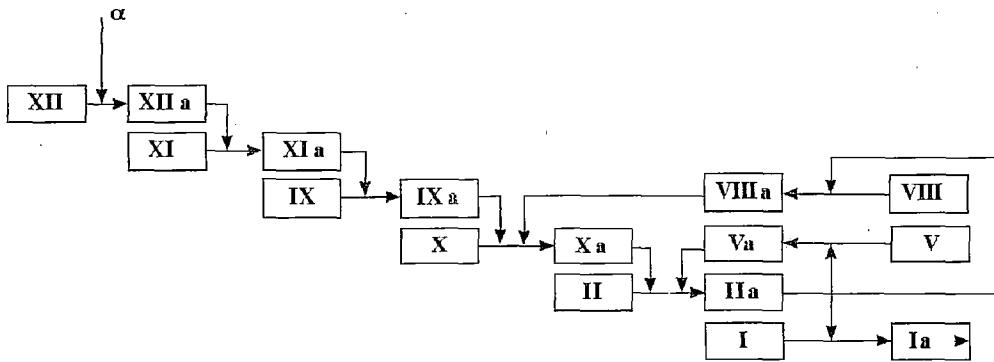


Рис. 3. Схема внутреннего пути гемокоагуляции

$$\frac{d[\text{XI}_a]}{dt} = K_{11,12}[\text{XII}_a] - H_{11}[\text{XI}_a], \quad (76)$$

$$\frac{d[\text{IX}_a]}{dt} = K_{9.11}[\text{XI}_a] - H_9[\text{IX}_a], \quad (7B)$$

$$\frac{d[X_a]}{dt} = K_{10.9}^* [IX_a] + K_{10.9} \frac{[IX_a][VIII_a]}{K_{a2} + [VIII_a]} - H_{10}[X_a], \quad (7\Gamma)$$

$$\frac{d[\Pi_a]}{dt} = K_{2.10^*}[X_a] + K_{2.10} \frac{[X_a][VIII_a]}{K_{a1} + [V_a]} - H_2[\Pi_a], \quad (7d)$$

$$\frac{d[V_a]}{dt} = K_{5.2}[H_a] - H_5[V_a], \quad (7e)$$

$$\frac{d[\text{VIII}_a]}{dt} = K_{8.2}[\text{VI}_a] - H_8[\text{VIII}_a], \quad (7\text{ж})$$

$$\frac{d[\text{I}_a]}{dt} = K_{1,2}[\text{II}_a] - H_1[\text{I}_a]. \quad (73)$$

Существенной особенностью системы (7) является наличие двух положительных обратных связей, обусловленных действием двух кофакторов – факторов  $V_a$  и  $V_{IIIa}$ . Соображения, аналогичные приведенным в предыдущем разделе, позволяют считать все процессы кроме двух, описываемых уравнениями (7г) и (7д), квазистационарными. В результате упрощений, вводя безразмерные переменные, находим

$$\frac{dx}{d\tau} = \beta + \frac{y}{1+y} - x, \quad \frac{dy}{d\tau} = ax(\delta + \frac{y}{b+y}) - cy, \quad (8)$$

где  $\tau = H_{10}t$ ,  $x = [X_a]/[X_a]^*$ ,  $[X_a]^* = \frac{\alpha K_{12.0}K_{11.12}K_{9.11}K_{10.9}}{H_{11}H_{12}H_9H_{10}}$ ,  $y = [II_a]/[II_a]^*$ ,  $[II_a]^* = K_{a2}H_8/K_{8.2}$ ,

$$a = \frac{\alpha K_{12.0} K_{11.12} K_{9.11} K_{10.9} K_{2.10} K_{8.2}}{K_{a2} H_{12} H_{11} H_{10} H_9 H_8}, \quad \beta = K_{10.9}^*/K_{10.9}, \quad \delta = K_{2.10}^*/K_{2.10},$$

$b=K_{a1}K_{8,2}H_5/(K_{a2}K_{5,2}H_8)$ ,  $c=H_2/H_{10}$ . Пренебрегая малыми членами, содержащими  $\beta$  и

$\delta$ , приведем систему (8) к более простому виду

$$\begin{aligned}\frac{dx}{d\tau} &= -\frac{y}{1+y} - x, \\ \frac{dy}{d\tau} &= \frac{axy}{b+y} - y.\end{aligned}\tag{9}$$

Стационарные точки системы (9) таковы:

$$\begin{aligned}x_{st}^{(1)} &= 0, \quad y_{st}^{(1)} = 0, \\ x_{st}^{(2)} &= y_{st}^{(2)} / (1 + y_{st}^{(2)}), \quad y_{st}^{(2)} = 1/2 \{a/c - 1 - b - \sqrt{(a/c - 1 - b)^2 - 4b}\}, \\ x_{st}^{(3)} &= y_{st}^{(3)} / (1 + y_{st}^{(3)}), \quad y_{st}^{(3)} = 1/2 \{a/c - 1 - b + \sqrt{(a/c - 1 - b)^2 - 4b}\},\end{aligned}\tag{9a}$$

Условие действительности и положительности стационарных точек приводит к следующему неравенству:

$$a/c - 1 - b \geq \sqrt{b}.$$

Возвращаясь к прежним переменным, находим

$$\alpha \geq \alpha_{\text{thresh}}^{\text{int}(1)},\tag{10}$$

$$\text{где } \alpha_{\text{thresh}}^{\text{int}(1)} = \frac{H_{12}H_{11}H_{10}H_9H_2}{K_{12.0}K_{11.12}K_{9.11}K_{10.9}K_{2.10}} \{ \sqrt{K_{a2}H_8/K_{8.2}} + \sqrt{K_{a1}H_5/K_{5.2}} \}^2.$$

Величина  $\alpha_{\text{thresh}}^{\text{int}(1)}$  является порогом активации внутреннего пути. Если активирующее воздействие меньше порогового, существует только одно действительное и положительное стационарное состояние – нулевое ( $\alpha < \alpha_{\text{thresh}}^{\text{int}(1)}$ ). Таким образом, мы можем утверждать, что в подпороговом режиме внутренний путь не функционирует как усиленный каскад ферментативных реакций, то есть не формирует тромб.

Для дальнейшего выяснения особенностей запуска внутреннего пути необходимо исследовать устойчивость стационарных точек системы (9). Результаты таковы: первое стационарное состояние устойчиво (узел), второе – неустойчиво (седло), третье – устойчиво (узел).

Как известно, наличие седла существенно влияет на динамику системы. Рассмотрим поведение внутреннего пути при различных активирующих воздействиях, пользуясь фазовыми диаграммами. Из рис. 4, на котором представлен случай подпорогового режима видно, что имеет место одно нулевое устойчивое состояние – внутренний путь может обнаруживать только фоновую активность. Рис. 5 соответствует пороговому активирующему воздействию. В этом случае система имеет две стационарные точки (вторая и третья – совпадают и образуют неустойчивую стационарную точку). С точки зрения запуска внутреннего пути ситуация остается прежней, то есть тромб не формируется.

На рис. 6 представлена надпороговая ситуация. Здесь существуют все три стационарные точки. Через седло проходит сепаратриса, которая делит фазовую плоскость на две области. Первая из них является зоной притяжения нулевого стационарного состояния; это означает, что при любом начальном состоянии, относящемся к этой зоне, внутренний путь вернется в нулевое состояние (фоновая активность) и, следовательно, не будет формировать тромб. Вторая область является зоной притяжения третьего стационарного состояния. Если начальное состояние относится к этой зоне, внутренний путь будет формировать тромб. Таким образом, надпороговое активирующее воздействие является для внутреннего пути необходимым, но не достаточным условием его запуска. Для запуска должно быть выполнено еще одно условие – сформировано начальное состояние, относящееся к зоне притяжения третьего стационарного состояния. В дальнейшем мы еще вернемся к физиологическим следствиям наличия сепаратрисы.

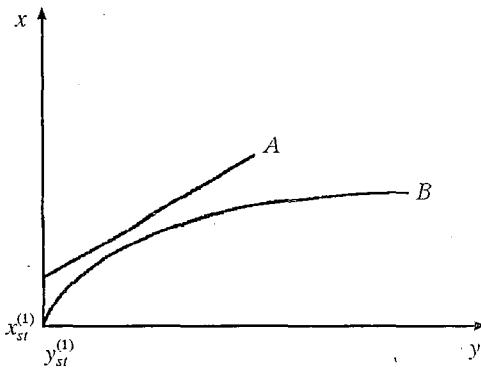


Рис. 4. Фазовая диаграмма внутреннего пути в случае подпороговой активации:  $A$  и  $B$  – главные изоклины;  $(x_{st}^{(1)}, y_{st}^{(1)})$  – нулевое устойчивое состояние

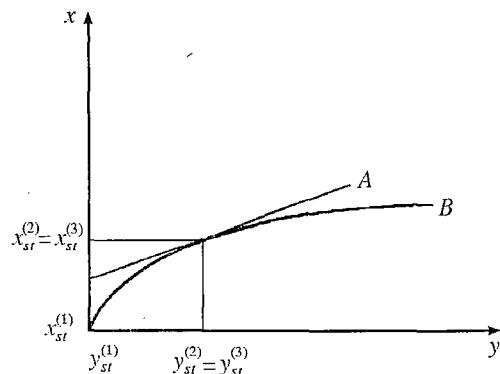


Рис. 5. Фазовая диаграмма внутреннего пути при активирующем воздействии, равном порогу активации. Имеются два стационарных состояния:  $(x_{st}^{(1)}, y_{st}^{(1)})$  – нулевое устойчивое состояние;  $(x_{st}^{(2)}, y_{st}^{(2)})$  – неустойчивое состояние типа «седло»

При увеличении активирующего воздействия седло приближается к началу координат, а третье стационарное состояние, наоборот, удаляется от него.

При некотором активирующем воздействии первая и вторая стационарные точки сливаются – образуется неустойчивое стационарное состояние. Теперь внутренний путь имеет всего два стационарных состояния, из которых фоновое – неустойчиво, а третье, соответствующее формированию тромба, – устойчиво. Назовем активирующее воздействие, при котором первая и вторая точки сливаются, вторым порогом. Таким образом, если выполняется условие  $\alpha \geq \alpha_{\text{thresh}}^{\text{int}(2)}$ , то внутренний путь активируется без дополнительных требований к начальному состоянию – сепаратриса в этом случае отсутствует.

Итак, могут быть выделены три области интенсивностей активирующего воздействия.

1. Малые активирующие воздействия  $\alpha < \alpha_{\text{thresh}}^{\text{int}(1)}$ . В этой области возможно только фоновое функционирование внутреннего пути, тромбы не формируются.

2. Средние активирующие воздействия  $\alpha_{\text{thresh}}^{\text{int}(1)} < \alpha < \alpha_{\text{thresh}}^{\text{int}(2)}$ . Здесь возможно формирование тромбов при выполнении дополнительных условий. К таким условиям относятся достаточно высокие начальные концентрации активированных факторов свертывания крови, что может быть выполнено только в эксперименте. Однако, при средних воздействиях, как будет видно из дальнейшего, возможен параметрический запуск внутреннего пути. Физиологический механизм параметрического запуска связан с секрецией тромбоцитами фактора V. Если дополнительные условия не выполнены, при средних воздействиях внутренний путь проявляет только фоновую активность.

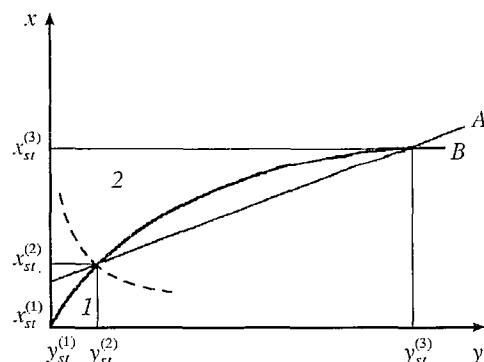


Рис. 6. Фазовая диаграмма внутреннего пути при надпороговом активирующем воздействии. В этом случае имеются три стационарных состояния:  $(x_{st}^{(1)}, y_{st}^{(1)})$  – нулевое устойчивое состояние;  $(x_{st}^{(2)}, y_{st}^{(2)})$  – неустойчивое состояние типа «седло»;  $(x_{st}^{(3)}, y_{st}^{(3)})$  – устойчивое состояние (формирование тромба). Через седло происходит сепаратриса (штриховая линия), которая разделяет области 1 и 2 притяжения нулевой стационарной точки и третьей стационарной точки

3. Высокие активирующие воздействия  $\alpha > \alpha_{\text{thresh}}^{\text{int}(2)}$ . В этом случае превышение активирующим воздействием второго порога является необходимым и достаточным условием перехода внутреннего пути в режим формирования тромба. Иными словами, при высоких активациях внутренний путь однозначно переходит в режим формирования тромба и выполнение дополнительных условий для этого не требуется. Здесь ситуация такая же, что и в надпороговом режиме внешнего пути.

### 3. Второй порог активации внутреннего пути

Величина второго порога активации внутреннего пути существенна для выяснения физиологических особенностей этой системы. Важно знать размеры области средних активирующих воздействий (согласно определению, приведенному выше). В этом разделе рассматривается оценка величины второго порога активации внутреннего пути.

По определению при воздействии, равном второму порогу, седло сливается со стационарной точкой, соответствующей фоновой активности. Поскольку нас интересует фоновая активность, следует обратиться к уравнениям (8), в которых учтены ферментативные реакции с малыми скоростями, протекающие без участия кофакторов – факторов  $V_a$  и  $VIII_a$ . Рассматривая фоновую активность, можно упростить эти уравнения, так как в этом случае  $y \ll 1$ . В результате находим

$$\frac{dx}{dt} = \beta + y - x, \quad \frac{dy}{dt} = ax(y+d)/b - cy \quad (11)$$

Стационарные решения уравнений (11) имеют вид

$$y_\Phi = \gamma - \sqrt{1 - \delta\beta/\gamma^2}, \quad x_\Phi = y_\Phi + \beta, \quad (12)$$

$$y_c = \gamma + \sqrt{1 - \delta\beta/\gamma^2}, \quad x_c = y_c + \beta, \quad (13)$$

где  $y_\Phi, x_\Phi$  – фоновые концентрации,  $y_c, x_c$  – концентрации, соответствующие седловой точке,  $\gamma = 1/2(cb/a - \beta - \delta)$ .

Второй порог можно определить, если приравнять фоновые и седловые концентрации факторов  $X_a$  и  $P_a$ . Из уравнения

$$y_\Phi = y_c$$

находим

$$\gamma^2 = \beta\delta \text{ или } bc/a = \beta + \delta + 2\sqrt{\beta\delta}. \quad (14)$$

Возвращаясь к исходным параметрам, получим выражение для второго порога активации внутреннего пути

$$\alpha_{\text{thresh}}^{\text{int}(2)} = \frac{K_{a1}H_{12}H_{11}H_{10}H_9H_5H_2}{K_{12.0}K_{11.12}K_{9.11}K_{10.9}K_{2.10}K_{5.2}(\beta + \delta + 2\sqrt{\beta\delta})}. \quad (15)$$

Найдем теперь отношение второго и первого порогов. Пользуясь выражениями (10) и (15), находим

$$\frac{\alpha_{\text{thresh}}^{\text{int}(2)}}{\alpha_{\text{thresh}}^{\text{int}(1)}} = \frac{K_{a1}H_5}{K_{5.2}} \left\{ (\beta + \delta + 2\sqrt{\beta\delta}) \left[ \sqrt{\frac{K_{a1}H_5}{K_{a5.2}}} + \sqrt{\frac{K_{a2}H_8}{K_{8.2}}} \right] \right\}^{-1}. \quad (16)$$

Из выражения (16) следует, что второй порог активации внутреннего пути примерно в  $10^3 \div 10^4$  раз превышает первый порог. Эта оценка следует из известных данных о соотношении скоростей реакций активации протромбина и фактора  $X$  с участием и без участия кофакторов  $V_a$  и  $VIII_a$ .

Таким образом, имеется широкая область активирующих воздействий ( $\alpha < \alpha_{\text{thresh}}^{\text{int}(2)}$ ), в которой внутренний путь не формирует тромб без наличия достаточно высоких начальных концентраций активированных факторов

свертывания или изменения параметров системы. Заметим, что речь идет о гемокоагуляции в объеме плазмы. Следовательно, наличие двух положительных обратных связей в структуре внутреннего пути позволяет предотвратить опасное функционирование этой системы в плазме при малых активирующих воздействиях. Опасность обусловлена развитием тромбозов.

#### 4. Сравнение порогов активации внешнего, альтернативного и внутреннего путей

Для выяснения физиологического назначения трех путей необходимо сопоставить величины порогов активации этих путей. К порогам активации внешнего и внутреннего путей, определяемым выражениями (4a) и (10), следует добавить выражение, определяющее порог активации альтернативного пути (рис. 7)

$$\alpha_{\text{thresh}}^{\text{alt}} = \frac{H_2 H_7 H_9 H_{10}}{K_{2.10} K_{10.9} K_{9.7} K_{7.0}} \left\{ \sqrt{\frac{K_{a1} H_8}{K_{8.2}}} + \sqrt{\frac{K_{a2} H_5}{K_{5.2}}} \right\}. \quad (17)$$

Выражение (17) приводится без вывода, так как он мало отличается от приведенного выше для случая внутреннего пути.

Для оценки соотношения величин порогов введем следующие упрощения. Примем, что все отношения вида  $H_i/K_{i,k}$ , где  $K_{i,k}$  – константа скорости активации,  $H_i$  – скорость инактивации  $i$ -го фактора ингибитором, имеют одинаковую величину  $H_i/K_{i,k}=10^{-1}$ . Кроме того, примем, что константы активаторов для обоих кофакторов равны:  $K_{a1}=K_{a2}=K_a$ . Тогда выражения для порогов активации трех путей принимают вид

$$\tilde{\alpha}_{\text{thresh}}^{\text{int}(1)} = \alpha_{\text{thresh}}^{\text{int}(1)}/K_a = 4(H_i/K_{i,k})^6, \quad (18)$$

$$\tilde{\alpha}_{\text{thresh}}^{\text{alt}} = \alpha_{\text{thresh}}^{\text{alt}}/K_a = 4(H_i/K_{i,k})^5, \quad (19)$$

$$\tilde{\alpha}_{\text{thresh}}^{\text{ext}} = \alpha_{\text{thresh}}^{\text{ext}}/K_a = (H_i/K_{i,k})^4. \quad (20)$$

В выражениях (18), (19), (20) величины порогов представлены в безразмерном виде. Ниже, в таблице приведены относительные значения порогов с учетом принятых оценочных величин параметров. За единицу принял порог активации внутреннего пути. Как видно из таблицы, величины порогов активации трех путей гемокоагуляции существенно различаются. Наименьший порог активации соответствует внутреннему пути. Если учесть еще одну ферментативную реакцию, входящую во внутренний путь, – реакцию активации прекаликреина, то порог активации окажется еще меньше указанной величины. Он составит при принятых оценочных значениях параметров  $4 \times 10^{-7}$ . Две положительные обратные связи, входящие как во внутренний, так и в альтернативный пути, не только формируют порог активации, но и предотвращают неадекватное функционирование в плазме крови. В плазме внутренний путь функционирует только при высоких

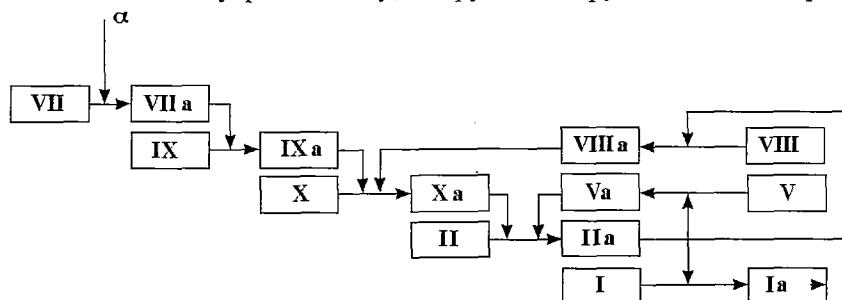


Рис. 7. Схема альтернативного пути гемокоагуляции

Таблица

Типы пути Характеристики	Внутренний путь	Альтернативный путь	Внешний путь
Порог	$4 \times 10^{-6}$	$4 \times 10^{-5}$	$10^{-4}$
Отношение порогов	1	10	25

активирующих воздействиях, превышающих второй порог активации внутреннего пути. Как уже отмечалось, второй порог активации превосходит первый порог примерно в  $10^3$  раз, то есть практически совпадает с порогом активации внешнего пути. Первый порог активации внутреннего пути отражает процесс гемокоагуляции на тромбоцитарных мембранах. При этом седло сдвигается в сторону стационарной точки, соответствующей фоновому функционированию. Сдвиг происходит за счет секреции тромбоцитами фактора V, концентрация которого достигает высоких значений в пристеночном слое тромбоцитов.

Все сказанное относится и к альтернативному пути, который, однако, функционирует при повреждениях сосудистой стенки примерно в  $10 \div 100$  раз больших, чем внутренний путь.

Внешний путь предназначен для функционирования при больших повреждениях сосудистой стенки. Об этом свидетельствует высокий порог активации внешнего пути. Роль одной положительной обратной связи, входящей в состав внешнего пути, заключается в формировании нелинейного отклика на активирующее воздействие.

## 5. Коэффициент усиления системы гемокоагуляции

Следуя (1), определим коэффициент усиления системы гемокоагуляции как отношение стационарной концентрации фибрина к концентрации вещества, активирующего гемокоагуляцию. С помощью стационарных решений систем уравнений (1) и (7), а также аналогичной системы, описывающей альтернативный путь, легко найти выражения для коэффициентов усиления внутреннего, альтернативного и внешнего путей

$$\gamma^{\text{ext}} = \frac{K_{7.0} K_{10.7} K_{5.2} K_{2.10} K_{1.2}}{H_7 H_{10} H_5 H_2 H_1},$$

$$\gamma^{\text{int}} = \frac{K_{12.0} K_{11.12} K_{9.11} K_{10.9} K_{2.10} K_{8.2} K_{1.2}}{H_{12} H_{11} H_{10} H_9 H_8 H_5 H_2 H_1},$$

$$\gamma^{\text{alt}} = \frac{K_{7.0} K_{9.7} K_{10.9} K_{8.2} K_{5.2} K_{2.10} K_{1.2}}{H_7 H_9 H_{10} H_8 H_5 H_2 H_1}.$$

Пользуясь оценочными величинами, приведенными в предыдущем разделе, можно оценить и величины коэффициентов усиления, которые для внутреннего, альтернативного и внешнего путей равны соответственно  $10^8$ ,  $10^7$ ,  $10^5$ . Как и следовало ожидать, коэффициенты усиления обратно пропорциональны соответствующим порогам.

## Заключение

Предлагаемое исследование позволяет установить физиологическую роль подсистем плазменного гемостаза, а также отдельных структурных элементов этих

подсистем. Именно, внутренний, альтернативный и внешний пути плазменного гемостаза формируют тромб при малых, средних и больших интенсивностях активирующего воздействия, соответственно. Общее число ферментативных реакций, последовательно участвующих в процессе и составляющих каскад, определяет коэффициент усиления подсистемы.

Основными структурными элементами всех трех путей гемокоагуляции являются каскад ферментативных реакций, положительные обратные связи, формируемые кофакторами – факторами V и VIII, а также отрицательные обратные связи, обусловленные действием инактиватора (протеин Ca). Физиологическое назначение ферментативного каскада было установлено ранее Макфарланом [5]. Оно определяется требованием достаточно большого коэффициента усиления системы в условиях, когда отдельная ферментативная реакция дает лишь сравнительно небольшое усиление (порядка 10).

Положительные обратные связи обычно рассматриваются как способ ускорения динамического процесса. В рассматриваемом случае они играют не только эту роль. Нелинейный характер положительной обратной связи, функционирующей во внутреннем пути гемокоагуляции, приводит к нелинейному отклику системы на активирующее воздействие. Возникает допороговая область нечувствительности, в которой внешний путь не функционирует как усилительный каскад и не формирует тромб. Таким образом, внешний путь функционирует при больших (точнее – максимальных) интенсивностях активации. Об этом свидетельствует наибольшая по сравнению с другими путями свертывания крови величина порога активации внешнего пути. В то же время очевидно, что нелинейная положительная обратная связь предотвращает неадекватное формирование тромбов. Таким образом, внешний путь является бистабильной динамической системой.

Структура внутреннего пути включает две нелинейные положительные обратные связи. Это приводит не только к формированию порога активации, величина которого существенно меньше, чем для внешнего пути, но и к необходимости выполнения дополнительных условий, обеспечивающих «запуск» внутреннего пути при малых активирующих воздействиях.

Дополнительные условия могут быть выполнены за счет функционирования тромбоцитов, которые секрецируют фактор V. Поскольку внутренний путь имеет малый порог активации и, следовательно, может функционировать при малых интенсивностях активации, очевидна потребность в дополнительных средствах, предотвращающих неадекватное функционирование системы. Таким средством и является вторая нелинейная положительная связь, возникающая благодаря участию кофактора – фактора VIII. Отмеченная особенность внутреннего пути, выявленная в результате математического моделирования, подтверждается известными данными клинико-физиологических исследований, согласно которым дефицит фактора XII (фактор Хагемана) не приводит к геморрагиям (кровотечению).

Активация внутреннего пути в обход фактора Хагемана и калликреина, образующих так называемую контактную стадию свертывания крови, возможно благодаря наличию еще одной положительной обратной связи, обусловленной активацией фактора XI тромбином (фактором II).

Внутренний путь, как и внешний, является бистабильной системой. Бистабильность системы свертывания является существенной особенностью этой системы. Она играет важную роль в пространственном распространении процесса гемокоагуляции.

В большинстве физиологических процессов, как и в гемокоагуляции, регуляция процессов определяется структурой системы и осуществляется без участия нервной системы.

Важнейшими структурными элементами физиологических систем являются каскады ферментативных реакций, положительные и отрицательные обратные связи, а также взаимодействие с клетками. В последнем основную роль играют следующие процессы: индукция активации клеток гуморальными факторами,

секреция клетками физиологически активных веществ, активация ферментативных реакций рецепторами клеточных мембран и др.

Рассмотренная модель не включает взаимодействия системы свертывания крови с клетками (тромбоцитами). Тем не менее, она в общих чертах может служить аналогом моделей многих физиологических процессов, в которых в качестве первого приближения можно игнорировать взаимодействие с клетками.

## Библиографический список

1. Levine S.N. Enzyme amplifier kinetics// Science. 1966. Vol. 152. P. 651.
2. Moro A., Bharucha Reid A.T. On the kinetics of enzyme amplifier systems// Math.Biosci. 1969. Vol. 5. P. 391.
3. Martorana F., Moro A. On the kinetics of enzyme amplifier systems with negative feedback// Math Biosci. 1974. Vol. 21. P. 77.
4. Martorana F. Some considerations on the enzyme amplifier system – the blood clotting// J. Nucl. Med. All.Sci. 1978. Vol. 22. P. 181.
5. Macfarlane R.G. An enzyme cascade in the blood clotting mechanism and its function as a biochemical amplifier// Nature. 1964. Vol.202. P. 498.
6. Khanin M.A., Semenov V.V. A mathematical model of the kinetics of blood coagulation// J. Teor. Biol. 1989. Vol. 136. P. 127.
7. Семенов В.В., Ханин М.А. Нелинейные эффекты в кинетике гемокоагуляции// Биофизика. 1990. № 1. С. 139.
8. Khanin M.A., Leytin V.L., Popov A.P. A mathematical model of the kinetics of platelets and plasma hemostasis system interaction// Thrombosis research. 1991. Vol. 64. P. 659.
9. Willems G.M., Lindhout T., Hermens W.T., Hemker H.G. Simulation model for thrombin generation in plasma hemostasis// Hemostasis. 1991. Vol. 21. P. 197.

Московский государственный  
авиационно-технологический  
университет

Поступила в редакцию 21.01.94  
после переработки 1.04.94

## NON LINEAR DYNAMICS OF THE HEMOSTATIC SYSTEM

M.A. Khanin

Bifurcations appearing in the dynamic behaviour of the hemostatic system are studied. The kinetics of intrinsic, alternative and extrinsic hemostatic pathways is considered.

Activation thresholds of the hemostatic pathways are established. The physiological roles of these pathways are determined.



Ханин Михаил Александрович – родился в 1927 г. в Ленинграде. В 1948 г. окончил МИФИ. В 1954 г. защитил кандидатскую, а в 1959 г. – докторскую диссертацию; они были посвящены математическому моделированию физических процессов, связанных с использованием атомной энергии. За работы в той же области в 1960 г. получил Ленинскую премию. Научные интересы сосредоточены в области математического моделирования биологических процессов и структур (экстремальные принципы в биологии, теория воспалительных процессов, структурно-функциональная организация кровообращения и гемостаза и др.). Является автором более 100 научных работ, в том числе четырех книг. В настоящее время работает на кафедре микропроцессорных систем МГАТУ (Московского авиационно-технологического университета), читает курс лекций по физическим основам перспективных направлений микроэлектроники. Член-корреспондент РАЕН.