

УДК: 519.6

Использование продолженных систем ОДУ для исследования математических моделей свертывания крови

А. А. Андреева^{1,a}, М. Ананд^{2,b}, А. И. Лобанов^{1,c}, А. В. Николаев^{3,d},
М. А. Пантелеев^{1,4,5,6,e}

¹Московский физико-технический институт (национальный исследовательский университет),
Россия, 141701, Московская область, Долгопрудный, Институтский переулок, д. 9

²Chemical Engineering, Indian Institute of Technology Hyderabad,
Kandi, Sangareddy 502285, TS, India

³Федеральный исследовательский центр химической физики им. Н. Н. Семенова РАН,
Россия, 119991, Москва, ул. Косыгина, д. 4

⁴Московский государственный университет имени М. В. Ломоносова,
Россия, 119991, Москва, Ленинские горы, д. 1

⁵ФГБУ НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева Минздрава России,
Россия, 117997, Москва, ул. Саморы Машела, д. 1

⁶Центр теоретических проблем физико-химической фармакологии РАН,
Россия, 119991, Москва, ул. Косыгина, д. 4

E-mail: ^aanna.a.andreeva@phystech.edu, ^banandm@che.iith.ac.in, ^clobanov.ai@phystech.edu,
^dgentoorion@gmail.com, ^emapanteleev@yandex.ru

Получено 14.01.2022.

Принято к публикации 10.02.2022.

Многие свойства решений систем обыкновенных дифференциальных уравнений определяются свойствами системы в вариациях. Продолженной системой будем называть систему ОДУ, включающую в себя одновременно исходную нелинейную систему и систему уравнений в вариациях. При исследовании свойств задачи Коши для систем обыкновенных дифференциальных уравнений переход к продолженным системам позволяет исследовать многие тонкие свойства решений. Например, переход к продолженной системе позволяет повысить порядок аппроксимации численных методов, дает подходы к построению функции чувствительности без использования процедур численного дифференцирования, позволяет применять для решения обратной задачи методы повышенного порядка сходимости. Использован метод Бройдена, относящийся к классу квазиньютоновских методов. Для решения жестких систем обыкновенных дифференциальных уравнений применяется метод Розенброка с комплексными коэффициентами. В данном случае он эквивалентен методу второго порядка аппроксимации для продолженной системы.

В качестве примера использования подхода рассматривается несколько связанных между собой математических моделей свертывания крови. По результатам численных расчетов делается вывод о необходимости включения в систему уравнений описания петли положительных обратных связей по фактору свертывания XI. Приводятся оценки некоторых скоростей реакций на основе решения обратной задачи.

Рассматривается влияние освобождения фактора V при активации тромбоцитов. При модификации математической модели удалось достичь количественного соответствия по динамике производства тромбина с экспериментальными данными для искусственной системы. На основе анализа чувствительности проверена гипотеза об отсутствии влияния состава липидной мембраны (числа сайтов для тех или иных факторов системы свертывания, кроме сайтов для тромбина) на динамику процесса.

Ключевые слова: математические модели, система ОДУ, уравнение в вариациях, метод CROS, метод Бройдена, свертывание крови, тромбин, тромбоциты

Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 20-31-90046 и в рамках Госзадания для ФИЦ ХФ РАН (№ Государственной регистрации 122040400089-6), а также при поддержке гранта РНФ 20-45-01014.

© 2022 Анна Аркадьевна Андреева, Мохан Ананд, Алексей Иванович Лобанов, Андрей Владимирович Николаев, Михаил Александрович Пантелеев

Статья доступна по лицензии Creative Commons Attribution-NoDerivs 3.0 Unported License.
Чтобы получить текст лицензии, посетите веб-сайт <http://creativecommons.org/licenses/by-nd/3.0/>
или отправьте письмо в Creative Commons, PO Box 1866, Mountain View, CA 94042, USA.

UDC: 519.6

Using extended ODE systems to investigate the mathematical model of the blood coagulation

A. A. Andreeva^{1,a}, M. Anand^{2,b}, A. I. Lobanov^{1,c}, A. V. Nikolaev^{3,d},
M. A. Panteleev^{1,4,5,6,e}

¹Moscow Institute of Physics and Technology (National Research University),
9 Institutskiy lane, Dolgoprudny, Moscow region, 141701, Russia

²Chemical Engineering, Indian Institute of Technology Hyderabad,
Kandi, Sangareddy 502285, TS, India

³N. N. Semenov Federal Research Center for Chemical Physics RAS,
4 Kosygina st., Moscow, 119991, Russia

⁴Lomonosov Moscow State University,
1 Leninskie Gory, Moscow, 119991, Russia

⁵Dmitry Rogachev National Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology,
1 Samora Mashel st., Moscow, 117997, Russia

⁶Center for Theoretical Problems of Physico-Chemical Pharmacology RAS,
4 Kosygina st., Moscow, 119991, Russia

E-mail: ^aanna.a.andreeva@phystech.edu, ^banandm@che.iith.ac.in, ^clobanov.ai@phystech.edu,
^dgentoorion@gmail.com, ^emapanteleev@yandex.ru

Received 14.01.2022.

Accepted for publication 10.02.2022.

Many properties of ordinary differential equations systems solutions are determined by the properties of the equations in variations. An ODE system, which includes both the original nonlinear system and the equations in variations, will be called an extended system further. When studying the properties of the Cauchy problem for the systems of ordinary differential equations, the transition to extended systems allows one to study many subtle properties of solutions. For example, the transition to the extended system allows one to increase the order of approximation for numerical methods, gives the approaches to constructing a sensitivity function without using numerical differentiation procedures, allows to use methods of increased convergence order for the inverse problem solution. Authors used the Broyden method belonging to the class of quasi-Newtonian methods. The Rosenbroke method with complex coefficients was used to solve the stiff systems of the ordinary differential equations. In our case, it is equivalent to the second order approximation method for the extended system.

As an example of the proposed approach, several related mathematical models of the blood coagulation process were considered. Based on the analysis of the numerical calculations results, the conclusion was drawn that it is necessary to include a description of the factor XI positive feedback loop in the model equations system. Estimates of some reaction constants based on the numerical inverse problem solution were given.

Effect of factor V release on platelet activation was considered. The modification of the mathematical model allowed to achieve quantitative correspondence in the dynamics of the thrombin production with experimental data for an artificial system. Based on the sensitivity analysis, the hypothesis tested that there is no influence of the lipid membrane composition (the number of sites for various factors of the clotting system, except for thrombin sites) on the dynamics of the process.

Keywords: mathematical models, ODE system, equation in variations, CROS method, Broyden method, blood clotting, thrombin, platelets

Citation: *Computer Research and Modeling*, 2022, vol. 14, no. 4, pp. 931–951 (Russian).

The reported study was funded by RFBR, project number 20-31-90046, and in process of State assignment for FRC ChPh RAS (No. State registration index 122040400089-6), also supported by the Russian Science Foundation grant 20-45-01014.

© 2022 Anna A. Andreeva, Mohan Anand, Aleksey I. Lobanov, Andrey V. Nikolaev, Mikhail A. Panteleev
This work is licensed under the Creative Commons Attribution-NoDerivs 3.0 Unported License.
To view a copy of this license, visit <http://creativecommons.org/licenses/by-nd/3.0/>
or send a letter to Creative Commons, PO Box 1866, Mountain View, CA 94042, USA.

1. Введение

Многие современные математические модели, описывающие биологические системы, представляют собой системы нелинейных ОДУ большой размерности. Среди примеров такого рода математических моделей укажем математические модели фотосинтеза [Belyaeva et al., 2011; Belyaeva et al., 2016], модели энергетического метаболизма [Мысин, Попова, Осипов, 2018] и другие. Как правило, системы ОДУ для описания биологических систем — жесткие.

Наиболее разработаны приемы и методы исследования систем популяционной динамики [Братусь, Новожилов, 2010; Разжевайкин, 2010]. Отметим, что при исследовании популяционных задач речь, как правило, идет о системах сравнительно небольшой размерности. В последнее время математические модели популяционной динамики (точнее, их подмножество — SIR-модели) используются для прогноза динамики случаев COVID-19 [Godio, Pace, Vergnano, 2020; Криворотько и др., 2020]. При этом одной из основных проблем становится оценка параметров модели на основе наблюдаемых явлений.

Кроме биологического моделирования системы ОДУ большой размерности с похожими типами нелинейности встречаются в задачах химической кинетики. Такое сходство неслучайно — при моделировании молекулярного уровня биологические модели основываются на кинетических схемах органических реакций. В случае популяционного моделирования взаимодействия между особями обусловлены конкуренцией за ресурсы и продуктивными процессами в популяции [Ризниченко, Рубин, 2021]. Механизмы такого взаимодействия описываются такими же нелинейностями, что и элементарные химические реакции второго порядка.

Отметим одну общую особенность биологических математических моделей. Как правило, параметры задачи (подвижности молекул или организмов, константы химических реакций и пр.) известны с невысокой точностью. Это обусловлено точностью экспериментов в соответствующей предметной области.

Системы ОДУ сравнительно невысокой размерности позволяют провести качественное исследование задачи, описать характерные траектории системы, оценить бифуркационные значения параметров. Для систем большой размерности такое исследование затруднительно.

Тем не менее при проведении численных исследований сложных биологических моделей возникает необходимость не просто проводить численные расчеты при фиксированных значениях констант, а давать прогнозы внешних воздействий на систему, а в перспективе — строить системы управления биологическими явлениями.

В этом случае проблемы точности численного расчета, исследования бифуркаций в системе, вопросы чувствительности решения системы к параметрам становятся крайне важными. Иногда принципиальным вопросом становится решение обратной задачи — восстановление (или уточнение) параметров математической модели по имеющимся экспериментальным данным.

Рассмотрение более тонких свойств системы ОДУ требует использования математического аппарата, опирающегося на использование продолженных систем ОДУ и систем в вариациях.

В настоящей работе рассматривается одна из математических моделей свертывания крови [Andreeva et al., 2018]. Проводится уточнение констант реакций по данным лабораторных экспериментов. Рассматриваются вопросы чувствительности к параметрам. Для исследований используются как продолженная система уравнений, так и системы в вариациях.

2. Продолженная система

Рассмотрим задачу Коши для системы нелинейных ОДУ, зависящих от параметров

$$\frac{dy}{dt} = f(t, y, \lambda) \quad (1)$$

с начальными условиями $y(0) = y_0$.

Здесь \mathbf{y} — действительная вектор-функция действительного аргумента, λ — вектор параметров задачи.

Наряду с этой системой уравнений рассмотрим продолженную систему. Пусть правая часть — функция, непрерывно дифференцируемая по каждому аргументу. Тогда можно продифференцировать правую и левую части (1) по времени. Вводя новую переменную $\mathbf{z} = \frac{d\mathbf{y}}{dt}$, получим следствие системы (1)

$$\frac{d\mathbf{z}}{dt} = \frac{\partial \mathbf{f}}{\partial \mathbf{y}}(t, \mathbf{y}, \lambda) \frac{d\mathbf{y}}{dt} + \frac{\partial \mathbf{f}}{\partial t}(t, \mathbf{y}, \lambda) = \frac{\partial \mathbf{f}}{\partial \mathbf{y}}(t, \mathbf{y}, \lambda) \mathbf{f}(t, \mathbf{y}, \lambda) + \frac{\partial \mathbf{f}}{\partial t}(t, \mathbf{y}, \lambda) \quad (2)$$

с начальными условиями $\mathbf{z}(0) = \mathbf{f}(0, \mathbf{y}_0, \lambda)$.

Систему уравнений (1)–(2) будем называть продолженной системой уравнений.

Система (2) тесно связана с системой уравнений в вариациях.

Отвлекаясь от строгих определений, для вывода системы в вариациях рассмотрим наряду с исходным уравнением (1) возмущенную задачу

$$\frac{d\mathbf{v}}{dt} = \mathbf{f}(t, \mathbf{v}, \lambda) + \mathbf{r}(t). \quad (3)$$

Положим теперь $\mathbf{v} = \mathbf{y} + \delta\mathbf{y}$.

Последнее равенство подставляем в (3). Затем раскладываем правую часть в ряд Тейлора, при этом ограничившись линейным членом разложения. Тогда получим уравнение в вариациях

$$\frac{d\delta\mathbf{y}}{dt} = \mathbf{f}_y(t, \mathbf{y}, \lambda) \delta\mathbf{y} + \mathbf{r}(t). \quad (4)$$

Видно, что продолжение (2) системы (1) является частным случаем системы в вариациях (4). Система (4) определена на соответствующей траектории системы (1).

3. Анализ чувствительности

Пусть решение (1) зависит от набора параметров. Важной количественной мерой такой зависимости будет функция пропорциональности относительного изменения компоненты решения в зависимости от относительного изменения параметра

$$\frac{\Delta y_i}{y_i} = \mu_{ij}(t) \frac{\Delta \lambda_j}{\lambda_j}.$$

Для оценки этого коэффициента пропорциональности из последнего равенства при предельном переходе следует оценка

$$\mu_{ij}(t) = \frac{\lambda_j}{y_i} \frac{dy_i}{d\lambda_j}. \quad (5)$$

Знаменатель в (5) определяется численным решением задачи Коши (1). Для вычисления производной решения по параметру решается система в вариациях.

Известно [Федорюк, 2017], что если для системы (1) все функции $\mathbf{f}(t, \mathbf{v}, \lambda)$ и $\frac{\partial \mathbf{f}}{\partial \mathbf{y}}(t, \mathbf{y}, \lambda)$ непрерывны и дифференцируемы по своим аргументам, то решение исходной системы ОДУ непрерывно зависит от параметров и непрерывно дифференцируемо по каждому параметру. В этом случае можно продифференцировать правую и левые части (1) по параметру, откуда

$$\frac{\partial}{\partial \lambda} \dot{\mathbf{y}} = \frac{\partial \mathbf{f}(t, \mathbf{y}, \lambda)}{\partial \lambda} + \frac{\partial \mathbf{f}(t, \mathbf{y}, \lambda)}{\partial \mathbf{y}} \frac{\partial \mathbf{y}}{\partial \lambda}. \quad (6)$$

Меняя порядок дифференцирования и вводя новые переменные, получим

$$\begin{aligned} \mathbf{p} &= \frac{\partial \mathbf{y}}{\partial \lambda}, & \mathbf{g} &= \frac{\partial \mathbf{f}(t, \mathbf{y}, \lambda)}{\partial \lambda}, \\ \dot{\mathbf{p}} &= \frac{\partial \mathbf{f}(t, \mathbf{y}, \lambda)}{\partial \mathbf{y}} \mathbf{p} + \mathbf{g}. \end{aligned} \quad (7)$$

Система (7) представляет собой частный вид системы в вариациях (4). Для задания данных Коши, необходимых для решения (7), следует продифференцировать по параметру начальные данные системы (1). Самый распространенный случай — начальные данные не зависят от параметров системы ОДУ. В этом случае $\mathbf{p}(0) = \mathbf{0}$. Систему (7) можно решить тем же численным методом, что и исходную систему (1). Функция (5) называется функцией чувствительности. Достоинством такого определения является то, что функция чувствительности безразмерная. Можно сравнивать чувствительности разных компонент решения к разным параметрам.

Анализ чувствительности моделей — активно развивающееся направление [Saltelli et al., 2004]. Использование продолженных систем для анализа чувствительности — одно из возможных направлений реализации. Оно менее популярно, чем использование численного дифференцирования. По сравнению с подходом численного дифференцирования решение системы в вариациях менее чувствительно к погрешностям округления. В качестве еще одного перспективного подхода в анализе чувствительности отметим методы автоматического дифференцирования [Griewank, Walther, 2008].

Функция чувствительности связана с показателями Ляпунова. Для оценки показателей Ляпунова вдоль траектории обычно рассматривается однородная система уравнений в вариациях

$$\dot{\mathbf{p}} = \frac{\partial \mathbf{f}(t, \mathbf{y}, \lambda)}{\partial \mathbf{y}} \mathbf{p}$$

с ненулевыми начальными условиями $\mathbf{p}(0) = \mathbf{p}_0$. Вектор решения $\mathbf{p}(t)$ связан с вектором начальных условий матрицей перехода \mathbf{U}_t , $\mathbf{p}(t) = \mathbf{U}_t \mathbf{p}_0$. Когда известна матрица перехода \mathbf{U}_t , показатели Ляпунова связаны с ее сингулярными числами [Greene, Kim, 1987]:

$$\eta_k = \lim_{t \rightarrow \infty} \frac{\ln \sigma_k}{2t}.$$

Если в качестве исходных данных выбрать сингулярные векторы матрицы \mathbf{U}_t , то матрица станет набором фундаментальных решений однородной задачи на правом конце интервала интегрирования. Таким образом, фундаментальная система решений однородной задачи для уравнения в вариациях определяет спектр показателей Ляпунова. Для построения функции чувствительности необходимо решение неоднородной задачи с нулевыми начальными условиями.

4. Решение жестких систем ОДУ

Метод CROS можно интерпретировать как интегрирование продолженной системы уравнений с использованием квадратурной формулы Гаусса с одним узлом.

Перепишем продолженную систему уравнений в равносильном виде:

$$\begin{aligned} \frac{d\mathbf{y}}{dt} &= \mathbf{f}(t, \mathbf{y}, \lambda), \\ \frac{d\mathbf{z}}{dt} &= \frac{\partial \mathbf{f}(t, \mathbf{y}, \lambda)}{\partial \mathbf{y}} \mathbf{z} + \tau \frac{\partial \mathbf{f}(t, \mathbf{y}, \lambda)}{\partial t}, \\ \mathbf{z} &= \tau \frac{d\mathbf{y}}{dt}. \end{aligned}$$

Проинтегрируем первую группу уравнений системы по времени между двумя узлами разностной сетки. Получим

$$\mathbf{y}^{n+1} - \mathbf{y}^n = \int_{t_n}^{t_{n+1}} \mathbf{f}(\xi, \mathbf{y}, \lambda) d\xi.$$

Для вычисления интеграла в правой части используем квадратурную формулу Гаусса с одним узлом. Тогда

$$\mathbf{u}^{n+1} - \mathbf{u}^n = \tau \mathbf{f}\left(t_n + \frac{\tau}{2}, \mathbf{u}^{n+1/2}, \lambda\right).$$

Здесь и далее под \mathbf{y} понимается точное решение ОДУ или проекция точного решения на сетку, а под \mathbf{u} — сеточная функция, численное решение.

Это — разностная формула второго порядка аппроксимации. Будем считать, что значение функции в средней точке есть интегральное среднее \mathbf{y} на соответствующем отрезке. Для его вычисления воспользуемся формулой Эйлера–Маклорена, имеющей локально 5-й порядок аппроксимации:

$$u^{n+1/2} = \frac{1}{2}(u^{n+1} + u^n) - \frac{1}{12}(z^{n+1} - z^n),$$

или

$$u^{n+1/2} = u^n + \frac{1}{2}(u^{n+1} - u^n) - \frac{1}{12}(z^{n+1} - z^n).$$

Считая приращение малым, можно линеаризовать уравнение

$$\mathbf{u}^{n+1} - \mathbf{u}^n = \tau \mathbf{f}\left(t_n + \frac{\tau}{2}, \mathbf{u}^n, \lambda\right) + \mathbf{J}\left[\frac{\tau}{2}(\mathbf{u}^{n+1} + \mathbf{u}^n) - \frac{\tau}{12}(\mathbf{z}^{n+1} - \mathbf{z}^n)\right]. \quad (8)$$

Здесь \mathbf{J} — матрица Якоби системы, $\mathbf{J} = \frac{\partial \mathbf{f}}{\partial \mathbf{y}}\left(t_n + \frac{\tau}{2}, \mathbf{u}^n, \lambda\right)$. Семейство разностных аппроксимаций с порядком не ниже второго будет иметь вид

$$u^{n+1/2} = u^n + \frac{1}{2}(u^{n+1} - u^n) - \alpha(z^{n+1} - z^n),$$

α — произвольный действительный параметр.

Соответственно, (8) при этом перейдет в

$$\mathbf{u}^{n+1} - \mathbf{u}^n = \tau \mathbf{f}\left(t_n + \frac{\tau}{2}, \mathbf{u}^n, \lambda\right) + \mathbf{J}\left[\frac{\tau}{2}(\mathbf{u}^{n+1} + \mathbf{u}^n) - \alpha(\mathbf{z}^{n+1} - \mathbf{z}^n)\right].$$

Разностная аппроксимация для дифференциальных продолжений системы \mathbf{z} первого порядка аппроксимации может быть представлена в виде

$$\mathbf{z}^{n+1} - \mathbf{z}^n = \frac{\tau}{2} \mathbf{J} \mathbf{f}\left(t_n + \frac{\tau}{2}, \mathbf{u}^n, \lambda\right) + \frac{\tau}{2} \mathbf{J}(\mathbf{z}^{n+1} - \mathbf{z}^n) + \tau^2 \frac{\partial \mathbf{f}}{\partial t}\left(t_n + \frac{\tau}{2}, \mathbf{u}^{n+1/2}, \lambda\right).$$

Заметим, что в случае автономной системы последнее слагаемое в этом равенстве обращается в ноль. В этом случае, выбирая свободный параметр $\alpha = \frac{1}{2}$, можно записать численный метод суммарного второго порядка аппроксимации в комплексной форме:

$$\left(\mathbf{E} - \frac{1+i}{2} \tau \mathbf{J}\right) \mathbf{w} = \mathbf{f}\left(t_n + \frac{\tau}{2}, \mathbf{u}_n\right),$$

$$\mathbf{u}_{n+1} = \mathbf{u}_n + \tau \operatorname{Re} \mathbf{w}.$$

Здесь \mathbf{E} — единичная матрица, τ — шаг по времени, \mathbf{w} — комплексный вектор, \mathbf{f} — функция правой части, \mathbf{u} — сеточная функция решение системы. Метод монотонный, имеет второй порядок аппроксимации и рекордную L_2 -устойчивость. Подробнее о методе см. в [Альшин и др., 2006].

Использование более высоких порядков аппроксимации уравнений для \mathbf{z} приводит к семейству методов Обрешкова. В частности, использование формулы Эйлера–Маклорена приводит к построению схемы 4-го порядка аппроксимации [Холодов, Лобанов, Евдокимов, 2001].

5. Метод Бройдена

Математические модели свертывания крови основываются на экспериментальных данных. За меру соответствия возьмем сумму квадратов отклонений результатов расчетов от экспериментальных значений:

$$\Phi(\lambda) = \sum_i (y(t_i, \lambda) - Y_i)^2. \quad (9)$$

В (9) суммирование идет по экспериментальным точкам. Здесь Y_i — экспериментальное значение концентрации фактора для времени t_i , $y(t_i, \lambda)$ — соответствующее численное значение, λ — набор параметров модели. Наилучшее значение набора параметров доставляет минимум функционалу (9). Так как ряд параметров математической модели измерен с низкой точностью, то погрешность их определения может достигать нескольких порядков. В математических моделях биологических систем может быть достаточно много «ненадежных» констант. Для получения более точных оценок параметров можно использовать методы оптимизации. Рассмотрим задачу минимизации

$$\min_{\lambda \in \mathbb{R}^n} \Phi(\lambda).$$

Одним из самых простых методов оптимизации является метод градиентного спуска. Метод обладает достаточно слабыми условиями сходимости, но только линейной скоростью сходимости, т. е. зачастую требует очень большого числа итераций. Для задач большой размерности это является существенным недостатком, так как каждая итерация требует большого ресурса вычислительной системы.

Для больших задач следует использовать методы, обладающие квадратичной скоростью сходимости или близкой к ней. К таким методам относятся метод Ньютона и класс квазиньютоновских методов [Жадан, 2015].

Рассмотрим итерационный процесс

$$\lambda^{k+1} = \lambda^k - \alpha^k \mathbf{H}^k \nabla \Phi. \quad (10)$$

Здесь k — номер итерации, λ^k — набор параметров на текущей итерации, λ^{k+1} — искомый набор параметров на следующей итерации, α_k — ограничение на шаг, про выбор которого будет сказано ниже. Антиградиент функционала (9) может быть вычислен как

$$-\nabla \Phi = -\Phi_{\lambda}(\lambda^k) = -2 \sum_i (y(t_i, \lambda) - Y_i) \frac{dy(t_i, \lambda)}{d\lambda}. \quad (11)$$

В (10) \mathbf{H}^k — симметричная положительно определенная матрица. Если в качестве \mathbf{H}^k взять матрицу, обратную к матрице Гессе $\Phi_{\lambda\lambda}^{-1}(\lambda)$, то получится метод Ньютона. Однако при вычислении матрицы Гессе требуется вычислять матрицу вторых производных по параметрам $\frac{d^2 y_i}{d\lambda^2}$. Процедура численного дифференцирования является некорректной. Чтобы обойти эту трудность можно брать матрицы \mathbf{H}^k отличными от $\Phi_{\lambda\lambda}^{-1}(\lambda)$, но стремящимися к $\Phi_{\lambda\lambda}^{-1}(\lambda^*)$ в пределе, где λ^* — решение исходной задачи минимизации. Такие методы называются квазиньютоновскими. Существуют разные способы вычисления \mathbf{H}^k . Здесь выбран самый простой вариант, где ранг этой матрицы равен единице. Такой метод называется методом Бройдена.

Для матрицы Гессе можно получить следующую оценку:

$$\begin{aligned}\Phi_{\lambda\lambda}(\lambda) = \nabla(\nabla\Phi) &= \nabla\left(2 \sum_i (y(t_i, \lambda) - Y_i) \frac{dy(t_i, \lambda)}{d\lambda}\right) = \\ &= 2 \sum_i \frac{dy(t_i, \lambda)}{d\lambda_l} \frac{dy(t_i, \lambda)}{d\lambda_m} + \sum_i (y(t_i, \lambda) - Y) \frac{d^2y(t_i, \lambda)}{d\lambda^2}.\end{aligned}$$

В качестве начального приближения выбиралось $(\mathbf{H}^0)^{-1} = 2 \sum_i \frac{dy(t_i, \lambda)}{d\lambda_l} \frac{dy(t_i, \lambda)}{d\lambda_m}$. Это соответствует некоторому грубому приближению матрицы Гессе.

Для вычисления итерационных поправок используется процедура $\mathbf{H}^k = \mathbf{H}^{k-1} + \Delta\mathbf{H}^k$,

$$\Delta\mathbf{H}^k = \frac{(\Delta\lambda^k - \mathbf{H}^{k-1}\Delta\mathbf{y}^k) \cdot (\Delta\lambda^k - \mathbf{H}^{k-1}\Delta\mathbf{y}^k)^T}{(\Delta\lambda^k - \mathbf{H}^{k-1}\Delta\mathbf{y}^k, \Delta\mathbf{y}^k)},$$

где

$$\Delta\mathbf{y}^k = \nabla\Phi(\lambda^k) - \nabla\Phi(\lambda^{k-1}), \quad \Delta\lambda^k = \lambda^k - \lambda^{k-1}.$$

Более подробно выкладки приведены в [Жадан, 2015].

Теперь осталось вычислить значения параметров на первой итерации. Это можно сделать, выполнив один шаг методом градиентного спуска.

Для вычисления первых производных по параметрам решается численно система уравнений в вариациях (6). Ее численное решение позволяет вычислить соответствующие производные концентраций в тех временных точках, которые входят в функционал (9).

Вернемся к определению α_k . Этот параметр определяет, насколько мы сдвигаемся по направлению антиградиента (11) функционала (9). Так как все параметры являются константами скоростей некоторых химических реакций, они неотрицательны. Поэтому α_k может быть выбран равным единице, если ни один из параметров не выходит за границу допустимых значений. В противном случае его следует взять меньшим, чтобы набор констант оставался физически осмысленным. Следует отметить, что выбор α_k на каждом шаге может уменьшать скорость сходимости. В данном случае такое замедление является оправданным, так как при выходе параметров из области допустимых значений исходная система ОДУ становится неустойчивой по Ляпунову.

Квазиньютоновские методы, как и метод Ньютона, чувствительны к начальному приближению. Для задач большой размерности нельзя заведомо утверждать, что метод сходится для произвольного начального приближения.

6. Математическая модель свертывания крови. Постановка задачи

Для исследования процессов свертывания крови важным является математическое моделирование. Исследование математических моделей позволяет исследовать влияние параметров системы, а также начальных концентраций факторов на динамику процесса.

Существует большое количество математических моделей, описывающих процесс свертывания крови с той или иной степенью детализации. Первые математические модели были очень сильно упрощенными [Лобанов, Старожилова, Гурия, 1997; Zarnitsina et al., 2001; Anand, Rajagopal, Rajagopal, 2008; Андреева, Николаев Лобанов, 2017].

Главным недостатком упрощенных математических моделей было сильное отличие лаг-периода (времени запаздывания производства тромбина). Лаг-период является важным показателем, так как факторы свертывания не могут активироваться мгновенно.

Одной из задач математического моделирования является разработка методов коррекции нарушений функционирования ССК, в частности различных типов гемофилии, поэтому важно, чтобы расчетное значение лаг-периода соответствовало наблюдаемому в клинических проявлениях. Более подробные математические модели [Susree, Anand, 2017; Panteleev, Andreeva, Lobanov, 2020] позволяют достигать количественного и качественного соответствия экспериментальным данным.

Важную роль в процессе свертывания крови играют тромбоциты. Они активируются под действием тромбина. С одной стороны, активированные тромбоциты могут служить строительным материалом при образовании тромба. С другой стороны, выделение активной формы фактора V свертывания может кардинально менять динамику производства тромбина. Есть два вида рецепторов, запускающих активацию тромбоцитов [Sveshnikova et al., 2016]. Один чувствителен к низким концентрациям тромбина, а другой задействован для высоких концентраций. Экспериментальные исследования [Obydennyu et al., 2016] дают время активации тромбоцитов порядка одной минуты, что значительно больше, чем в [Kuharsky, Fogelson, 2001]. Активированные тромбоциты могут играть в дальнейшем различную роль при образовании фибринового сгустка. Существует как минимум две различных субпопуляции тромбоцитов [Obydennyu et al., 2016].

Процесс активации факторов свертывания крови протекает не только в плазме крови, но и на липидных мембранах. Включение тромбоцитов в математическую модель позволяет аккуратно учитывать процессы на мембранах. Такой подход развит в [Susree, Anand, 2017; Andreeva et al., 2018]. Модель [Susree, Anand, 2017] подробно описывает процесс активации факторов свертывания крови. В [Andreeva et al., 2018] включен блок полимеризации фибрина, имеются некоторые уточнения констант реакций. Эти модели не учитывают различные пути активации тромбоцитов, а используют некоторый усредненный вариант.

Ключевым фактором свертывания крови является тромбин. Он запускает процесс расщепления фибриногена и образования в ССК фибрина — основного материала, из которого формируется сгусток. Тромбин определяет большое число положительных обратных связей в ССК. Основные экспериментальные данные связаны именно с исследованием производства тромбина при свертывании крови [Butenas, Mann, 2007; Mann, 2012]. Экспериментальные данные для искусственных систем дают весьма условное и не всегда достоверное представление о процессе свертывания крови. Но и математические модели могут служить источником сомнений по поводу результатов экспериментов. Анализ таких математических моделей позволяет планировать новые эксперименты. Более современные результаты [Prior et al., 2018] получены уже на основе исследования донорской крови. Параметры крови могут достаточно сильно отличаться для разных людей. Эта проблема решается исследованием крови большого количества доноров и усреднением значений параметров.

Рассматривается точечная математическая модель системы свертывания крови (ССК). Она сводится к задаче Коши для следующей системы ОДУ:

$$\frac{d[TF]}{dt} = -k_{T7}^+[TF][VII] + k_{T7}^-[TF : VII] - k_{T7a}^+[TF][VII_a] + k_{T7a}^-[TF : VII_a], \quad (12)$$

$$\begin{aligned} \frac{d[VII]}{dt} = & -k_{T7}^+[TF][VII] + k_{T7}^-[TF : VII] - k_{TF7}[TF : VII_a][VII] - \\ & - k_{10,7}[X_a][VII] - k_{2,7}[II_a][VII], \end{aligned} \quad (13)$$

$$\frac{d[TF : VII]}{dt} = k_{T7}^+[TF][VII] - k_{T7}^-[TF : VII], \quad (14)$$

$$\begin{aligned} \frac{d[VII_a]}{dt} = & -k_{T7a}^+[TF][VII_a] + k_{T7a}^-[TF : VII_a] + k_{TF7}[TF : VII_a][VII] + \\ & + k_{10,7}[X_a][VII] + k_{2,7}[II_a][VII], \end{aligned} \quad (15)$$

$$\begin{aligned} \frac{d[TF : VII_a]}{dt} &= k_{T7a}^+[TF][VII_a] - k_{T7a}^-[TF : VII_a] - \\ &- h_7^{TP}[X_a : TFPI][TF : VII_a] - h_7^{AT}[ATIII][TF : VII_a], \end{aligned} \quad (16)$$

$$\frac{d[IX]}{dt} = -\frac{k_9[TF : VII_a][IX]}{K_{9M} + [IX]} - k_9^+N_9[AP][IX] + k_9^-[IX^m], \quad (17)$$

$$\frac{d[IX_a]}{dt} = \frac{k_9[TF : VII_a][IX]}{K_{9M} + [IX]} - k_9^+N_{9a}[AP][IX_a] + k_9^-[IX_a^m] - h_9[IX_a][ATIII], \quad (18)$$

$$\frac{d[IX^m]}{dt} = k_9^+N_9[AP][IX] - k_9^-[IX^m] - \frac{k_{cat}^{9,11}[IX^m][XI_a]}{K_{M9,11a} + [IX^m]}, \quad (19)$$

$$\frac{d[IX_a^m]}{dt} = -k_{TEN}^+[VIII_a^m][IX_a^m] + k_{TEN}^-[VIII_a^m : IX_a^m] + k_9^+N_{9a}[AP][IX_a] - k_9^-[IX_a^m] + \frac{k_{cat}^{9,11}[IX^m][XI_a]}{K_{M9,11a} + [IX^m]}, \quad (20)$$

$$\frac{d[X]}{dt} = -\frac{k_{7,10}[TF : VII_a][X]}{K_{7,10M} + [X]} - k_{10}^+N_{10}[AP][X] + k_{10}^-[X^m], \quad (21)$$

$$\begin{aligned} \frac{d[X_a]}{dt} &= \frac{k_{7,10}[TF : VII_a][X]}{K_{7,10M} + [X]} - h_{10}^{TP+}[TFPI][X_a] + h_{10}^{TP-}[X_a : TFPI] - \\ &- h_{10}^{AT}[ATIII][X_a] - k_{10}^+N_{10}[AP][X_a] + k_{10}^-[X_a^m], \end{aligned} \quad (22)$$

$$\frac{d[X^m]}{dt} = -\frac{k_{10}[VIII_a^m : IX_a^m][X^m]}{K_{10M} + [X^m]} + k_{10}^+N_{10}[AP][X] - k_{10}^-[X^m], \quad (23)$$

$$\frac{d[X_a^m]}{dt} = \frac{k_{10}[VIII_a^m : IX_a^m][X^m]}{K_{10M} + [X^m]} - k_{PRO}^+[V_a^m][X_a^m] + k_{PRO}^-[X_a^m : V_a^m] + k_{10}^+N_{10}[AP][X_a] - k_{10}^-[X_a^m], \quad (24)$$

$$\frac{d[XI]}{dt} = -\frac{k_{11}[II_a^m][XI]}{K_{M11} + [XI]}, \quad (25)$$

$$\frac{d[XI_a]}{dt} = \frac{k_a[II_a^m][XI]}{K_{M11} + [XI]} - h_{11}[ATIII][XI_a], \quad (26)$$

$$\frac{d[II]}{dt} = -k_{2t}[X_a][II] - k_2^+N_2[AP][II] + k_2^-[II^m], \quad (27)$$

$$\frac{d[II_a]}{dt} = k_{2t}[X_a][II] - k_2^+N_{2a}[AP][II_a] + k_2^-[II_a^m] - h_2[ATIII][II_a], \quad (28)$$

$$\frac{d[II^m]}{dt} = -\frac{k_2[X_a^m : V_a^m][II^m]}{K_{2M} + [II^m]} + k_2^+N_2[AP][II] - k_2^-[II^m], \quad (29)$$

$$\frac{d[II_a^m]}{dt} = \frac{k_2[X_a^m : V_a^m][II^m]}{K_{2M} + [II^m]} + k_2^+N_{2a}[AP][II_a] - k_2^-[II_a^m], \quad (30)$$

$$\frac{d[PL]}{dt} = -k_{pp}[PL][AP] - \frac{k_{p2}[PL][II_a]}{K_{14} + [II_a]}, \quad (31)$$

$$\frac{d[AP]}{dt} = k_{pp}[PL][AP] + \frac{k_{p2}[PL][II_a]}{K_{14} + [II_a]}, \quad (32)$$

$$\frac{d[VIII]}{dt} = -\frac{k_8[II_a][VIII]}{K_{8M} + [VIII]} - k_8^+N_8[AP][VIII] + k_8^-[VIII^m], \quad (33)$$

$$\frac{d[VIII_a]}{dt} = \frac{k_8[II_a][VIII]}{K_{8M} + [VIII]} - k_8^+N_8[AP][VIII_a] + k_8^-[VIII_a^m] - h_8[VIII_a], \quad (34)$$

$$\frac{d[VIII^m]}{dt} = -\frac{k_8^m[II_a^m][VIII^m]}{K_{8M}^m + [VIII^m]} - \frac{k_{8t}^m[X_a^m][VIII^m]}{K_{8tM}^m + [VIII^m]} + k_8^+ N_8[AP][VIII] - k_8^- [VIII^m], \quad (35)$$

$$\begin{aligned} \frac{d[VIII_a^m]}{dt} &= \frac{k_8^m[II_a^m][VIII^m]}{K_{8M}^m + [VIII^m]} + \frac{k_{8t}^m[X_a^m][VIII^m]}{K_{8tM}^m + [VIII^m]} + k_8^+ N_8[AP][VIII_a] - k_8^- [VIII_a^m] - \\ &\quad - k_{TEN}^+ [VIII_a^m][IX_a^m] + k_{TEN}^- [VIII_a^m : IX_a^m], \end{aligned} \quad (36)$$

$$\frac{d[VIII_a^m : IX_a^m]}{dt} = k_{TEN}^+ [VIII_a^m][IX_a^m] - k_{TEN}^- [VIII_a^m : IX_a^m], \quad (37)$$

$$\frac{d[V]}{dt} = -\frac{k_5[II_a][V]}{K_{5M} + [V]} - k_5^+ N_5[AP][V] + k_5^- [V^m], \quad (38)$$

$$\frac{d[V_a]}{dt} = \frac{k_5[II_a][V]}{K_{5M} + [V]} - k_5^+ N_5[AP][V_a] + k_5^- [V_a^m] - h_5[V_a], \quad (39)$$

$$\frac{d[V^m]}{dt} = -\frac{k_5^m[II_a^m][V^m]}{K_{5M}^m + [V^m]} - \frac{k_{5t}^m[X_a^m][V^m]}{K_{5tM}^m + [V^m]} + k_5^+ N_5[AP][V] - k_5^- [V^m] + \frac{\rho k_{p2}[II_a][PL]}{2 K_{14} + [II_a]}, \quad (40)$$

$$\begin{aligned} \frac{d[V_a^m]}{dt} &= \frac{k_5^m[II_a^m][V^m]}{K_{5M}^m + [V^m]} + \frac{k_{5t}^m[X_a^m][V^m]}{K_{5tM}^m + [V^m]} - k_{PRO}^+ [X_a^m][V_a^m] + k_{PRO}^- [X_a^m : V_a^m] + \\ &\quad + k_5^+ N_5[AP][V_a] - k_5^- [V_a^m] + \frac{\rho k_{p2}[II_a][PL]}{2 K_{14} + [II_a]}, \end{aligned} \quad (41)$$

$$\frac{d[X_a^m : V_a^m]}{dt} = k_{PRO}^+ [X_a^m][V_a^m] - k_{PRO}^- [X_a^m : V_a^m], \quad (42)$$

$$\frac{d[I]}{dt} = -\frac{k_f[II_a][I]}{K_{fM} + [I]}, \quad (43)$$

$$\frac{d[I_a]}{dt} = \frac{k_f[II_a][I]}{K_{fM} + [I]}, \quad (44)$$

$$\frac{d[TFPI]}{dt} = -h_{10}^{TP+}[X_a][TFPI] + h_{10}^{TP-}[X_a : TFPI], \quad (45)$$

$$\frac{d[X_a : TFPI]}{dt} = h_{10}^{TP+}[X_a][TFPI] - h_{10}^{TP-}[X_a : TFPI] - h_7^{TP}[TF : VII_a][X_a : TFPI], \quad (46)$$

$$\frac{d[ATIII]}{dt} = -[ATIII](h_{10}^{AT}[X_a] + h_9[IX_a] + h_2[II_a] + h_7^{AT}[TF : VII_a]). \quad (47)$$

Переменные системы — концентрации форм факторов свертывания и комплексов (в квадратных скобках). Индекс a означает активированную форму, индекс m — мембранную форму, TF — тканевый фактор (он запускает процесс свертывания крови), PL — концентрация неактивированных тромбоцитов, AP — концентрация активированных тромбоцитов, I — фибриноген, Ia — фибрин (конечный продукт каскада активации факторов свертывания крови), IIa — тромбин, $ATIII$ и $TFPI$ — ингибиторы. Здесь ρ — число молекул фактора V, выделяемое одним тромбоцитом. Параметры математической модели приведены в таблице 1, а начальные концентрации — в таблице 2. Все концентрации факторов приведены в наномолях.

Приведенная система уравнений является модернизацией модели [Andreeva et al., 2018]. Добавлены уравнения (25), (26), описывающие динамику фактора XI. Учитывается эффект выделения фактора V из активированных тромбоцитов (см. уравнения (40), (41)).

Таблица 1. Значения параметров

| Константа | Значение | Размерность | Источник |
|----------------|----------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|
| k_{pp} | 0,015 | нмоль ⁻¹ с ⁻¹ | Оценка |
| k_{p2} | 0,175 | с ⁻¹ | Оценка |
| k_{T7}^+ | $3,2 \cdot 10^{-3}$ | нмоль ⁻¹ с ⁻¹ | [Hockin et al., 2002] |
| k_{T7}^- | $3,1 \cdot 10^{-3}$ | с ⁻¹ | [Hockin et al., 2002] |
| k_{T7a}^+ | 0,023 | нмоль ⁻¹ с ⁻¹ | [Hockin et al., 2002] |
| k_{T7a}^- | $3,1 \cdot 10^{-3}$ | с ⁻¹ | [Hockin et al., 2002] |
| k_{TF7} | $4,4 \cdot 10^{-4}$ | нмоль ⁻¹ с ⁻¹ | [Hockin et al., 2002] |
| $k_{10,7}$ | 0,013 | нмоль ⁻¹ с ⁻¹ | [Hockin et al., 2002] |
| $k_{2,7}$ | $2,3 \cdot 10^{-5}$ | нмоль ⁻¹ с ⁻¹ | [Hockin et al., 2002] |
| h_7^{AT} | $5,87 \cdot 10^{-6}$ | нмоль ⁻¹ с ⁻¹ | Оценка |
| h_7^{TP} | 0,05 | нмоль ⁻¹ с ⁻¹ | [Hockin et al., 2002] |
| k_9 | 0,26 | с ⁻¹ | [Mann et al., 1990] |
| K_{9M} | 243,0 | нмоль | [Mann et al., 1990] |
| h_9 | $1,2 \cdot 10^{-2}$ | нмоль ⁻¹ с ⁻¹ | Метод Бройдена |
| $k_{7,10}$ | 1,15 | с ⁻¹ | [Mann et al., 1990] |
| $K_{7,10M}$ | 450,0 | нмоль | [Mann et al., 1990] |
| h_{10}^{AT} | $2,4 \cdot 10^{-4}$ | нмоль ⁻¹ с ⁻¹ | Оценка |
| h_{10}^{TP+} | 0,794 | нмоль ⁻¹ с ⁻¹ | Оценка |
| h_{10}^{TP-} | 0,03 | нмоль ⁻¹ с ⁻¹ | Оценка |
| k_{2t} | $7,5 \cdot 10^{-6}$ | нмоль ⁻¹ с ⁻¹ | [Hockin et al., 2002] |
| h_2 | $1,5 \cdot 10^{-3}$ | нмоль ⁻¹ с ⁻¹ | Оценка |
| k_8 | 0,9 | с ⁻¹ | [Kuharsky, Fogelson, 2001] |
| K_{8M} | 147,0 | нмоль | [Kuharsky, Fogelson, 2001] |
| h_8 | $3,7 \cdot 10^{-3}$ | с ⁻¹ | [Anand, Rajagopal, Rajagopal, 2008] |
| k_5 | 0,233 | с ⁻¹ | [Kuharsky, Fogelson, 2001] |
| K_{5M} | 71,7 | нмоль | [Kuharsky, Fogelson, 2001] |
| h_5 | $2,8 \cdot 10^{-3}$ | с ⁻¹ | [Anand, Rajagopal, Rajagopal, 2008] |
| k_9^+ | 0,01 | нмоль ⁻¹ с ⁻¹ | [Kuharsky, Fogelson, 2001] |
| k_9^- | $2,57 \cdot 10^{-2}$ | с ⁻¹ | [Kuharsky, Fogelson, 2001] |
| k_{TEN}^+ | 0,01 | нмоль ⁻¹ с ⁻¹ | [Hockin et al., 2002] |
| k_{TEN}^- | 0,005 | с ⁻¹ | [Hockin et al., 2002] |
| k_{10}^+ | 0,029 | нмоль ⁻¹ с ⁻¹ | [Krishnaswamy et al., 1988] |
| k_{10}^- | 3,3 | с ⁻¹ | [Krishnaswamy et al., 1988] |
| k_{10} | 8,33 | с ⁻¹ | [Mann et al., 1990] |
| K_{10M} | 63,0 | нмоль | [Mann et al., 1990] |
| k_{PRO}^+ | 0,4 | нмоль ⁻¹ с ⁻¹ | [Hockin et al., 2002] |
| k_{PRO}^- | 0,2 | с ⁻¹ | [Hockin et al., 2002] |
| k_2^+ | 0,03134 | нмоль ⁻¹ с ⁻¹ | Оценка |
| k_2^- | 2,617 | с ⁻¹ | Оценка |
| k_2 | 22,4 | с ⁻¹ | [Anand, Rajagopal, Rajagopal, 2008] |

Таблица 1 (окончание)

| Константа | Значение | Размерность | Источник |
|------------------|----------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|
| K_{2M} | 1065,266 | нмоль | Оценка |
| k_8^+ | $4,3 \cdot 10^{-3}$ | нмоль ⁻¹ с ⁻¹ | [Anand, Rajagopal, Rajagopal, 2008] |
| k_8^- | $2,46 \cdot 10^{-3}$ | с ⁻¹ | [Anand, Rajagopal, Rajagopal, 2008] |
| k_8^m | 0,9 | с ⁻¹ | [Kuharsky, Fogelson, 2001] |
| K_{8M}^m | 147,0 | нмоль | Оценка |
| k_{8t}^m | 0,023 | с ⁻¹ | [Kuharsky, Fogelson, 2001] |
| K_{8tM}^m | 20,0 | нмоль | [Kuharsky, Fogelson, 2001] |
| k_5^+ | 0,057 | нмоль ⁻¹ с ⁻¹ | [Kuharsky, Fogelson, 2001] |
| k_5^- | 0,17 | с ⁻¹ | [Kuharsky, Fogelson, 2001] |
| k_5^m | 0,23 | с ⁻¹ | [Kuharsky, Fogelson, 2001] |
| K_{5M}^m | 71,7 | нмоль | [Kuharsky, Fogelson, 2001] |
| k_{5t}^m | 0,046 | с ⁻¹ | [Kuharsky, Fogelson, 2001] |
| K_{5tM}^m | 10,4 | нмоль | [Kuharsky, Fogelson, 2001] |
| k_f | 59,0 | с ⁻¹ | [Anand, Rajagopal, Rajagopal, 2008] |
| K_{fM} | 3160,0 | нмоль | [Anand, Rajagopal, Rajagopal, 2008] |
| K_{14} | 1 | нмоль | [Susree, Anand, 2017] |
| k_{11} | 0,91 | с ⁻¹ | [Oliver et al., 1999] |
| K_{M11} | 50 | нмоль | [Oliver et al., 1999] |
| h_{11} | $6,24 \cdot 10^{-2}$ | нмоль ⁻¹ с ⁻¹ | Оценка |
| $k_{cat}^{9,11}$ | 0,183 | с ⁻¹ | [Oliver et al., 1999] |
| $K_{M9,11a}$ | 60,0 | нмоль | [Oliver et al., 1999] |
| N_X | 2700 | | [Kuharsky, Fogelson, 2001] |
| N_{II} | 30 000 | | [Scandura, Ahmad, Walsh, 1996] |
| N_{IIa} | 1000 | | [Tam, Detwiler, 1978] |
| N_{IX} | 250 | | [Ahmad, Rawala-Sheikh, Walsh, 1989] |
| N_{IXa} | 550 | | [Ahmad, Rawala-Sheikh, Walsh, 1989] |
| N_V | 2700 | | [Kuharsky, Fogelson, 2001] |
| N_{VIII} | 750 | | [Ahmad, Scandura, Walsh, 2000] |
| ρ | 1000 | | [Tracy et al., 1982] |

Таблица 2. Начальные условия

| Вещество | Значение |
|----------|----------|
| TF | 0,005 |
| VII | 10,0 |
| VII_a | 0,1 |
| IX | 90,0 |
| X | 170,0 |
| II | 1400 |
| PL | 10,0 |
| $VIII$ | 0,7 |
| V | 20,0 |
| I | 7000,0 |
| $TFPI$ | 2,5 |
| $ATIII$ | 3400,0 |

Начальные концентрации всех остальных факторов и комплексов нулевые.

7. Результаты расчетов

Рассмотрим характерную динамику системы. Так как наибольшее число экспериментальных данных в литературе имеется для производства тромбина (фактор Πa), то основные результаты будут приведены именно для него. В процессе производства тромбина важной характеристикой является эндогенный тромбиновый потенциал (ЕТР). Величина ЕТР определяется как площадь под кривой зависимости концентрации Πa от времени. Под лаг-периодом понимается время от начала процесса свертывания до начала быстрого возрастания концентрации тромбина.

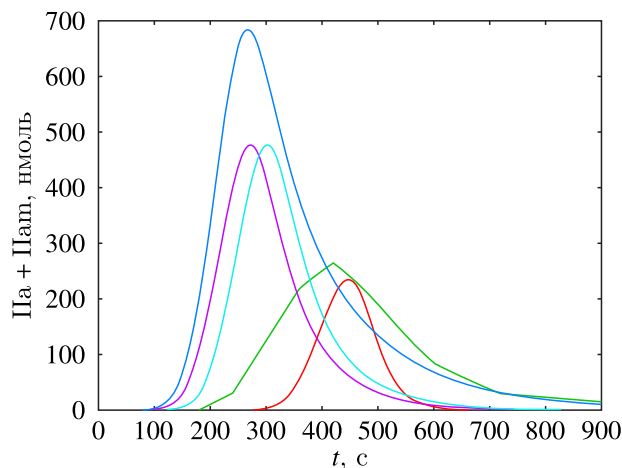


Рис. 1. Изменение констант и начальных условий для системы [Susree, Anand, 2017]. Зеленая линия — экспериментальные данные. Расчетные кривые соответствуют сумме тромбина в растворе и на мембране. Голубая линия: $k_{pp} = 0,3 \text{ нмоль}^{-1}\text{с}^{-1}$, $k_{p2} = 0,37 \text{ с}^{-1}$, $h_{10}^{TP+} = 4,381 \text{ нмоль}^{-1}\text{с}^{-1}$, $h_{10}^{TP-} = 5,293 \cdot 10^{-8} \text{ нмоль}^{-1}\text{с}^{-1}$, $h_2 = 1,79 \cdot 10^{-4} \text{ нмоль}^{-1}\text{с}^{-1}$. Начальные концентрации: $\Pi a(0) = 0,07 \text{ нмоль}$, $\text{IXa}(0) = 0,009 \text{ нмоль}$. Числа сайтов: $N_2 = 30\,000$, $N_{2a} = 1000$. Красная линия (наилучшее соответствие экспериментальным данным) — после применения метода Бройдена для параметров, соответствующих синей линии: $k_{pp} = 0,159 \text{ нмоль}^{-1}\text{с}^{-1}$, $k_{p2} = 0,509 \text{ с}^{-1}$, $h_{10}^{TP+} = 4,41 \text{ нмоль}^{-1}\text{с}^{-1}$, $h_{10}^{TP-} = 6,86 \cdot 10^{-5} \text{ нмоль}^{-1}\text{с}^{-1}$, $h_2 = 4,77 \cdot 10^{-4} \text{ нмоль}^{-1}\text{с}^{-1}$. Начальные концентрации: $\Pi a(0) = 0,07 \text{ нмоль}$, $\text{IXa}(0) = 0,009 \text{ нмоль}$. Числа сайтов: $N_2 = 30\,000$, $N_{2a} = 1000$. Для сравнения: синяя линия (соответствует [Susree, Anand, 2017]): $k_{pp} = 0,3 \text{ нмоль}^{-1}\text{с}^{-1}$, $k_{p2} = 0,37 \text{ с}^{-1}$, $h_{10}^{TP+} = 4,381 \text{ нмоль}^{-1}\text{с}^{-1}$, $h_{10}^{TP-} = 5,293 \cdot 10^{-8} \text{ нмоль}^{-1}\text{с}^{-1}$, $h_2 = 1,79 \cdot 10^{-4} \text{ нмоль}^{-1}\text{с}^{-1}$. Начальные концентрации: $\Pi a(0) = 0,14 \text{ нмоль}$, $\text{IXa}(0) = 0,009 \text{ нмоль}$. Числа сайтов: $N_2 = 2000$, $N_{2a} = 2000$. Фиолетовая линия: $k_{pp} = 0,3 \text{ нмоль}^{-1}\text{с}^{-1}$, $k_{p2} = 0,37 \text{ с}^{-1}$, $h_{10}^{TP+} = 4,381 \text{ нмоль}^{-1}\text{с}^{-1}$, $h_{10}^{TP-} = 5,293 \cdot 10^{-8} \text{ нмоль}^{-1}\text{с}^{-1}$, $h_2 = 1,79 \cdot 10^{-4} \text{ нмоль}^{-1}\text{с}^{-1}$. Начальные концентрации: $\Pi a(0) = 0,14 \text{ нмоль}$ [Susree, Anand, 2017], $\text{IXa}(0) = 0,009 \text{ нмоль}$. Числа сайтов: $N_2 = 30\,000$ [Scandura, Ahmad, Walsh, 1996], $N_{2a} = 1000$ [Tam, Detwiler, 1987]

Математическая модель [Susree, Anand, 2017] отличалась от используемой в настоящей работе системы ОДУ отсутствием уравнений (25), (26) для учета динамики фактора XI. В уравнениях (19), (20) также опущены последние слагаемые, описывающие обратные связи по фактору XI. В (40), (41) также не учитывается выделение фактора V активированными тромбоцитами ($\rho = 0$). Расчеты проводились с начальными условиями и набором констант из [Susree, Anand, 2017]. На рис. 1 синяя линия — расчетные значения суммарной концентрации фактора Πa (с учетом плазмы и связанного с мембранами тромбина). ЕТР Πa в расчете значительно больше, чем для экспериментальных данных, амплитуда тромбина вдвое больше, а лаг-период меньше.

Концентрация тромбина для измененного числа сайтов на мембране для факторов II и Πa в соответствии с [Tam, Detwiler, 1978] показана фиолетовой линией. Динамика производства тромбина стала ближе к экспериментальной, ЕТР — примерно такой же, как в эксперименте [Mann, 2012], но амплитуда и лаг-период сильно отличаются от экспериментальных значений.

Производство тромбина при уменьшенной вдвое начальной концентрации Па показано голубой линией. Расчетное значение лаг-периода сместилось в сторону экспериментальных данных.

Для улучшения результатов расчета использовалась оценка некоторых параметров. По экспериментальным данным для тромбина и суммы значений численного решения системы ОДУ для компонент (28), (30) строился функционал (9). Минимизация функционала по параметрам проводилась методом Бройдена. В качестве тестового примера работоспособности метода для уточнения констант реакций использовался набор k_{p2} , h_{10}^{TP+} , h_{10}^{TP-} , h_2 из [Susree, Anand, 2017]. Некоторые значения этих параметров были численными оценками (h_{10}^{TP+} , h_{10}^{TP-} , h_2). Отметим, что в [Susree, Anand, 2017] для оценки параметров также использовалась минимизация функционала (9), но с помощью численного метода покоординатного спуска. Экспериментальные данные по динамике фактора Па (тромбин) из [Mann, 2012] на рисунках ниже показаны зелеными линиями. Результирующая динамика концентрации Па представлена на рис. 1 красной линией. В результате минимизации функционала (9) по группе параметров подобранные параметры составляют: $k_{pp} = 0,159$ нмоль⁻¹с⁻¹, $k_{p2} = 0,509$ с⁻¹, $h_{10}^{TP+} = 4,41$ нмоль⁻¹с⁻¹, $h_{10}^{TP-} = 6,86 \cdot 10^{-5}$ нмоль⁻¹с⁻¹, $h_2 = 4,77 \cdot 10^{-4}$ нмоль⁻¹с⁻¹. Рост h_{10}^{TP-} на 3 порядка в нашей оценке, по сравнению с [Susree, Anand, 2017], является следствием того, что метод покоординатного спуска сходится к другому локальному минимуму (9). Нельзя достоверно утверждать, что результат оптимизации соответствует глобальному минимуму (9) по параметрам, но он демонстрирует потенциал применения квазиньютоновских методов в данной задаче.

Анализ устойчивости траекторий системы ОДУ показывает, что введение ненулевой начальной концентрации тромбина нужно для того, чтобы изменить характер устойчивости медленных траекторий. С этой целью в систему уравнений добавлены уравнения (25), (26) и последние слагаемые уравнений (19), (20), которые описывают реакции, связанные с фактором XI свертывания. Учет обратных связей фактора XI позволяет описать запуск ССК без нефизиологических допущений.

Значения параметров системы для расчетов приведены в таблице 1. Начальные концентрации: $Pa(0) = 0$ нмоль, $Ixa(0) = 0$ нмоль, числа сайтов соответствуют [Tam, Detwiler, 1987]: $N_2 = 30000$, $N_{2a} = 1000$. Набор параметров, по которым ведется оптимизация: k_{pp} , k_{p2} , h_{10}^{TP+} , h_{10}^{TP-} , h_2 . Начальные значения из [Susree, Anand, 2017]: $k_{pp} = 0,3$ нмоль⁻¹с⁻¹, $k_{p2} = 0,37$ с⁻¹, $h_{10}^{TP+} = 4,381$ нмоль⁻¹с⁻¹, $h_{10}^{TP-} = 5,293 \cdot 10^{-8}$ моль⁻¹с⁻¹, $h_2 = 1,79 \cdot 10^{-4}$ нмоль⁻¹с⁻¹. Наилучшее соответствие эксперименту (рис. 1): $k_{pp} = 0,015$ нмоль⁻¹с⁻¹, $k_{p2} = 0,175$ с⁻¹, $h_{10}^{TP+} = 0,7941243$ нмоль⁻¹с⁻¹, $h_{10}^{TP-} = 0,03$ нмоль⁻¹с⁻¹, $h_2 = 0,0015$ нмоль⁻¹с⁻¹.

В результате этих изменений модель дает только качественное, а не количественное соответствие экспериментальным данным (рис. 2), есть большое отличие в амплитуде и ЕТР. Для оценки параметров математической модели по экспериментальным данным использовался метод Бройдена. Оптимизация проводилась для следующего набора параметров: h_7^{AT} , h_9 , h_{10}^{AT} , k_2^+ , k_2^- , k_2 , h_{11} , K_{8M}^m . В результате удалось добиться довольно хорошего соответствия ЕТР экспериментальным данным (рис. 3, красная линия), но значительно увеличился лаг-период.

Уравнения математической модели описывают динамику фактора V, но не учитывают его выделение из тромбоцитов при их активации. Фактор V выделяется частично активированным [Monkovic, Tracy, 1990]. Чтобы не вводить дополнительные уравнения в систему, эта промежуточная форма была представлена как комбинация активной и неактивной форм фактора V (последние слагаемые в уравнениях (40), (41)). Для соответствия экспериментальным данным в такой комбинации вес активной формы должен быть не меньше $\frac{1}{2}$. Учет в уравнениях математической модели выделения из тромбоцитов фактора V, позволяет получить количественное соответствие с экспериментальными данными даже без дополнительного решения оптимизационной задачи (рис. 3).

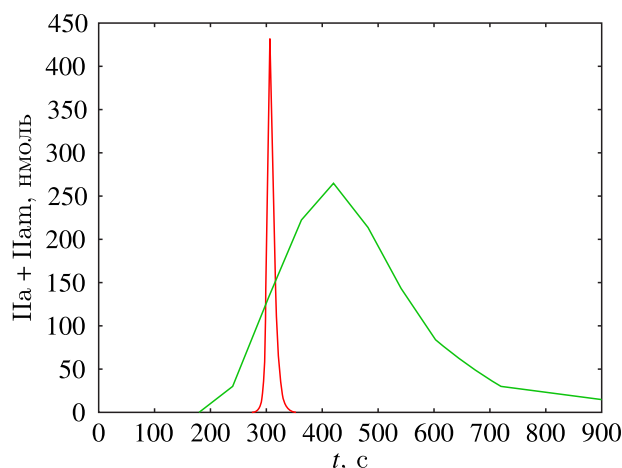


Рис. 2. Система с добавлением фактора XI. Зеленая линия — экспериментальные данные. Красная линия: расчет при $k_{pp} = 0,015 \text{ нмоль}^{-1}\text{с}^{-1}$, $k_{p2} = 0,175 \text{ с}^{-1}$, $h_{10}^{TP+} = 0,7941243 \text{ нмоль}^{-1}\text{с}^{-1}$, $h_{10}^{TP-} = 0,03 \text{ нмоль}^{-1}\text{с}^{-1}$, $h_2 = 0,0015 \text{ нмоль}^{-1}\text{с}^{-1}$. Начальные концентрации: $IIa(0) = 0 \text{ нмоль}$, $IXa(0) = 0 \text{ нмоль}$; числа сайтов: $N_2 = 30\,000$, $N_{2a} = 1000$

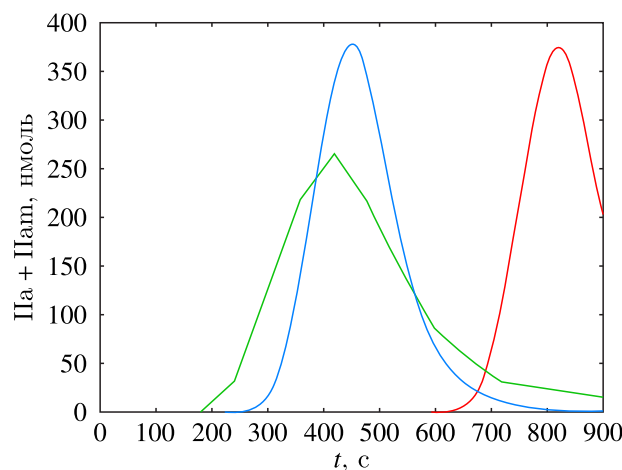


Рис. 3. Суммарные концентрации тромбина в плазме крови и на мембране. Зеленая линия — экспериментальные данные. Красная линия — расчет, система с добавлением фактора XI. Синяя линия — расчет, система с добавлением фактора XI и учетом выделения фактора V из тромбоцитов

На рис. 4 показана характерная динамика процесса. Можно отметить наличие нескольких характерных времен. Первое — характерное время активации тромбоцитов, в приведенном расчете оно составляет примерно 100 с. В момент выхода доли активных тромбоцитов на плато начинается увеличение концентрации фактора V_a^m , связанное с процессом активации тромбоцитов. Это время незначительно превышает характерное время активации.

Второе характерное время связано с реакциями активации фактора V. Его можно оценить по максимальной скорости роста концентрации V_a^m , оно составляет примерно 250 с. Третье характерное время определяется началом производства тромбина в системе, в данном расчете это 300 с. Максимальное значение концентрации тромбина достигается при времени около 400 с. Еще одно характерное время связано с окончанием перехода фибриногена в фибрин, для данного расчета это 500 с.

Таким образом можно ожидать, что наиболее чувствительным к изменениям параметров задачи окажется отрезок времени от 100 до 500 с, что соответствует отрезку времени от активации тромбоцитов до появления фибрина в системе.

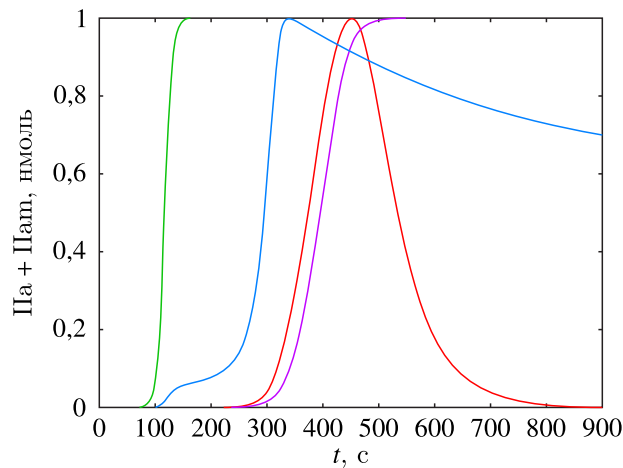


Рис. 4. Характерные времена процесса. Динамика активации тромбоцитов (приведена зависимость доли активированных тромбоцитов от времени, зеленая линия), концентрации активированного фактора V, связанного с мембраной (синяя линия), тромбина (красная линия) и фибрина (сиреневая линия). Все концентрации нормированы на максимальное значение

Рассмотрим подробнее вопрос о том, насколько сильно влияет изменение констант, связанных с фактором V, на характер процессов. Кроме того, интересно оценить влияние изменения составов мембраны, приводящее к изменению числа сайтов связывания (не только для фактора V, но и для других факторов тоже).

Было проведено исследование чувствительности теназного комплекса $VIII_a^m-IX_a^m$. Выбор именно этого комплекса для проведения исследования объясняется тем, что его динамика концентрации напрямую зависит от фактора XI, а теназа оказывает сильное влияние на процесс расщепления фибриногена. Анализ функции чувствительности приводит к следующим результатам. Наибольшее влияние на динамику комплекса оказывает константа ингибирования h_5 . Чувствительность к данной константе представлена на рис. 5. К числу параметров, оказывающих значительное влияние на динамику процесса, относятся еще две константы — k_{PRO}^+ и k_{PRO}^- . Для сравнения на рис. 6 показаны функции чувствительности к другим константам, связанным с фактором V. Можно видеть, что чувствительность к ним намного меньше, чем к h_5 .

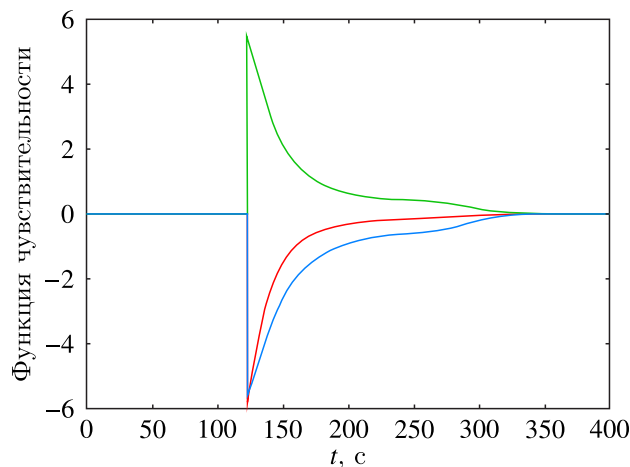


Рис. 5. Функция чувствительности теназного комплекса $VIII_a^m-IX_a^m$ к константе ингибирования h_5 (красная линия), к константе k_{PRO}^+ (зеленая линия) и к константе k_{PRO}^- (синяя линия)

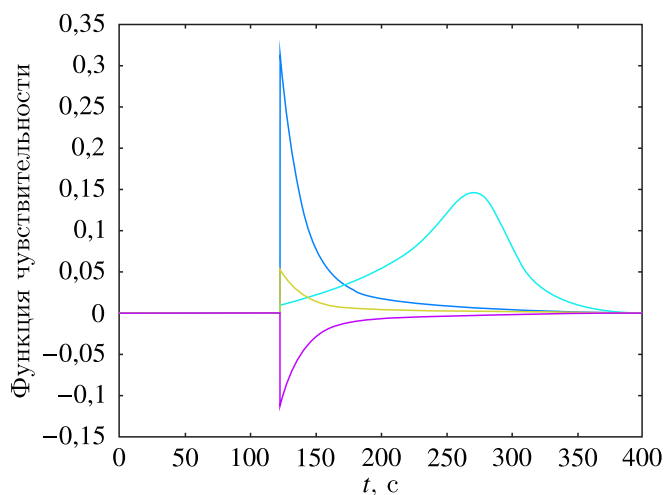


Рис. 6. Функции чувствительности теназного комплекса $VIII_a^m-IX_a^m$ к константе k_5^+ (синяя линия) и к константе k_5^- (фиолетовая линия), к константе k_5^m (голубая линия), к константе k_{5t}^m (желтая линия)

При изменении состава липидной мембраны могут изменяться числа сайтов. Функции чувствительности теназного комплекса к числам сайтов (рис. 7) на несколько порядков меньше, чем значения функции чувствительности к константам, связанным с фактором V.

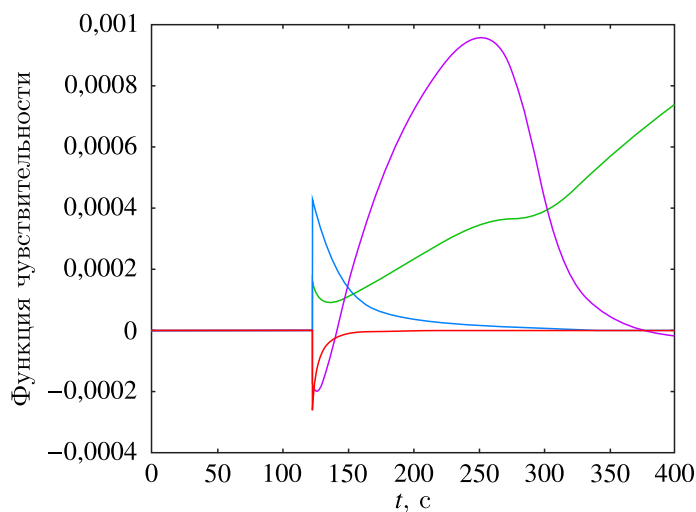


Рис. 7. Чувствительность теназного комплекса $VIII_a^m-IX_a^m$. Красная линия — к N_9 . Зеленая линия — к N_{9a} . Синяя линия — к N_{10} . Фиолетовая линия — к N_{2a}

Чувствительность ко всем исследуемым константам появляется, когда в системе образуется достаточно большое количество активированных тромбоцитов и активированного фактора V. Чувствительность практически исчезает в период наиболее быстрого роста концентрации тромбина.

Состав липидной мембраны зависит от большого числа внешних факторов. Изменение состава липидной мембраны может влиять на число сайтов. Существовала гипотеза о слабом влиянии липидного состава мембраны на процесс свертывания. Исследование чувствительности математической модели подтвердило, что влияние изменения числа сайтов — на 5–6 порядков меньше, чем чувствительность к константам скоростей соответствующих реакций между факторами свертывания и их комплексами.

8. Заключение

Рассмотрена точечная математическая модель ССК. Для исследования свойств математической модели использован подход, связанный с расширением системы ОДУ путем включения в нее дифференциальных следствий самих уравнений. Такой подход позволил не только повысить порядок аппроксимации численного метода для решения жестких систем ОДУ, но и с единых позиций рассмотреть обратную задачу (восстановления параметров математической модели по экспериментальным данным) и задачу вычисления функций чувствительности.

Применительно к рассматриваемой модели ССК были оценены модификации, связанные с включением в уравнения математической модели положительных обратных связей с участием фактора XI. Система уравнений дополнена также слагаемыми, позволяющими учитывать освобождение фактора V (в некой промежуточной форме) из активированных тромбоцитов. Модификации математической модели позволили достичь соответствия с экспериментальными данными.

На основе анализа чувствительности проверена гипотеза об отсутствии влияния состава липидной мембраны (числа сайтов для тех или иных факторов системы свертывания, кроме сайтов для тромбина) на динамику процесса.

Список литературы (References)

- Альшин А. Б., Альшина Е. А., Калиткин Н. Н., Корягина А. Б. Схемы Розенброка с комплексными коэффициентами для жестких и дифференциально-алгебраических систем // Ж. вычисл. матем. и матем. физ. — 2006. — Т. 46, № 8. — С. 1392–1414.
- Alshin A. B., Alshina E. A., Kalitkin N. N., Koryagina A. B.* Rosenbrock schemes with complex coefficients for stiff and differential algebraic systems // *Comput. Math. Math. Phys.* — 2006. — Vol. 46, Issue 8. — P. 1320–1340. (Original Russian paper: *Al'shin A. B., Al'shina E. A., Kalitkin N. N., Koryagina A. B.* Skhemy Rozenbroka s kompleksnymi koeffitsientami dlya zhestkih i differentsial'no-algebraicheskikh sistem // *Zh. vychisl. matem. i matem. fiz.* — 2006. — Vol. 46, No. 8. — P. 1392–1414.)
- Андреева А. А., Николаев А. В., Лобанов А. И. Исследование точечной математической модели полимеризации фибрина // Компьютерные исследования и моделирование — 2017. — Т. 9, № 2. — С. 247–258.
- Andreeva A. A., Nikolaev A. V., Lobanov A. I.* Issledovanie tochechnoj matematicheskoy modeli polimerizatsii fibrina [Analysis of point model of fibrin polymerization] // *Computer Research and Modeling.* — 2017. — Vol. 9, No. 2. — P. 247–258 (in Russian).
- Братусь А. С., Новожиллов А. С. Динамические системы и модели биологии. — М.: Физматлит, 2010.
- Bratus' A. S., Novozhilov A. S.* Dinamicheskie sistemy i modeli biologii [Dynamic systems and models of biology]. — Moscow: Fizmatlit, 2010 (in Russian).
- Жадан В. Г. Методы оптимизации: учебное пособие. Часть 2. Численные алгоритмы. — М.: МФТИ, 2015.
- Zhadan V. G.* Metody optimizatsii: uchebnoe posobie. Chast' 2. Chislennyye algoritmy [Optimization methods. Part 2. Numerical algorithms: a textbook]. — Moscow: MFTI, 2015 (in Russian).
- Криворотко О. И., Кabanikhin С. И., Зятков Н. Ю., Приходько А. Ю., Прохощин Н. М., Шишленин М. А. Математическое моделирование и прогнозирование COVID-19 в Москве и Новосибирской области // Сиб. журн. вычисл. матем. — 2020. — Т. 23, № 4. — С. 395–414.
- Krivorotko O. I., Kabanikhin S. I., Zyatkov N. Yu., Prikhodko A. Yu., Prokhoshin N. M., Shishlenin M. A.* Mathematical modeling and forecasting of COVID-19 in Moscow and Novosibirsk region // *Numerical Analysis and Applications.* — 2020. — Vol. 13, Issue 4. (Original Russian paper: *Krivorot'ko O. I., Kabanihin S. I., Zyat'kov N. Yu., Prihod'ko A. Yu., Prokhoshin N. M., Shishlenin M. A.* Matematicheskoe modelirovanie i prognozirovanie COVID-19 v Moskve i Novosibirskoj oblasti // *Sib. Zh. Vychisl. Mat.* — 2020. — Vol. 23, No. 4. — P. 395–414.)
- Лобанов А. И., Старожилова Т. К., Гурия Г. Т. Численное исследование структурообразования при свертывании крови // Математическое моделирование. — 1997. — Т. 9, № 8. — С. 83–95.
- Lobanov A. I., Starozhilova T. K., Guriya G. T.* Chislennoe issledovanie strukturoobrazovaniya pri svertvyvanii krovi [Numerical investigation of pattern formation in blood coagulation] // *Mathematical Modeling.* — 1997. — Vol. 9, No. 8. — P. 83–95 (in Russian).

- Мысин И. Е., Попова И. Ю., Осипов А. А.* Математическая модель нарушения энергетического метаболизма в мозге при развитии нейродегенеративных заболеваний: новый предполагаемый механизм гибели клеток // Матем. биология и биоинформ. — 2018. — Т. 13, № 2. — С. 591–608.
- Mysin I. E., Popova I. Yu., Osipov A. A.* Matematicheskaya model' narusheniya energeticheskogo metabolizma v mozge pri razvitii nejrodegenerativnykh zabolevanij: novyj predpolagaemyj mekhanizm gibeli kletok [The mathematical model of disturbance of energy metabolism in brain during development of neurodegenerative diseases: a propose mechanism of cell death] // Mathematical Biology and Bioinformatics. — 2018. — Vol. 13, No. 2. — P. 591–608 (in Russian).
- Разжевайкин В. Н.* Анализ моделей динамики популяций. — М.: МФТИ, 2010.
- Razzhvajkin V. N.* Analiz modelej dinamiki populyacij [Analysis of population dynamics models]. — Moscow: MFTI, 2010 (in Russian).
- Ризниченко Г. Ю., Рубин А. Б.* Математические методы в биологии и экологии. Биофизическая динамика продукционных процессов. В 2 ч. Часть 2. — М.: Юрайт, 2021.
- Riznichenko G. Yu., Rubin A. B.* Matematicheskie metody v biologii i ekologii. Biofizicheskaya dinamika produkcionnykh processov. V 2 ch. Chast' 2 [Mathematical methods in biology and ecology. Biophysical dynamics of production processes in 2 parts. Part 2]. — Moscow: Urayt, 2021 (in Russian).
- Федорюк М. В.* Обыкновенные дифференциальные уравнения. — М.: Либроком, 2017.
- Fedoryuk M. V.* Obyknovennye differencial'nye uravneniya [Ordinary Differential Equations]. — Moscow: Librokom, 2017 (in Russian).
- Холодов А. С., Лобанов А. И., Евдокимов А. В.* Разностные схемы для решения жестких систем обыкновенных дифференциальных уравнений в пространстве неопределенных коэффициентов: учебное пособие по курсу «Нелинейные вычислительные процессы». — М.: МФТИ, 2001.
- Holodov A. S., Lobanov A. I., Evdokimov A. V.* Raznostnye skhemy dlya resheniya zhestkih sistem obyknovennykh differencial'nykh uravnenij v prostranstve neopredelennykh koeffitsientov: uchebnoe posobie po kursu «Nelinejnye vychislitel'nye processy» [Difference schemes for solving rigid systems of ordinary differential equations in the space of indeterminate coefficients: textbook on the course «Nonlinear computational processes»]. — Moscow: MFTI, 2001 (in Russian).
- Ahmad S. S., Rawala-Sheikh R., Walsh P.* Comparative interactions of factor IX and factor IXa with human platelets // J. Biological Chemistry. — 1989. — Vol. 264, No. 6. — P. 3244–3251.
- Ahmad S. S., Scandura J. M., Walsh P. N.* Structural and functional characterization of platelet receptor-mediated factor viii binding // J. Biological Chemistry. — 2000. — Vol. 275, No. 17. — P. 13071–13081.
- Anand M., Rajagopal K., Rajagopal K. R.* A model for the formation, growth, and lysis of clots in quiescent plasma. A comparison between the effects of antithrombin III deficiency and protein C deficiency // J. Theoretical Biology. — 2008. — Vol. 253, No. 4. — P. 725–738.
- Andreeva A. A., Anand M., Lobanov A. I., Nikolaev A. V., Panteleev M. A., Susree M.* Mathematical modeling of platelet rich plasma clotting: Pointwise unified model // Russ. J. Num Anal. Math. Model. — 2018. — Vol. 33, No. 5. — P. 265–276.
- Belyaeva N. E., Bulychev A. A., Riznichenko G. Yu., Rubin A. B.* Thylakoid membrane model of the Chl a fluorescence transient and P700 induction kinetics in plant leaves // Photosynth Res. — 2016. — Vol. 130. — P. 491–515.
- Belyaeva N. E., Schmitt F.-J., Paschenko V. Z., Riznichenko G. Yu., Rubin A. B., Renger G.* PS II model based analysis of transient fluorescence yield measured on whole leaves of Arabidopsis thaliana after excitation with light flashes of different energies // BioSystems. — 2011. — Vol. 103, No. 2. — P. 188–195.
- Butenas S., Mann K. G.* Caution in the interpretation of continuous thrombin generation assays // J. Thromb. Haemost. — 2007. — Vol. 5. — P. 1084–1085.
- Godio F., Pace A., Vergnano A.* SEIR modeling of the Italian epidemic of SARS-CoV-2 using computational swarm intelligence // Int. J. Environ. Res. Public Health. — 2020. — Vol. 17, No. 10. — P. 3535.
- Greene J. M., Kim J.-S.* The calculation of Lyapunov spectra // Physica D: Nonlinear Phenomena. — 1987. — Vol. 24. — P. 213–225.

- Griewank A., Walther A.* Evaluating Derivatives, Principles and Techniques of Algorithmic Differentiation. — SIAM, 2008.
- Hockin M.F., Jones K.C., Everse S.J., Mann K.G.* A model for the stoichiometric regulation of blood coagulation // *J. Biological Chemistry*. — 2002. — Vol. 277, No. 21. — P. 18322–18333.
- Krishnaswamy S., Jones K.C., Mann K.G., Kenneth G.* Prothrombinase complex assembly. Kinetic mechanism of enzyme assembly on phospholipid vesicles // *J. Biological Chemistry*. — 1988. — Vol. 263, No. 8. — P. 3823–3834.
- Kuharsky A.L., Fogelson A.L.* Surface-mediated control of blood coagulation: the role of binding site densities and platelet deposition // *Biophysical Journal*. — 2001. — Vol. 80, No. 3. — P. 1050–1074.
- Mann K.G.* Is there value in kinetic modeling of thrombin generation: Yes // *J. Thromb. Haemost.* — 2012. — Vol. 10, No. 8. — P. 1463–1469.
- Mann K.G., Nesheim M.E., Church W.R., Haley P., Krishnaswamy S.* Surface-dependent reactions of the vitamin K-dependent enzyme complexes // *Blood*. — 1990. — Vol. 76, No. 1. — P. 1–16.
- Monković D.D., Tracy P.B.* Functional characterization of human platelet-released factor V and its activation by factor Xa and thrombin // *J. Biol. Chem.* — 1990. — Vol. 265, No. 28. — P. 17132–17140.
- Obydenny S.I., Sveshnikova A.N., Ataulakhanov F.I., Pantelev M.A.* Dynamics of calcium spiking, mitochondrial collapse and phosphatidylserine exposure in platelet subpopulations during activation // *J. Thromb. Haemost.* — 2016. — Vol. 14. — P. 1867–1881.
- Oliver J.A., Monroe D.M., Roberts H.R., Hoffman M.* Thrombin activates factor XI on activated platelets in the absence of factor XII // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* — 1999. — Vol. 19, No. 1. — P. 170–177.
- Pantelev M.A., Andreeva A.A., Lobanov A.I.* Differential Drug Target Selection in Blood Coagulation: What can we get from Computational Systems Biology Models? // *Current Pharmaceutical Design* — 2020. — Vol. 26, No. 18. — P. 2109–2115.
- Prior S.M., Mann K.G., Freeman K., Butenas S.* Continuous thrombin generation in whole blood: New applications for assessing activators and inhibitors of coagulation // *Analytical Biochemistry*. — 2018. — Vol. 551, No. 3. — P. 19–25.
- Saltelli A., Tarantola S., Campolongo F., Ratto M.* Sensitivity analysis in practice: a guide to assessing scientific models. — England: John Wiley & Sons Ltd., 2004.
- Scandura J.M., Ahmad S.S., Walsh P.N.* A binding site expressed on the surface of activated human platelets is shared by factor X and prothrombin // *Biochemistry*. — 1996. — Vol. 35, No. 27. — P. 8890–8902.
- Susree M., Anand M.* A mathematical model for in vitro coagulation of blood: role of platelet count and inhibition // *Sādhanā*. — 2017. — Vol. 42, No. 3. — P. 291–305.
- Sveshnikova A.N., Balatskiy A.V., Demianova A.S., Shepelyuk T.O., Shakhidzhanov S.S., Balatskaya M.N., Pichugin A.V., Ataulakhanov F.I., Pantelev M.A.* Systems biology insights into the meaning of the platelet's dual-receptor thrombin signaling // *J. Thromb. Haemost.* — 2016. — Vol. 14. — P. 2045–2057.
- Tam S.W., Detwiler T.C.* Binding of thrombin to human platelet plasma membranes // *Biochim. Biophys. Acta*. — 1987. — Vol. 543, No. 2. — P. 194–201.
- Tracy P.B., Eide L.L., Bowie E.J., Mann K.G.* Radioimmunoassay of factor V in human plasma and platelets // *Blood*. — 1982. — Vol. 60, No. 1. — P. 59–63.
- Zarnitsina V.I., Ataulakhanov F.I., Lobanov A.I., Morozova O.L.* Dynamics of spatially nonuniform patterning in the model of blood coagulation // *Chaos*. — 2001. — Vol. 11, No. 1. — P. 57–70.