



# Суперкомпьютерное моделирование гемостатического ответа на повреждение микрососуда

Дмитрий Нечипуренко

**Физический факультет МГУ имени М.В. Ломоносова**

**Центр Теоретических Проблем Физико-химической Фармакологии РАН**

**Национальный Медицинский Центр Детской Гематологии Онкологии и Иммунологии имени Д. Рогачева**

I Введение

II Межклеточные взаимодействия и механика тромба

III Связь между секрецией гранул и динамикой тромбообразования

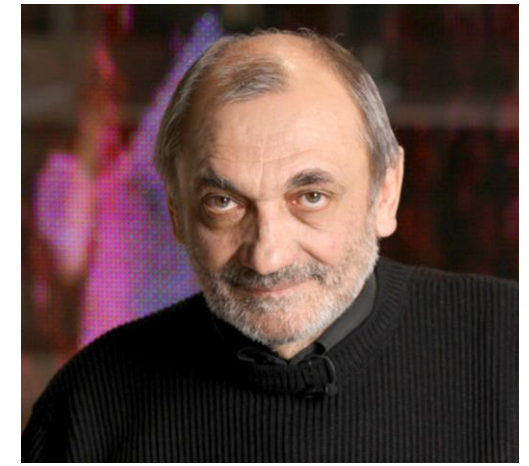
IV Выводы



Центр теоретических проблем  
физико-химической  
фармакологии

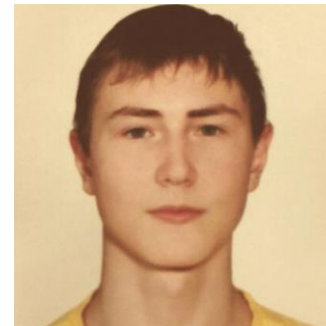
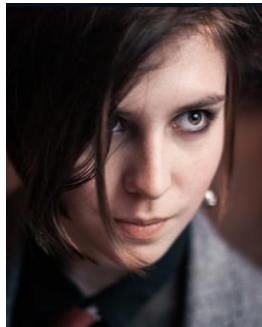


М. А. Пантелеев



Ф.И. Атауллаханов

Лаборатория Биореологии и Биомеханики

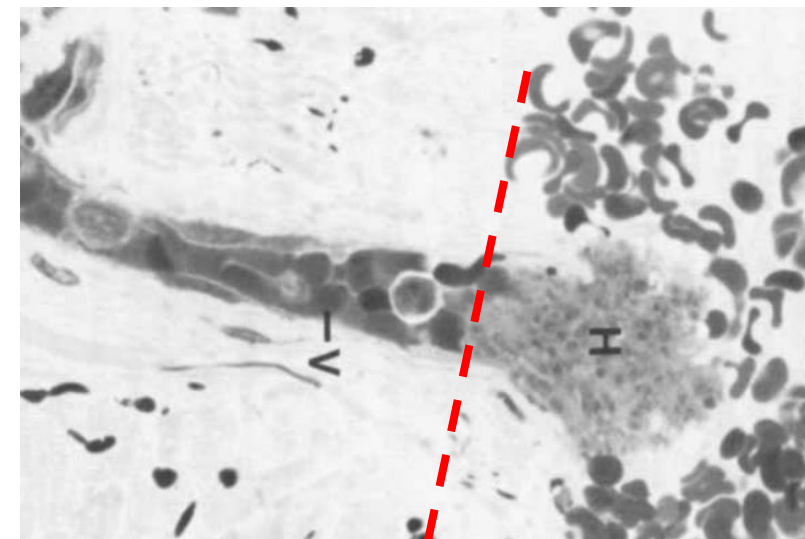
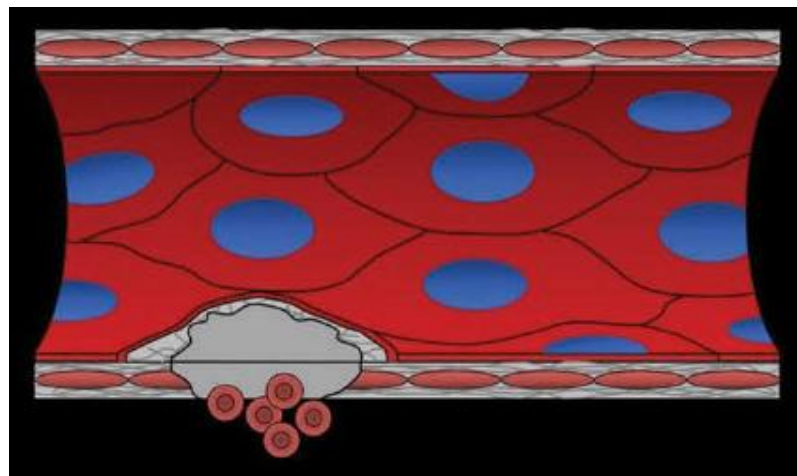
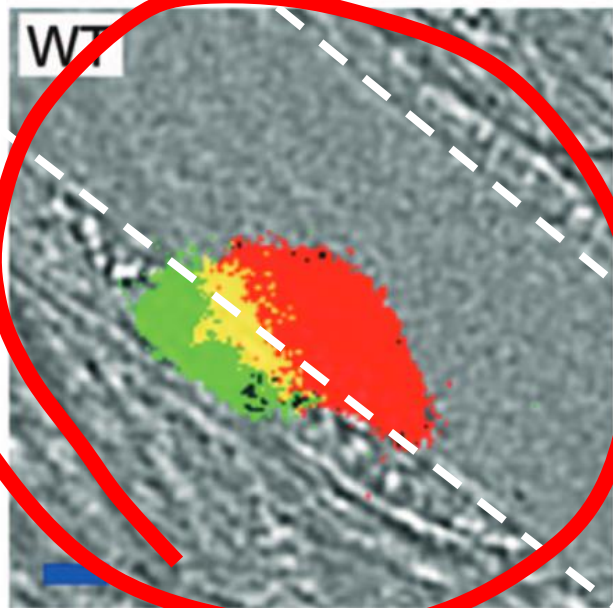


Степень повреждения

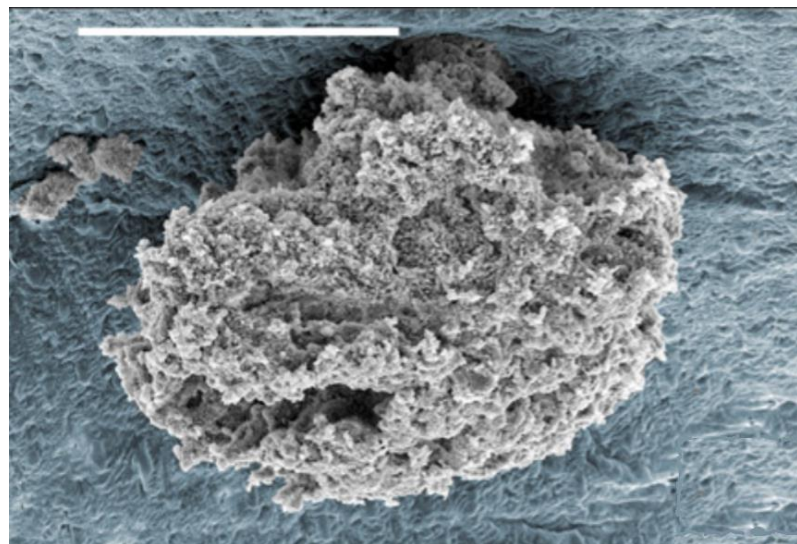
Рассечение сосуда

Проникающее

Непроникающее



Sixma et al, 1984

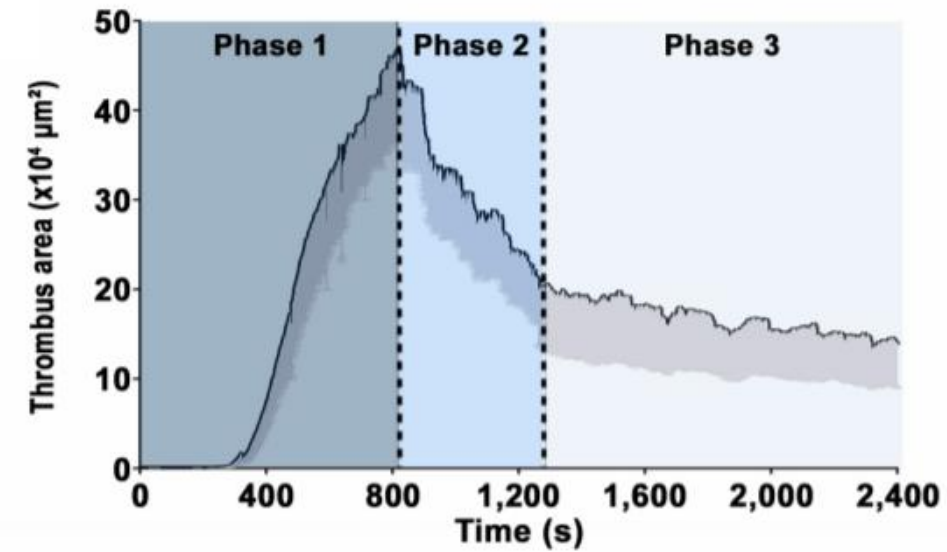
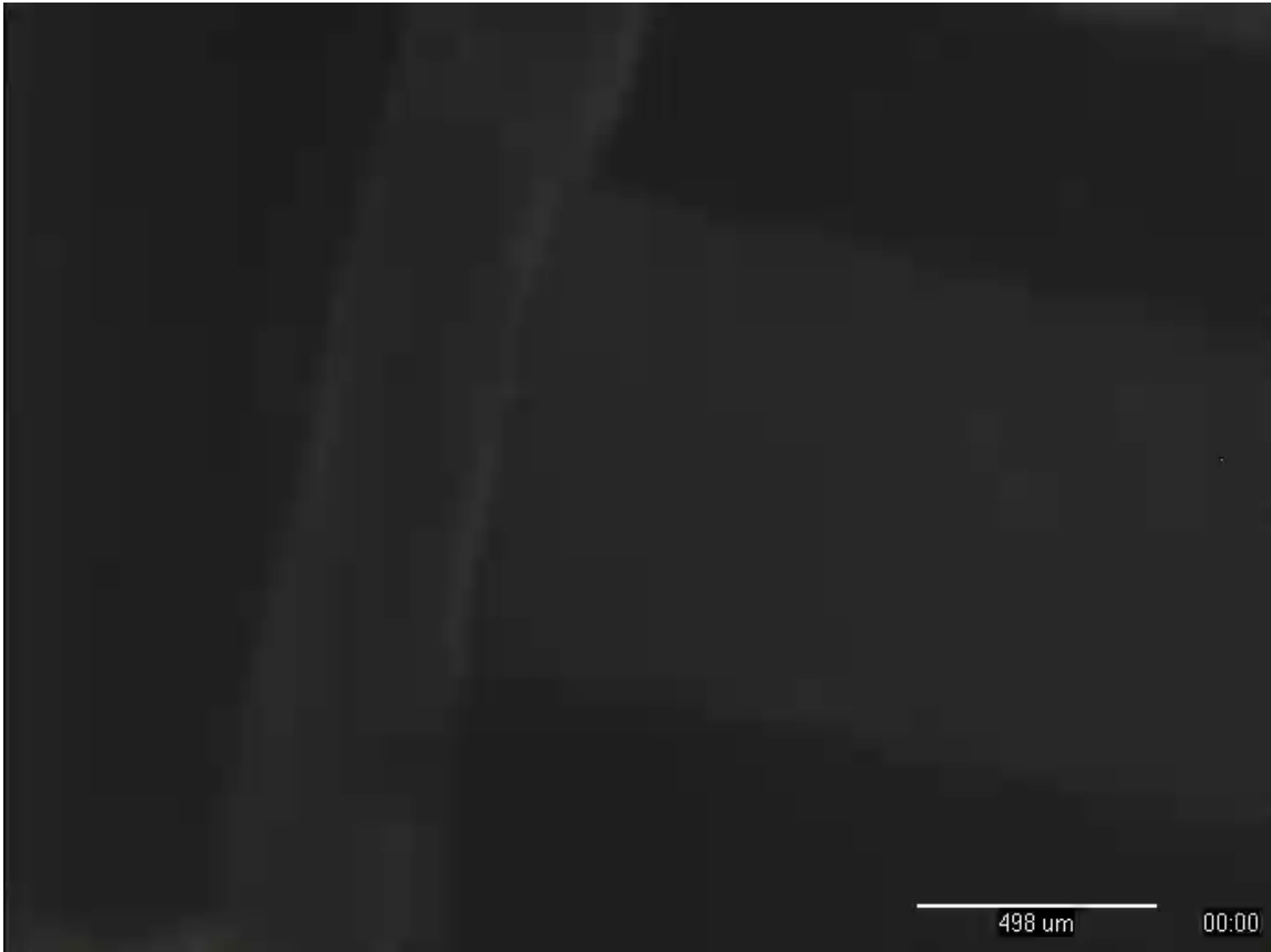


Tomaiuolo et al, 2019

Vandendries et al, 2007

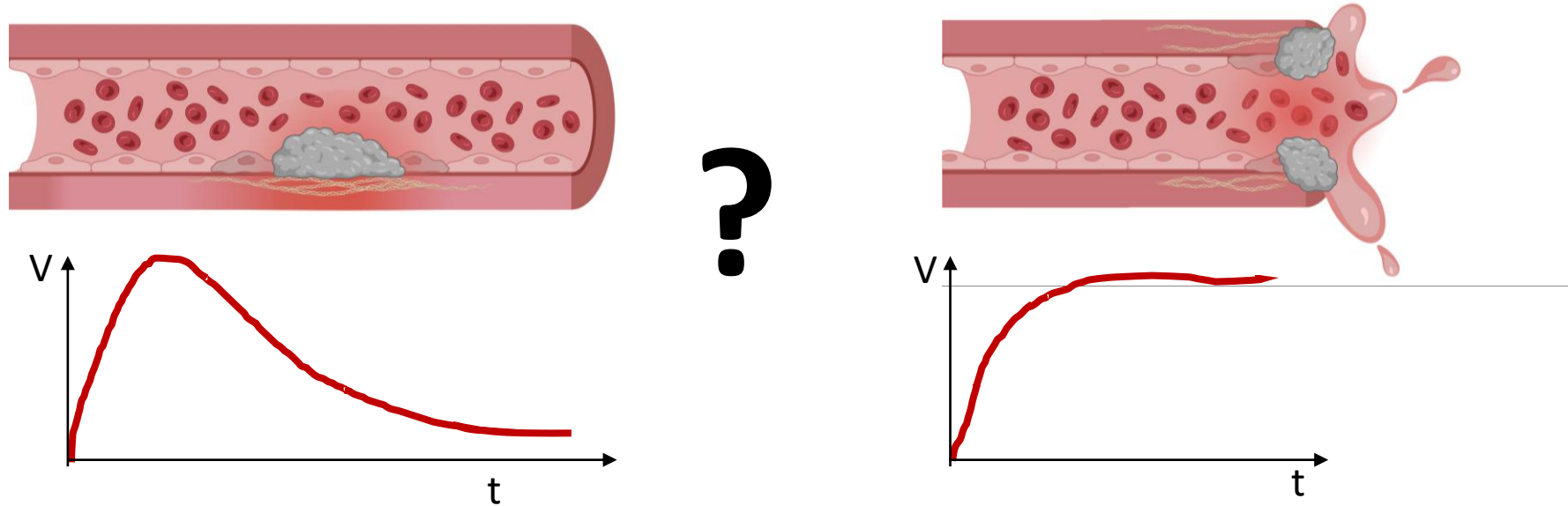
Supplemental Video 2:  
Fibrin formation following laser-induced injury  
in a mouse cremaster arteriole

# Химически индуцированное повреждение артерии



A. Yakusheva, unpublished results

# Ключевые вопросы

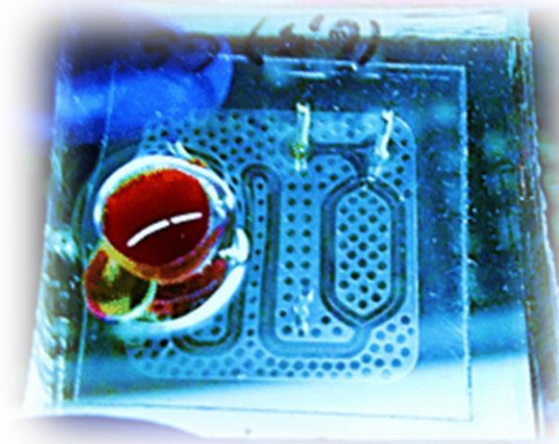


1. Каковы механизмы, обеспечивающие трёхстадийную динамику тромбообразования при непроникающем повреждении сосуда?
2. Какие факторы обеспечивают формирование стабильного гемостатического тромба при рассечении сосуда?

# Основные методы

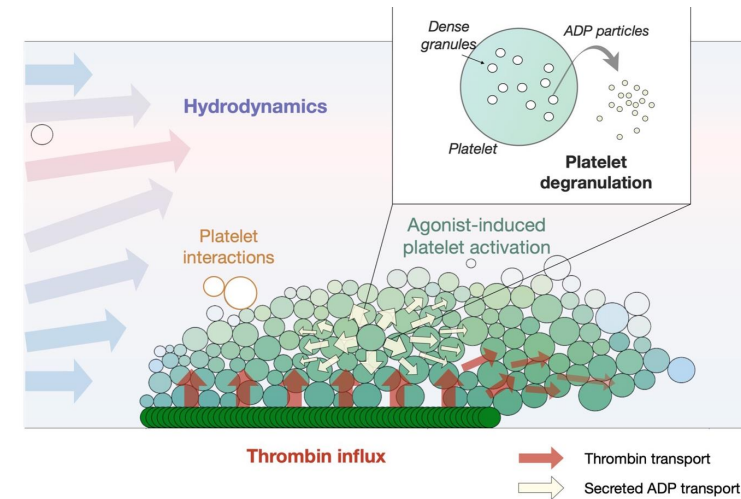
***In vitro***

Микрофлюидика



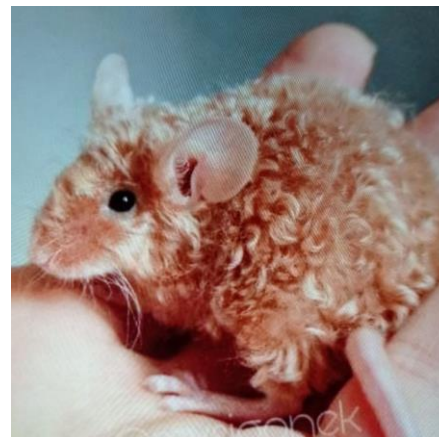
***In silico***

От молекулярной динамики до конт. моделей



***In vivo***

Мышиные модели





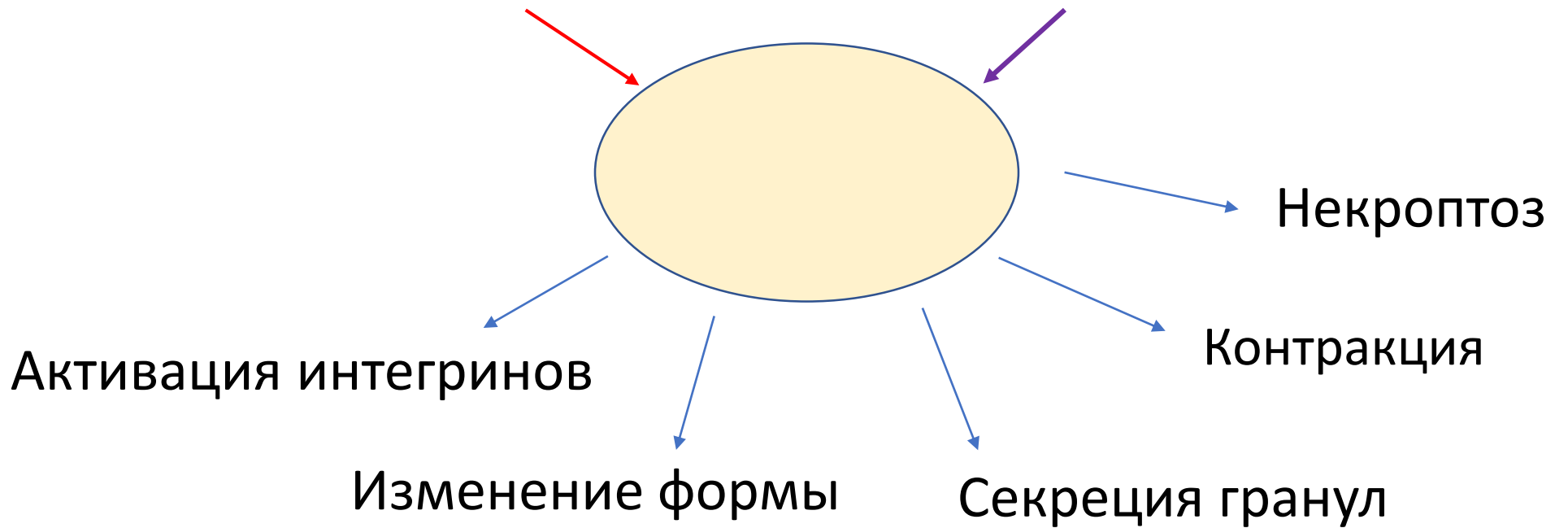
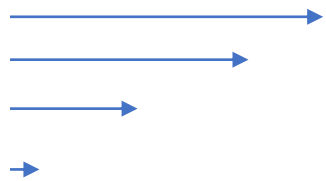
# «Суперспособности» тромбоцита :

Быстрый ответ на различные стимулы:

Адгезия при  
высоких сдвиговых  
скоростях

Биохимические сигналы

Биомеханические сигналы

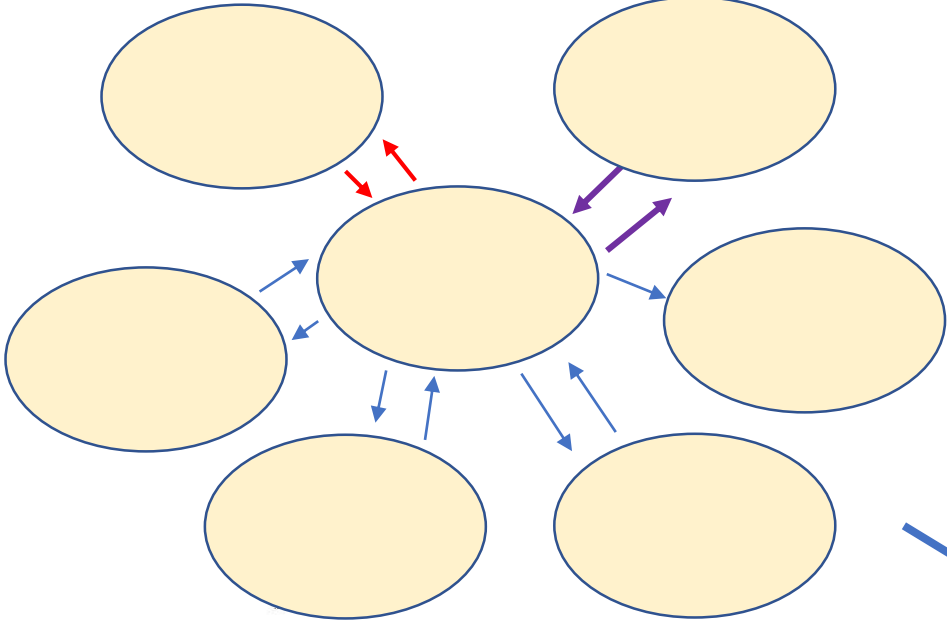


# Интегрирование тромбоцитарных ответов в тромбе

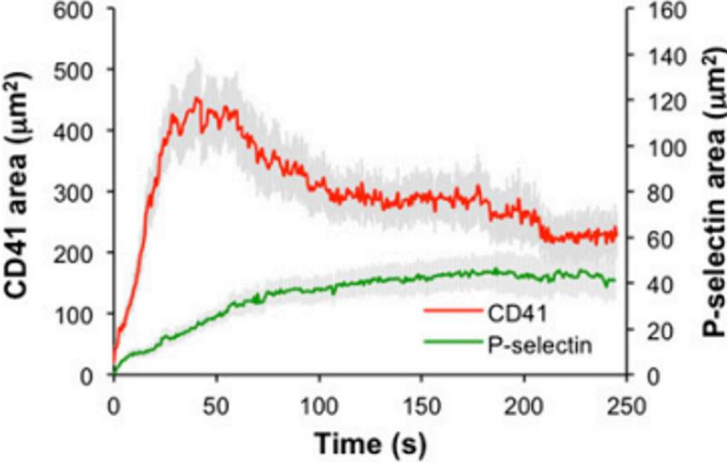
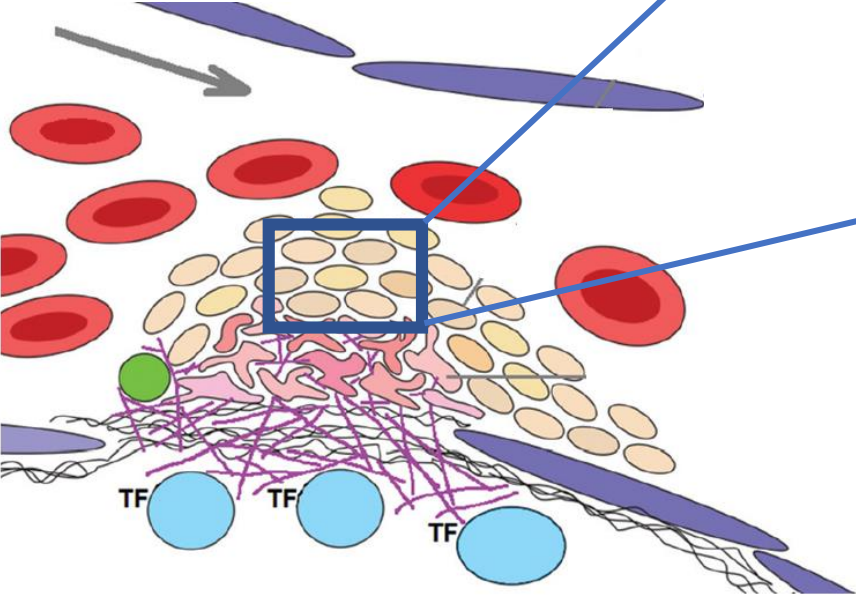
Параметры микроокружения

механические взаимодействия

Функциональные ответы



?



# Логика исследований

1. Анализ экспериментальных данных об реакциях отдельных тромбоцитов



2. Построение физической -> математической -> компьютерной модели



3. Проведение численных экспериментов с целью получения предсказаний



4. Верификация предсказаний модели

Влияние особенностей  
межтромбоцитарных взаимодействий на  
механику тромба

## Оболочка тромба демонстрирует вязкоупругие свойства

Supplemental Video 1:  
Laser vs. Micropuncture Injury in  
Mouse Cremaster Muscle Arterioles

Пластичность оболочки  
может быть важным  
фактором для  
предотвращения полной  
закупорки сосуда

Stalker et al, 2013

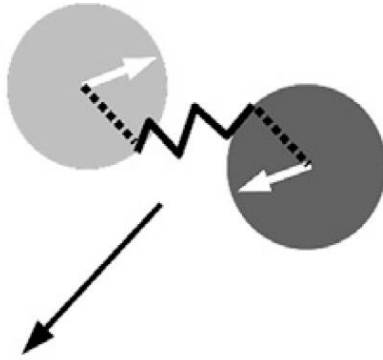
Как механика межтромбоцитарных взаимодействий обеспечивает наблюдаемую пластичность оболочки тромба?

# Модель взаимодействия тромбоцитов



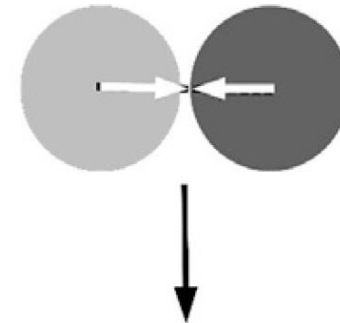
Valeria Kaneva

Stochastic springs-mediated interaction

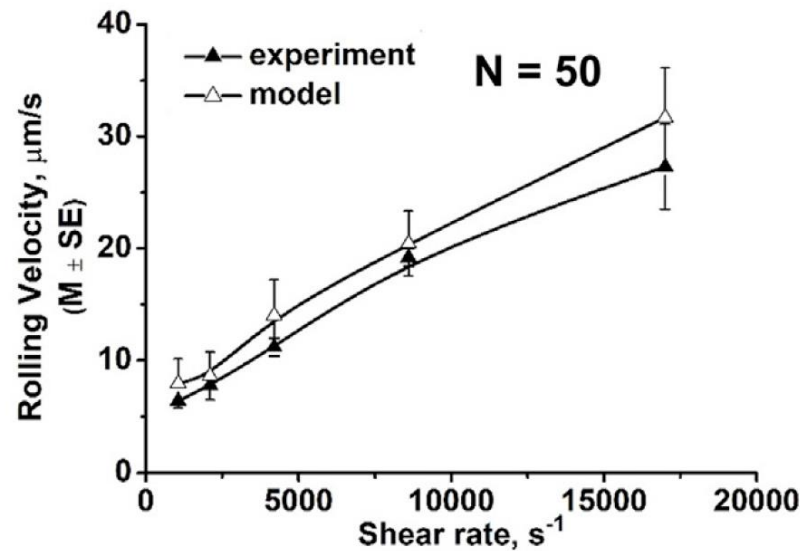
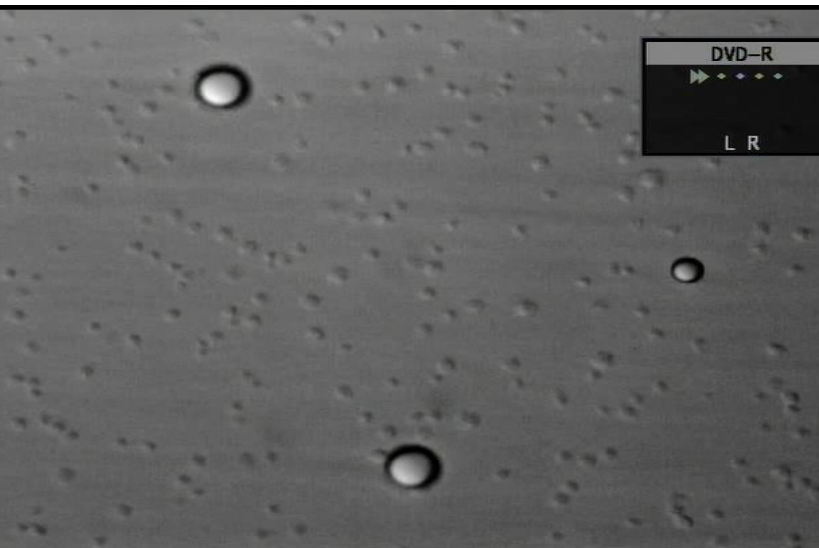


$\text{GPIb}\alpha - \text{vWF} - \text{GPIb}\alpha$

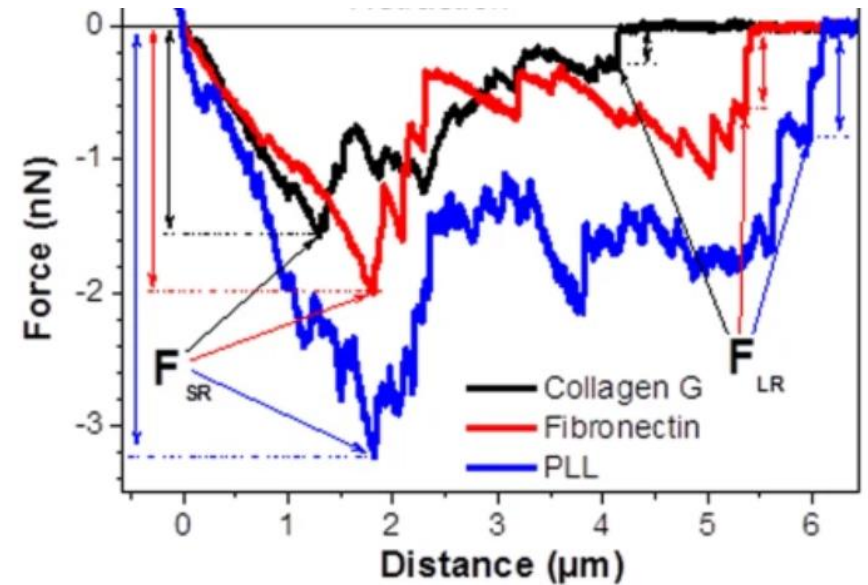
Deterministic interaction



$\alpha_{\text{IIb}} \beta_3 - \text{Fg} - \alpha_{\text{IIb}} \beta_3$



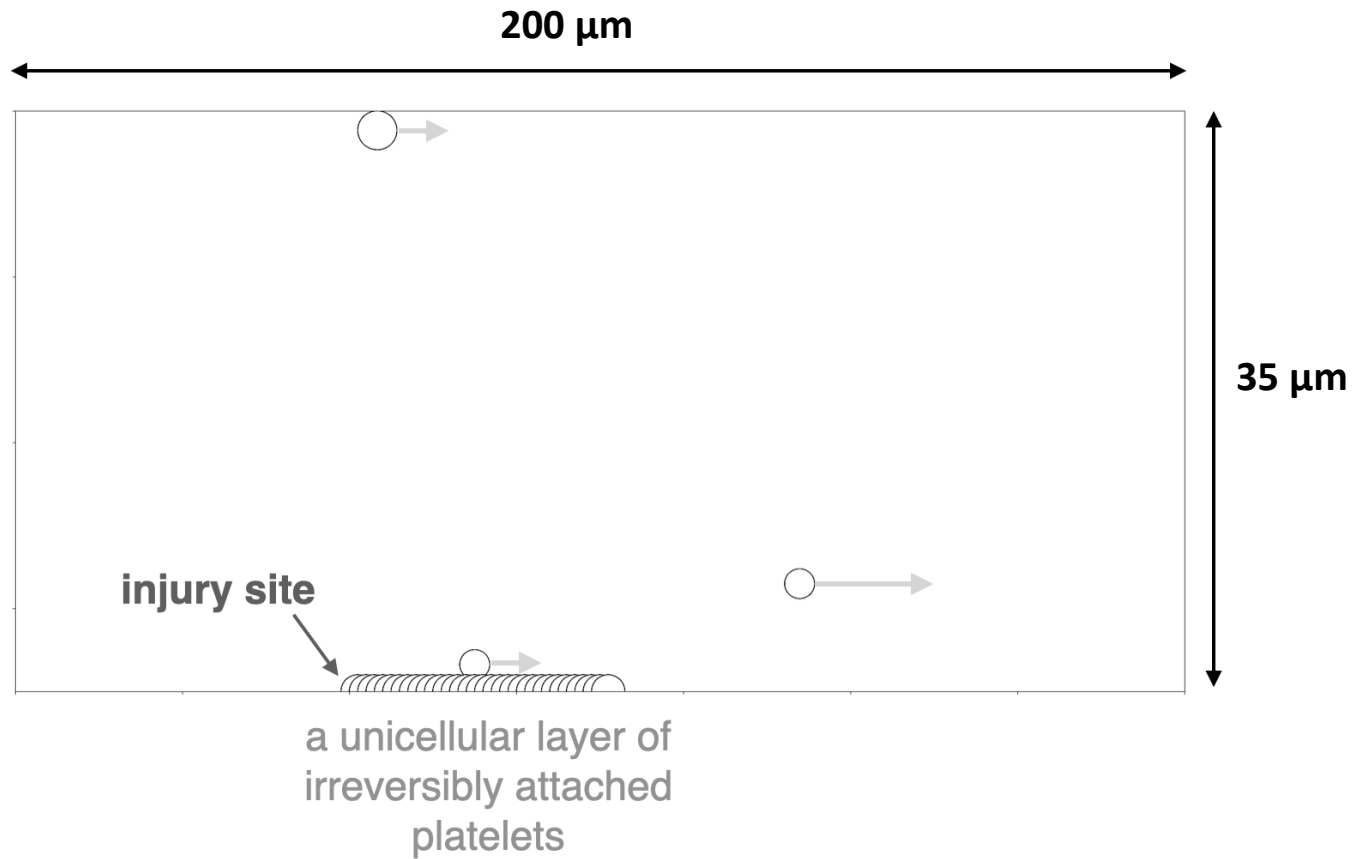
Coburn et al, 2011



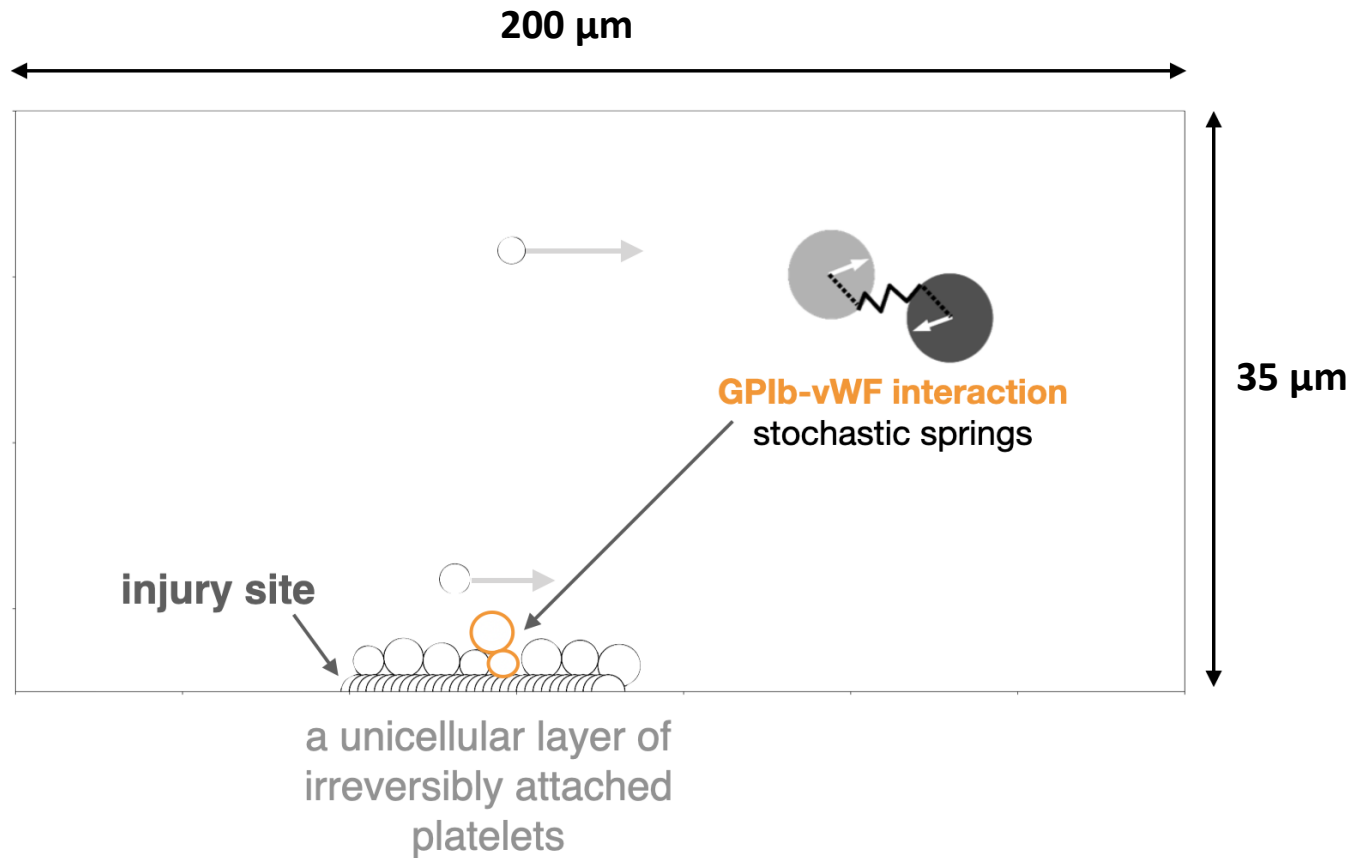
Nguyen et al, 2016

# Модель оболочки тромба

## 1. Двумерная модель.



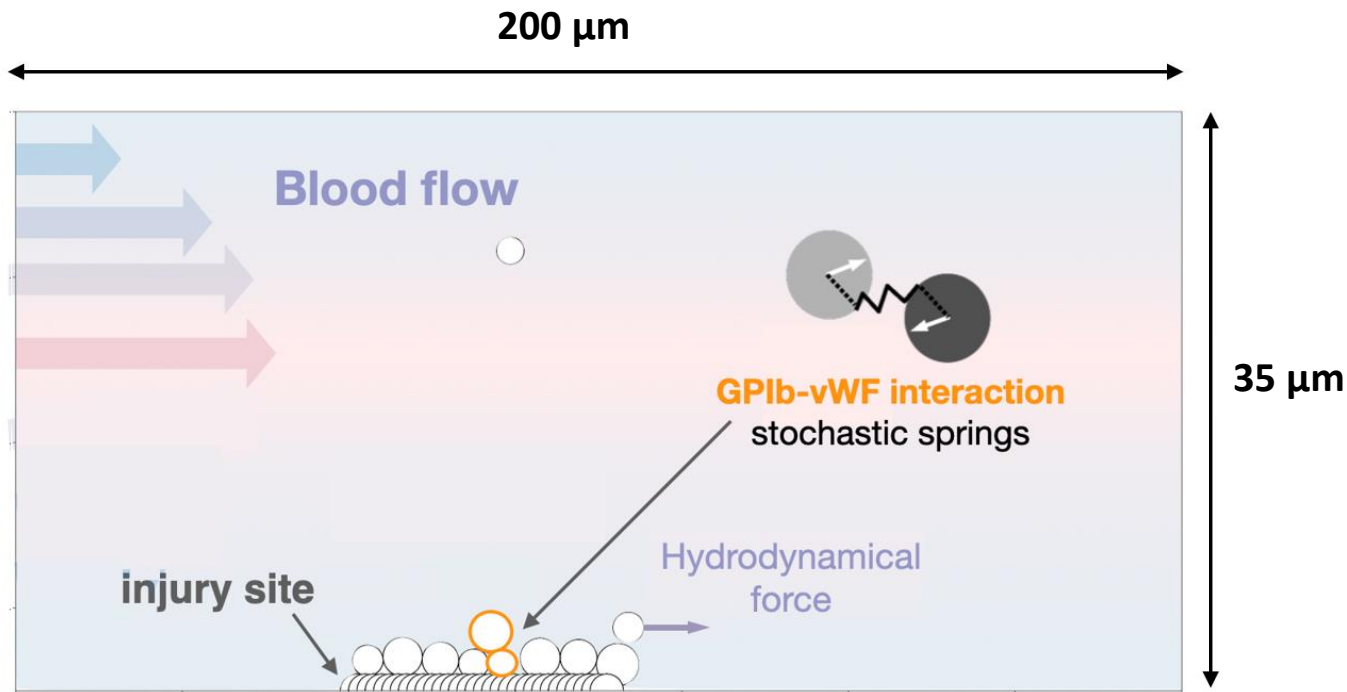
# Модель оболочки тромба



1. Двумерная модель.
2. Новые клетки приносятся потоком и взаимодействуют с местом повреждения через стохаст. пружины.



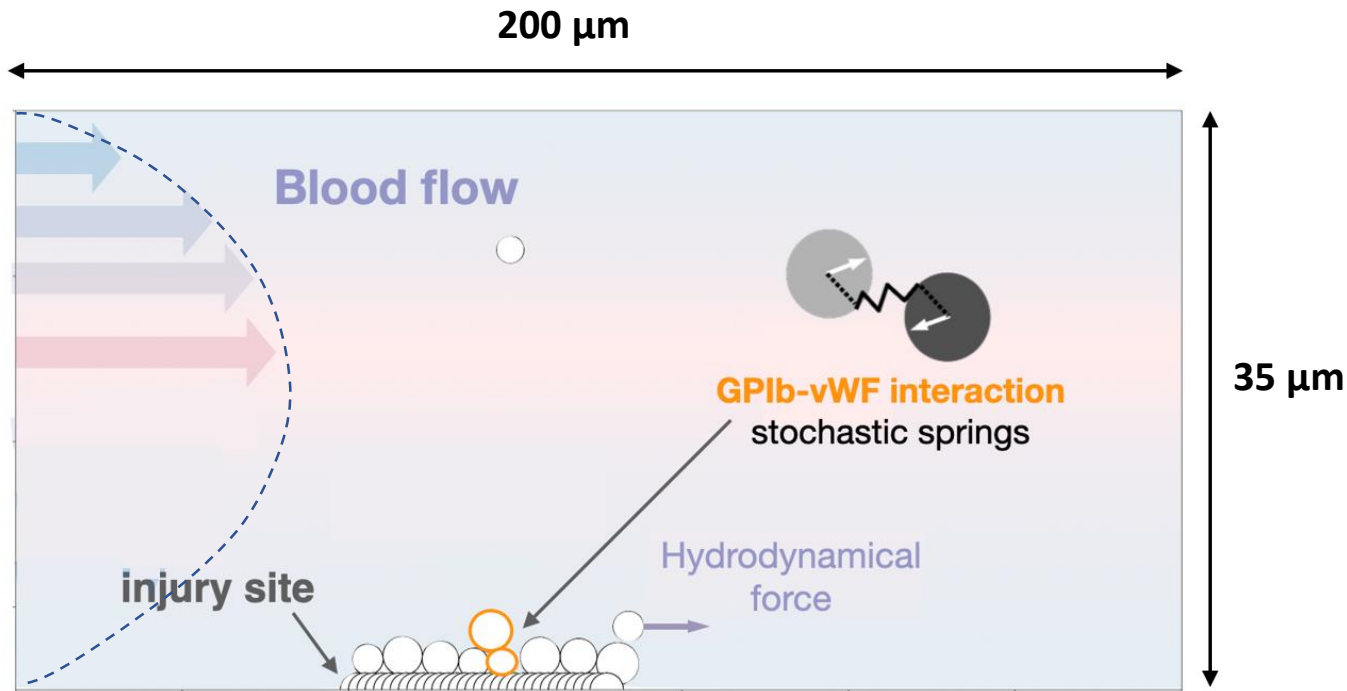
# Модель оболочки тромба



1. Двумерная модель.
2. Новые клетки приносятся потоком и взаимодействуют с местом повреждения через стохаст. пружины.
3. Поток действует на клетки (сила Стокса).

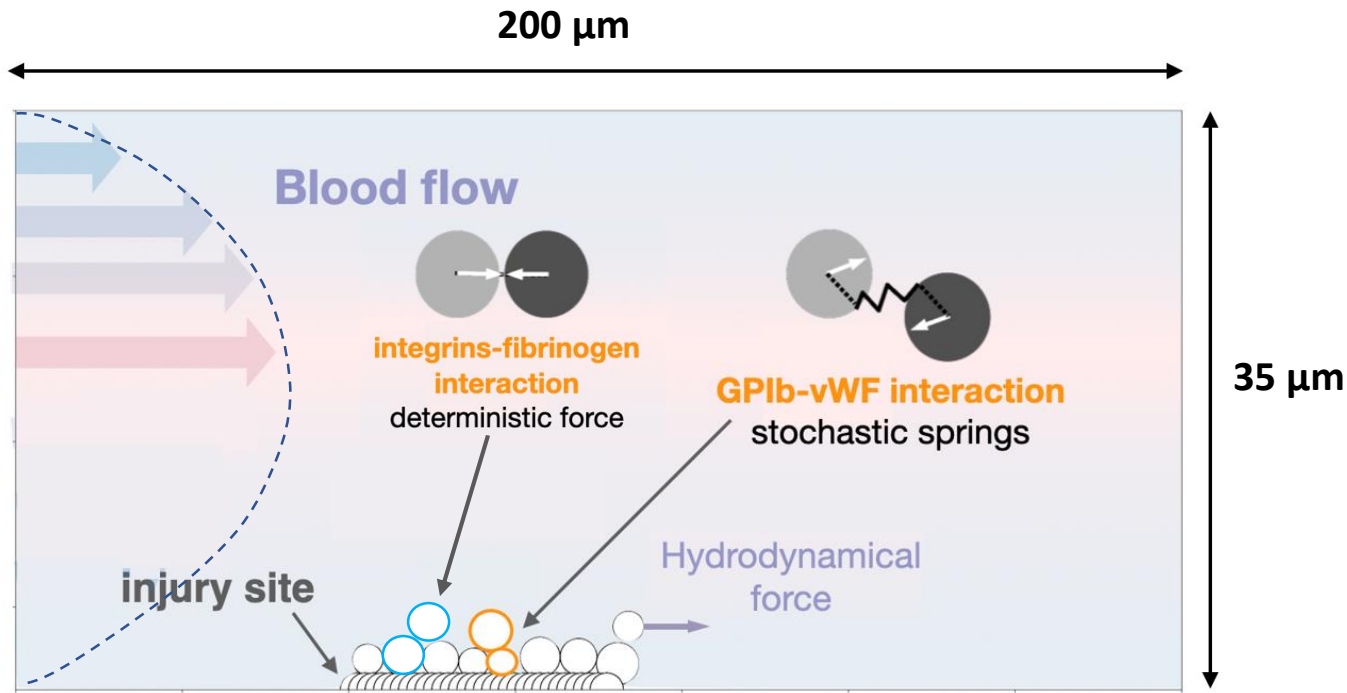
$$\text{Stokes force} : \vec{F} = 6\pi \mu R \vec{V}$$

# Модель оболочки тромба

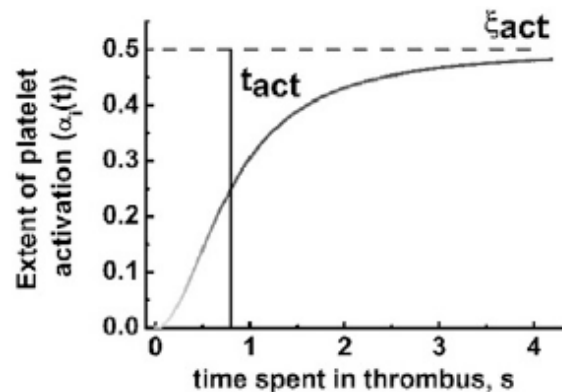


1. Двумерная модель.
2. Новые клетки приносятся потоком и взаимодействуют с местом повреждения через стохаст. пружины.
3. Поток действует на клетки (сила Стокса).
4. Тромбоциты не влияют на поток (постоянный профиль течения).

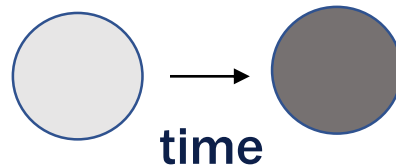
# Модель оболочки тромба



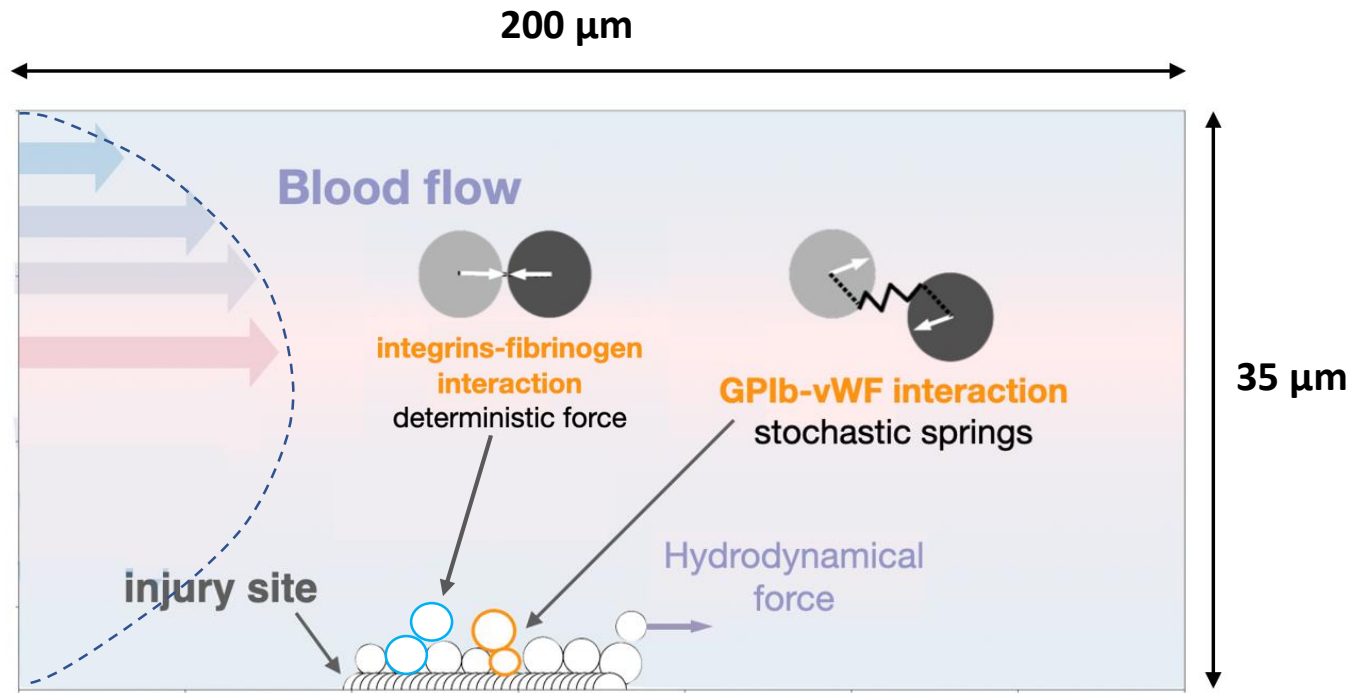
1. Двумерная модель.
2. Новые клетки приносятся потоком и взаимодействуют с местом повреждения через стохаст. пружины.
3. Поток действует на клетки (сила Стокса).
4. Тромбоциты не влияют на поток (постоянный профиль течения).
5. Со временем клетки активируются:



$\alpha_i$  — extent of platelet activation



# Модель оболочки тромба



1. Двумерная модель.
2. Новые клетки приносятся потоком и взаимодействуют с местом повреждения через стохаст. пружины.
3. Поток действует на клетки (сила Стокса).
4. Тромбоциты не влияют на поток (постоянный профиль течения).
5. Со временем клетки активируются:

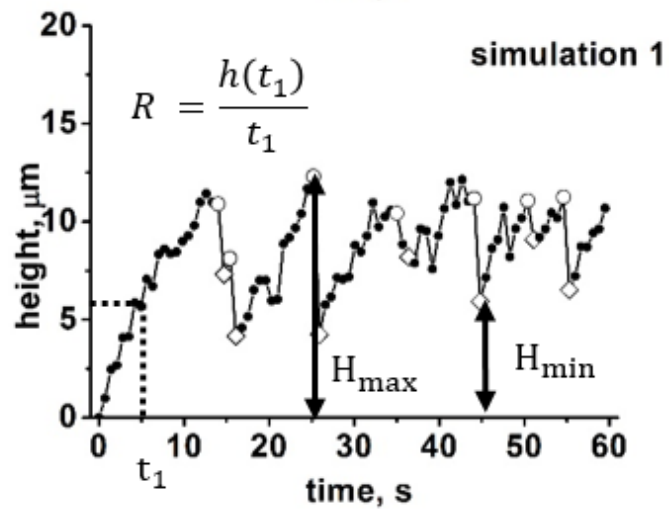
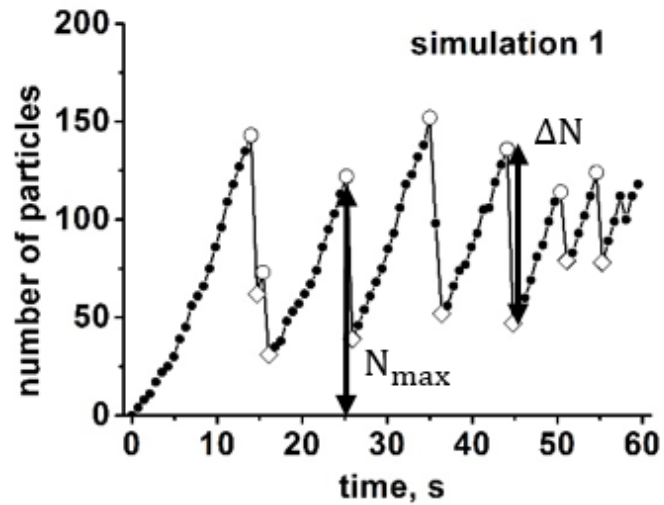
они начинают взаимодействовать через потенциал Морзе

**Activation**

- Probability of stochastic springs generation:  $P \sim \alpha_1 \alpha_2$
- Magnitude of deterministic interaction force:  $F_{12} \sim \alpha_1 \alpha_2$

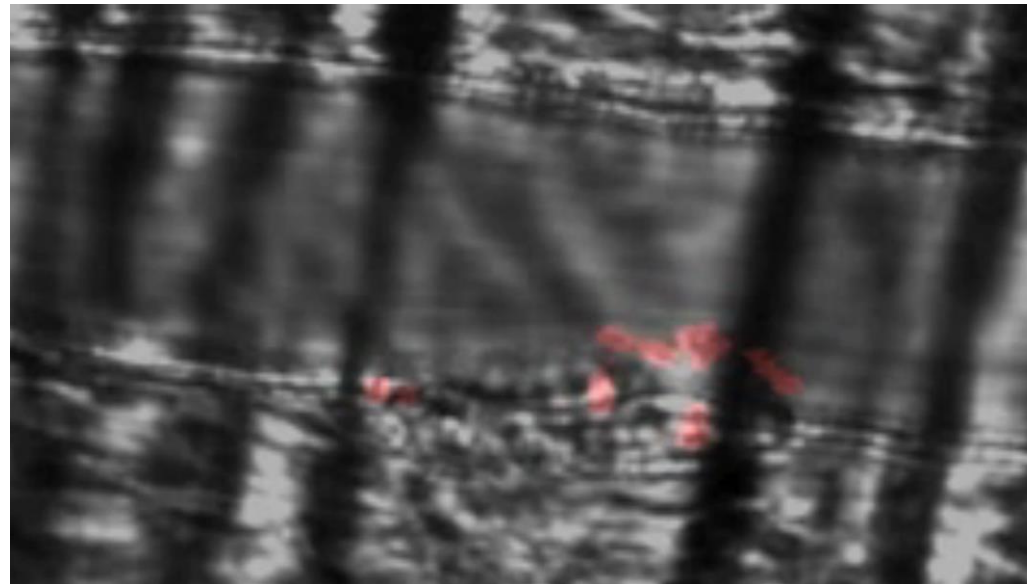
$\alpha_i$  — extent of platelet activation

# Динамика оболочки тромба в модели



Dynamics of the thrombus formation  
in the model.

Kaneva et al, 2021



Thrombin activity  
blocked with  
hirudin (no core)

Stalker et al, 2013

# Модель со стохастической компонентой взаимодействия



# Без стохастической компоненты

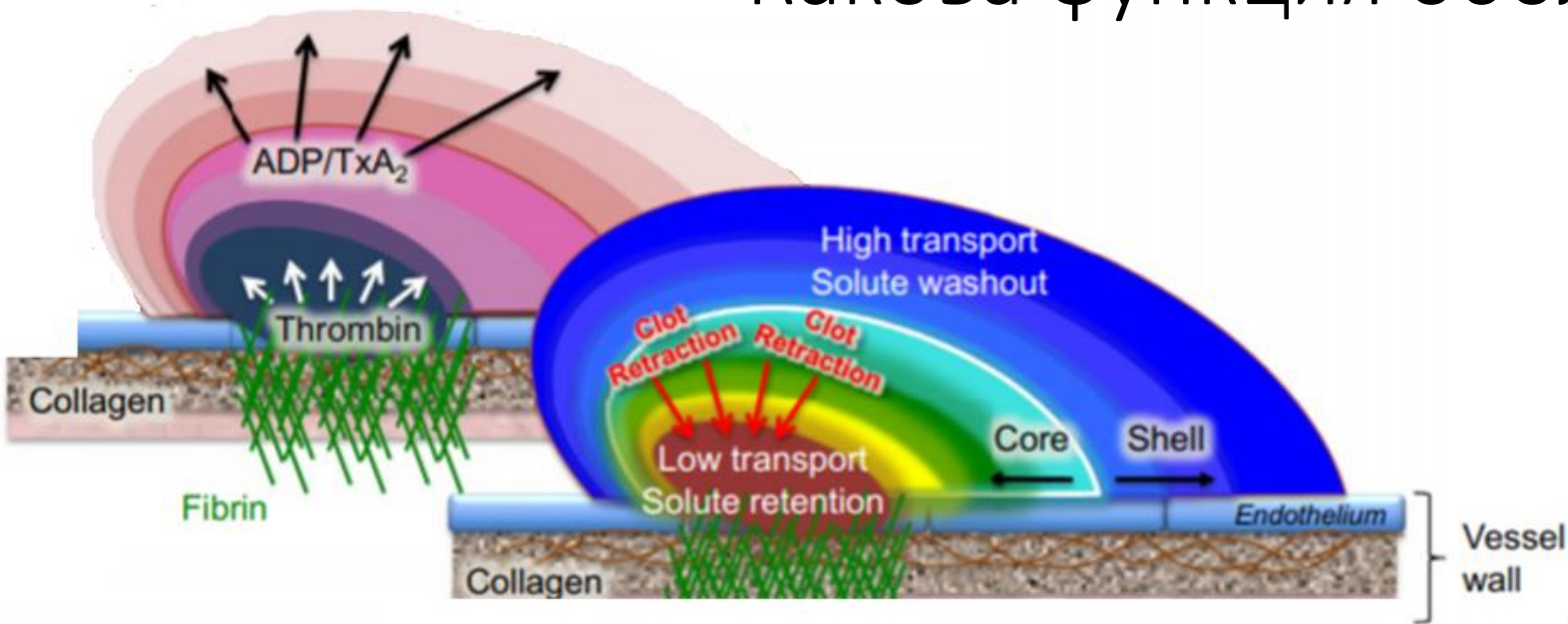


# Выводы

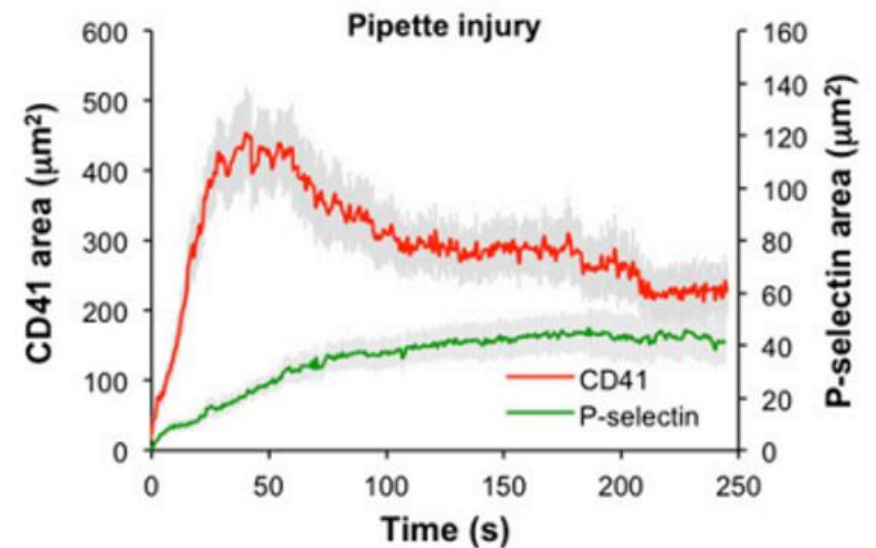
- Текучесть тромба обеспечивается стохастическим характером первичных взаимодействий между клетками;
- Модель предсказывает, что критические силы между тромбоцитами в оболочке тромба составляют около 1 нН.

# Динамика гетерогенного тромба

Какова функция оболочки тромба?



Brass et al, Platelets, 2019



Как ядро тромба влияет на динамику оболочки?



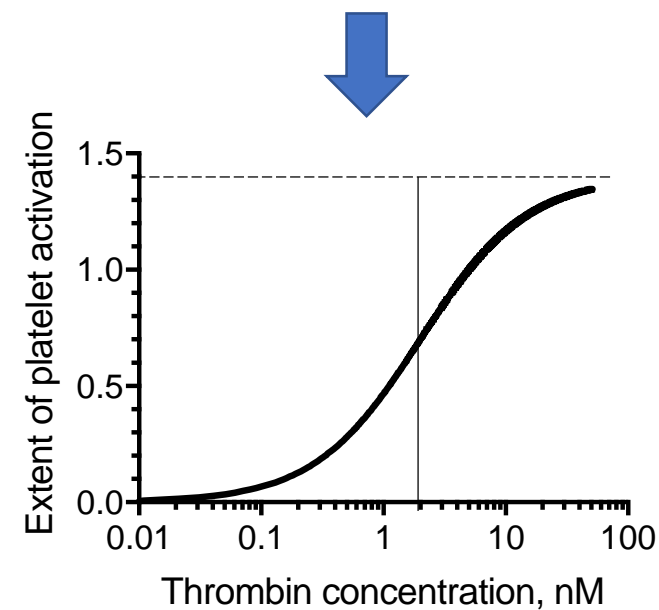
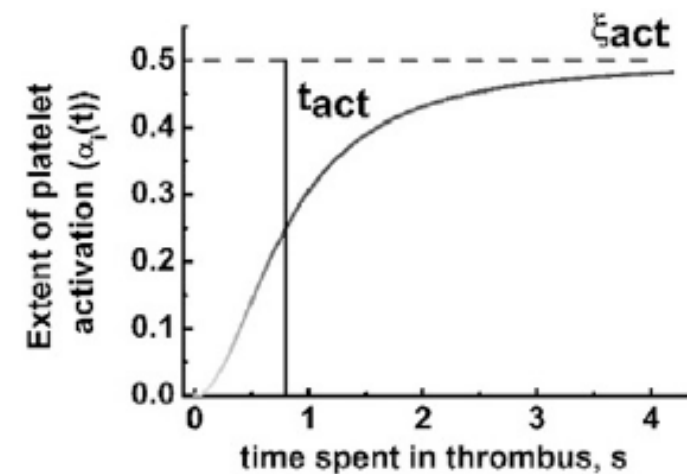
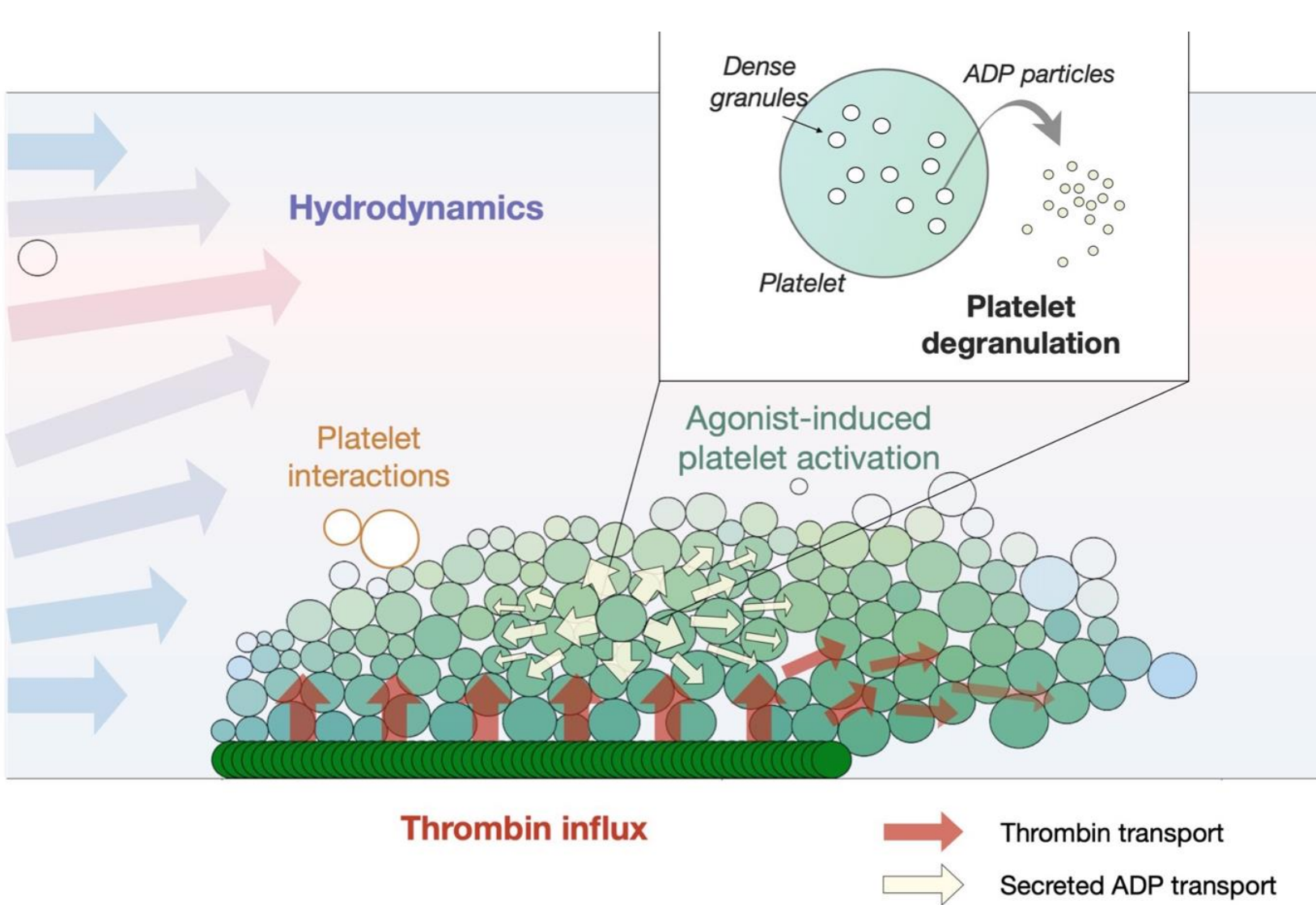
# Динамика гетерогенного тромба



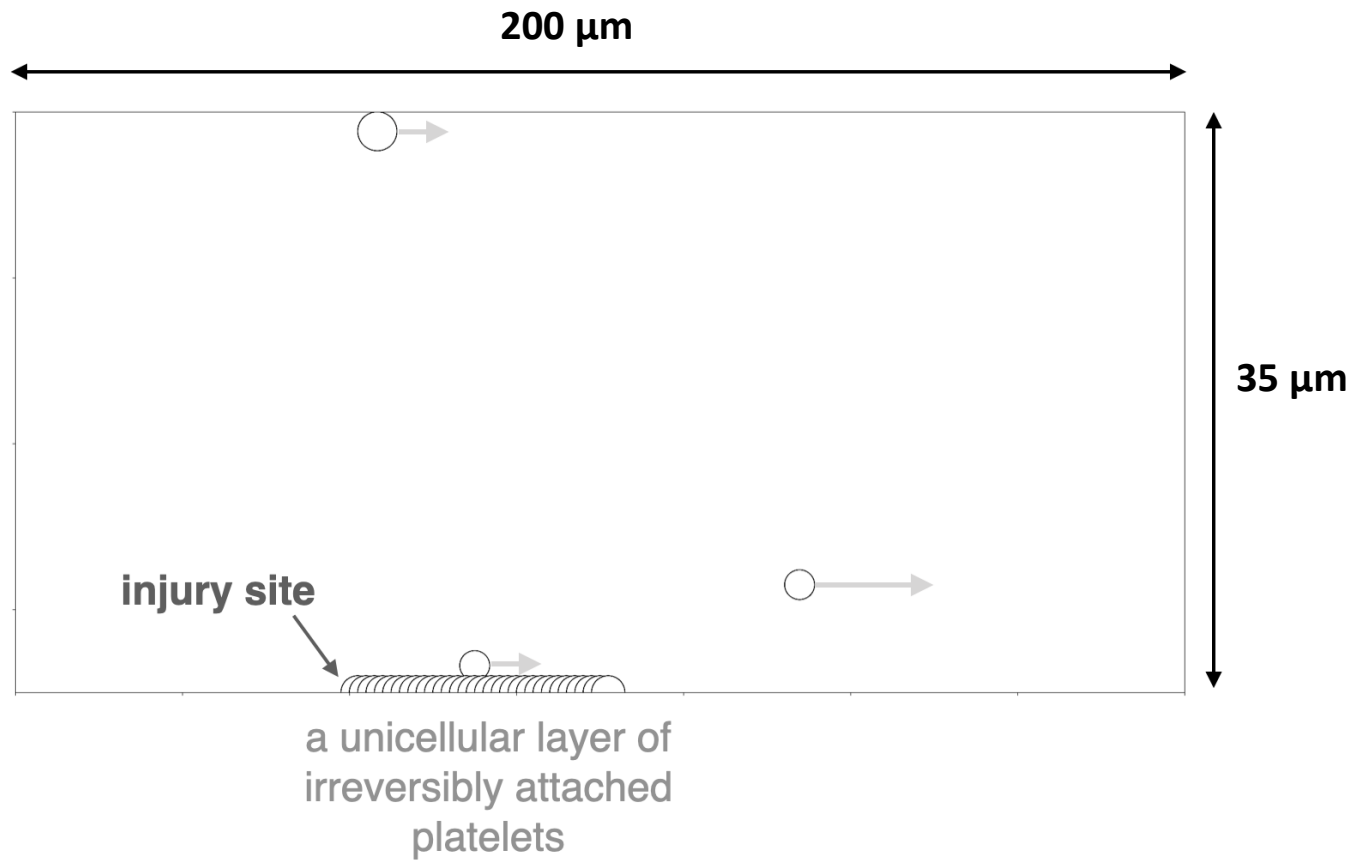
Brass et al, Platelets, 2019

Какова взаимосвязь между секрецией гранул и динамикой тромба?

# Модель, основанная на частицах: учет ключевых веществ

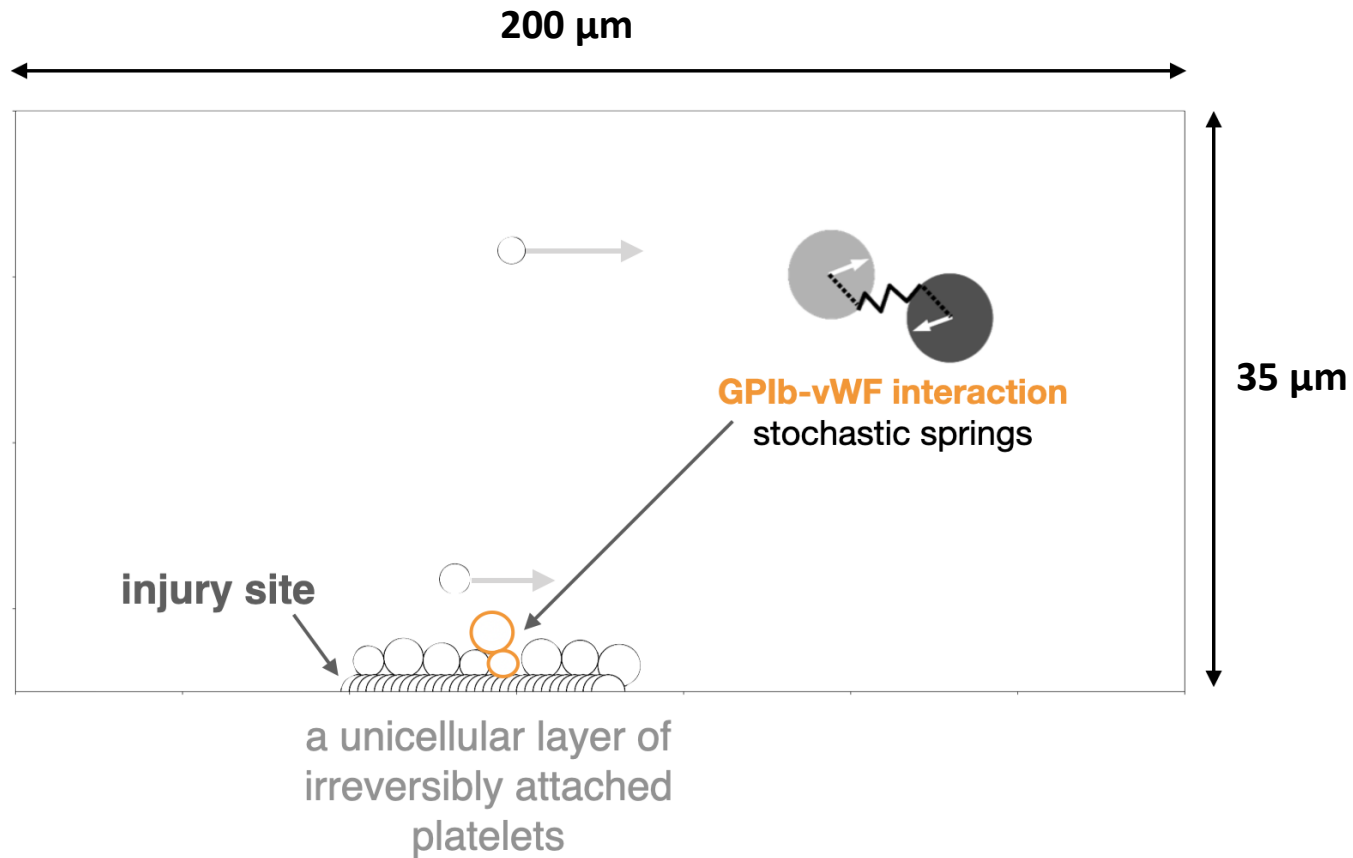


# Модель тромбоза



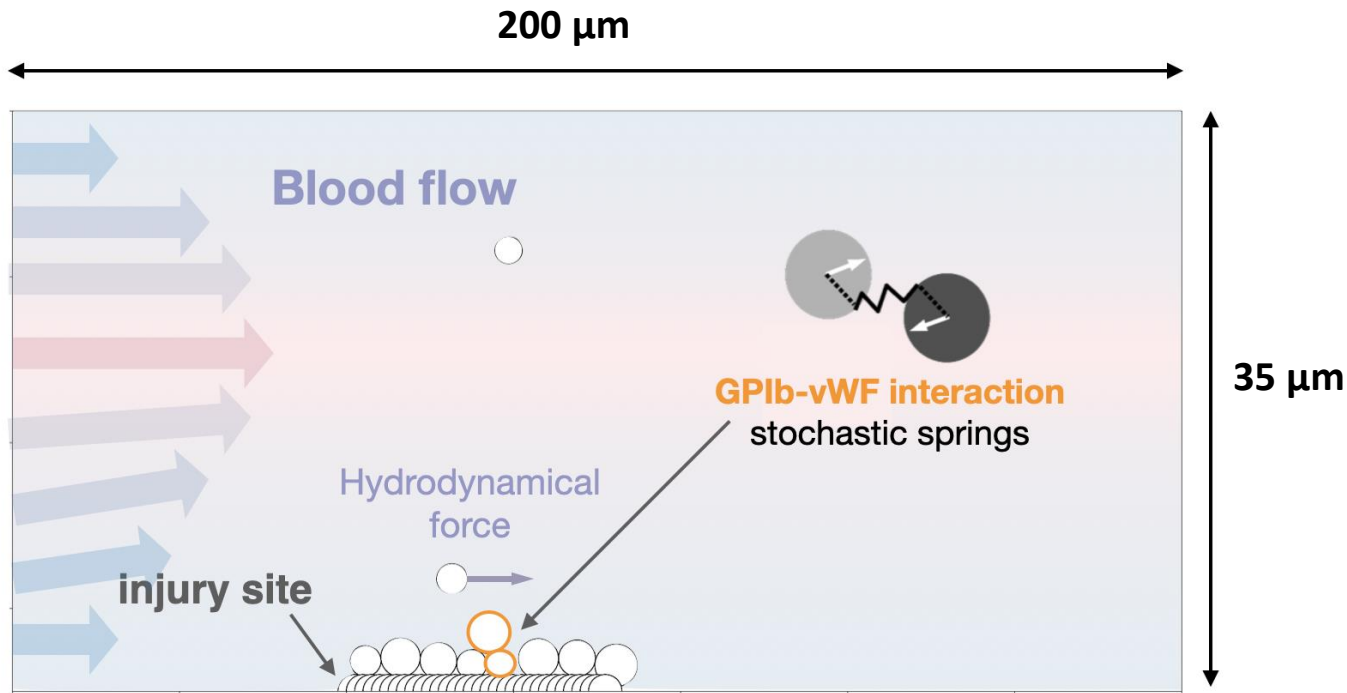
1. Двумерная модель.

# Модель тромбоза



1. Двумерная модель.
2. Новые клетки приносятся потоком и взаимодействуют с местом повреждения через стохаст. пружины.

# Модель тромбоза



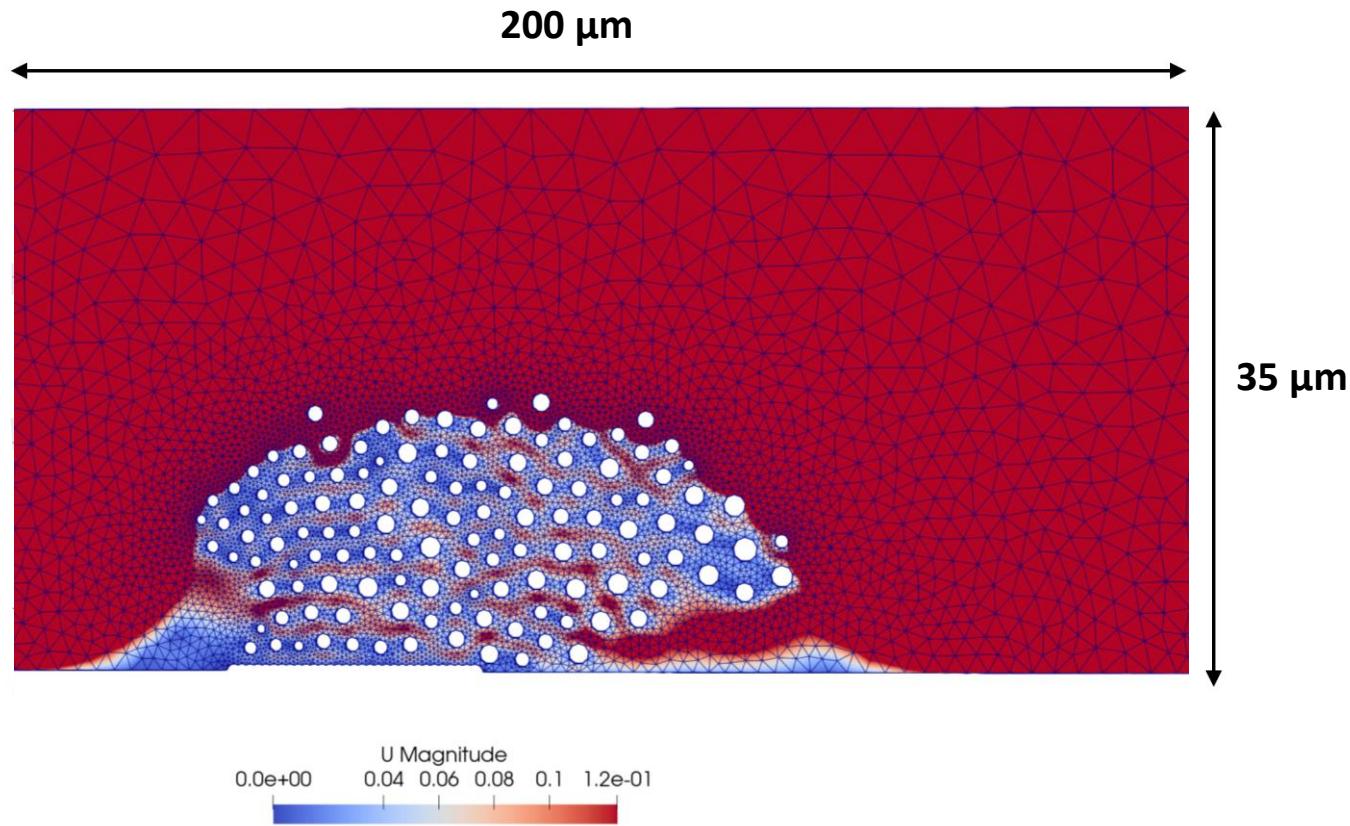
1. Двумерная модель.
2. Новые клетки приносятся потоком и взаимодействуют с местом повреждения через стохаст. пружины.
3. Поток оказывает влияние на клетки, а клетки – на поток.

**Navier-Stokes and continuity equations:**

$$\frac{\partial \vec{v}}{\partial t} = -(\vec{v} \cdot \nabla) \vec{v} + \nu \Delta \vec{v} - \frac{1}{\rho} \nabla p + \vec{f},$$
$$\nabla \cdot \vec{v} = 0.$$

+ constant pressure drop boundary conditions

# Модель тромбоза

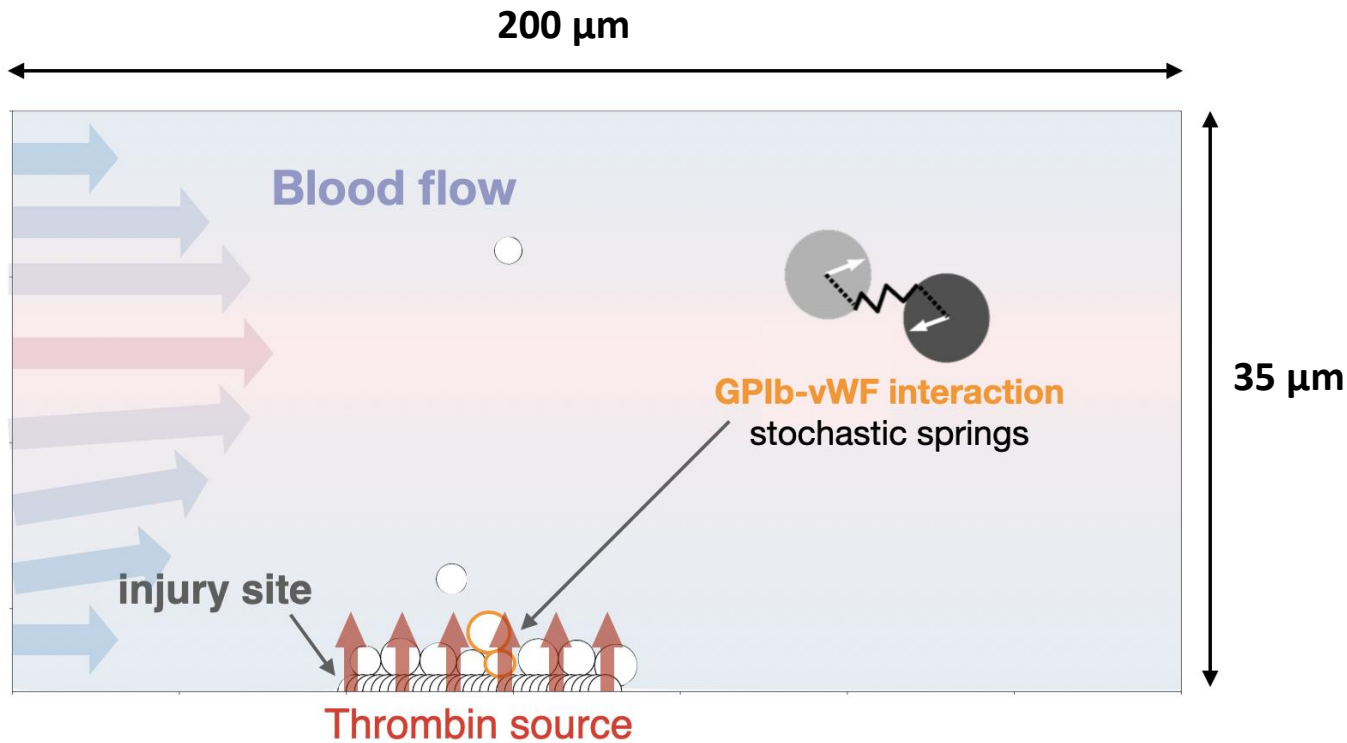


1. Двумерная модель.
2. Новые клетки приносятся потоком и взаимодействуют с местом повреждения через стохаст. пружины.
3. Поток оказывает влияние на клетки, а клетки – на поток.

The model accurately resolves intrathrombus flows in 2D

Stationary NS-equations are solved using OpenFOAM (SIMPLE)

# Модель тромбоза



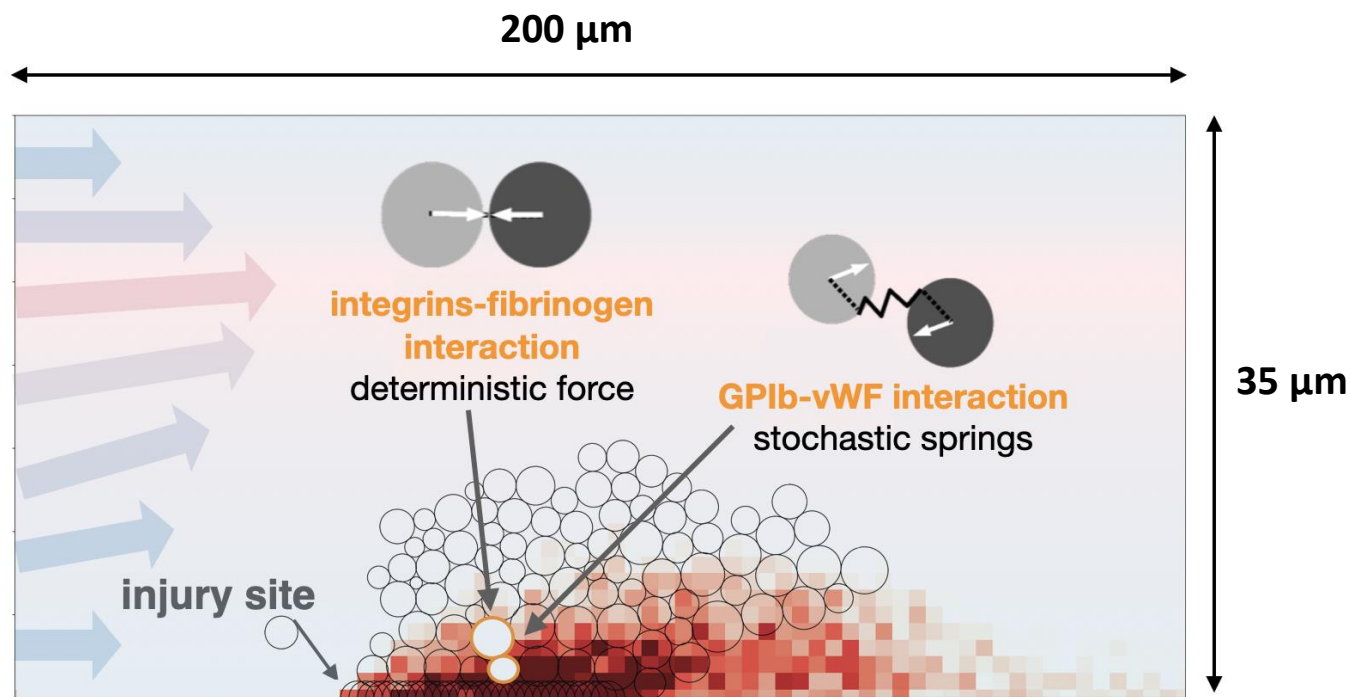
1. Двумерная модель.
2. Новые клетки приносятся потоком и взаимодействуют с местом повреждения через стохаст. пружины.
3. Поток оказывает влияние на клетки, а клетки – на поток.
4. Место повреждения является источником частиц тромбина.

Langevin equation: 
$$m\ddot{q} = f(q) - \underbrace{\gamma\dot{q}}_{\text{friction force}} + \underbrace{\sigma\xi(t)}_{\text{random force}}$$

$q$  – virtual particle coordinate

Virtual particles module is implemented using CUDA architecture

# Модель тромбоза



**Activation**

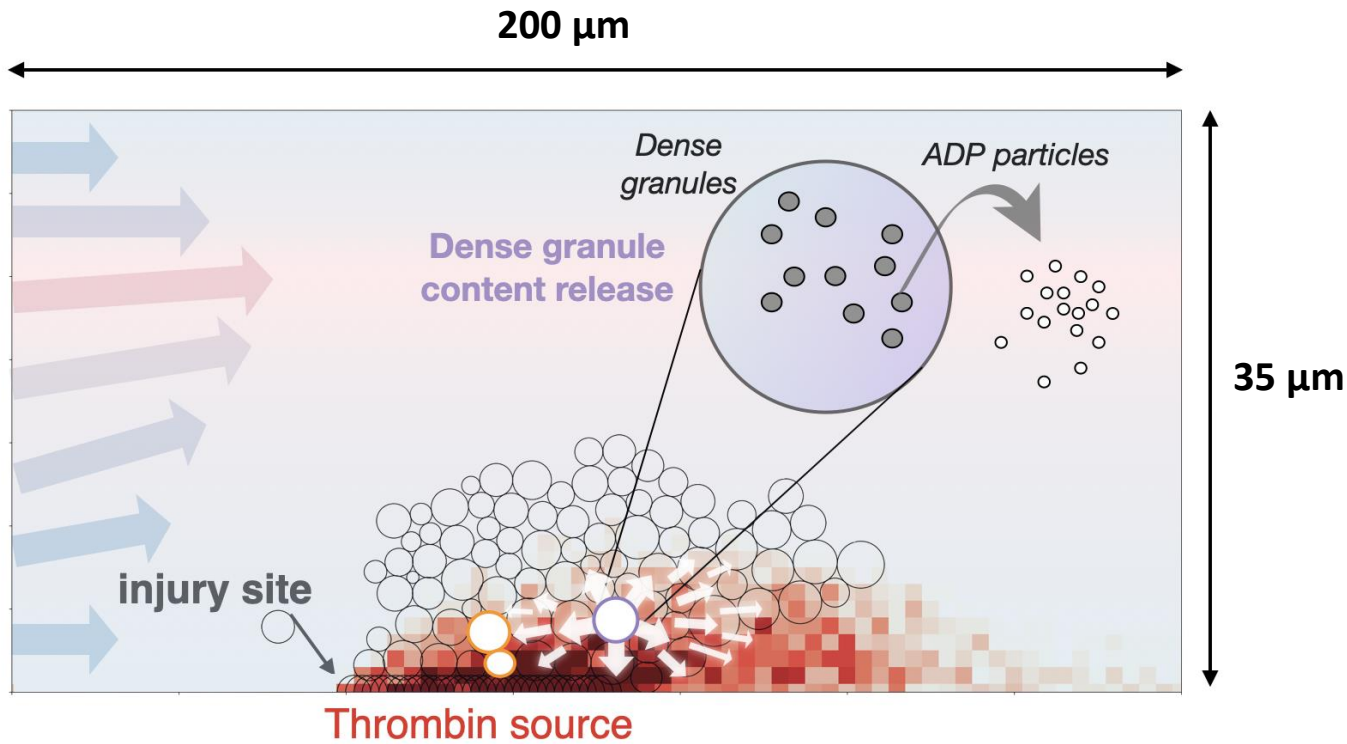
- Probability of stochastic springs generation:  $P \sim \alpha_1 \alpha_2$
- Magnitude of deterministic interaction force:  $F_{12} \sim \alpha_1 \alpha_2$

$\alpha_i$  — extent of platelet activation

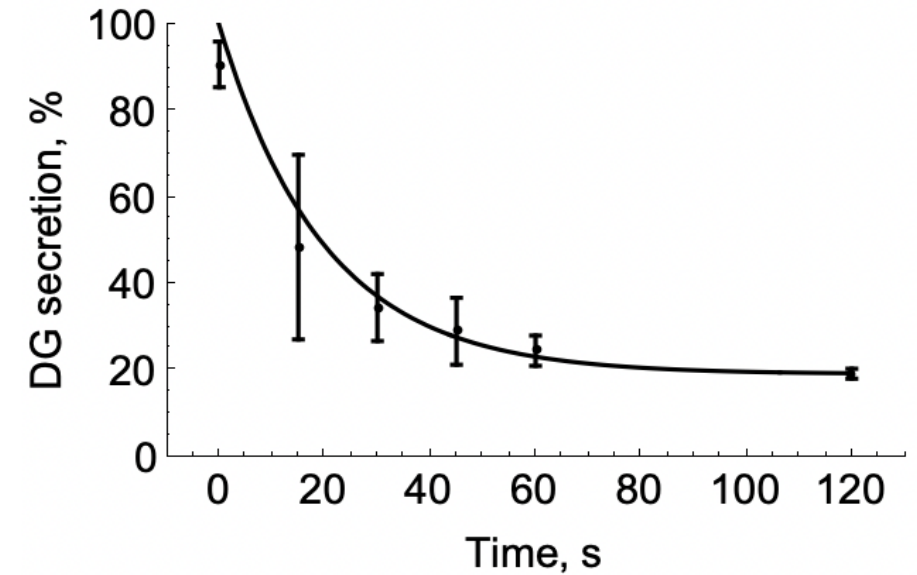
1. Двумерная модель.
2. Новые клетки приносятся потоком и взаимодействуют с местом повреждения через стохаст. пружины.
3. Поток оказывает влияние на клетки, а клетки – на поток.
4. Место повреждения является источником частиц тромбина.
5. Тромбин активирует клетки, они начинают взаимодействовать через потенциал Морзе.



# Модель тромбоза

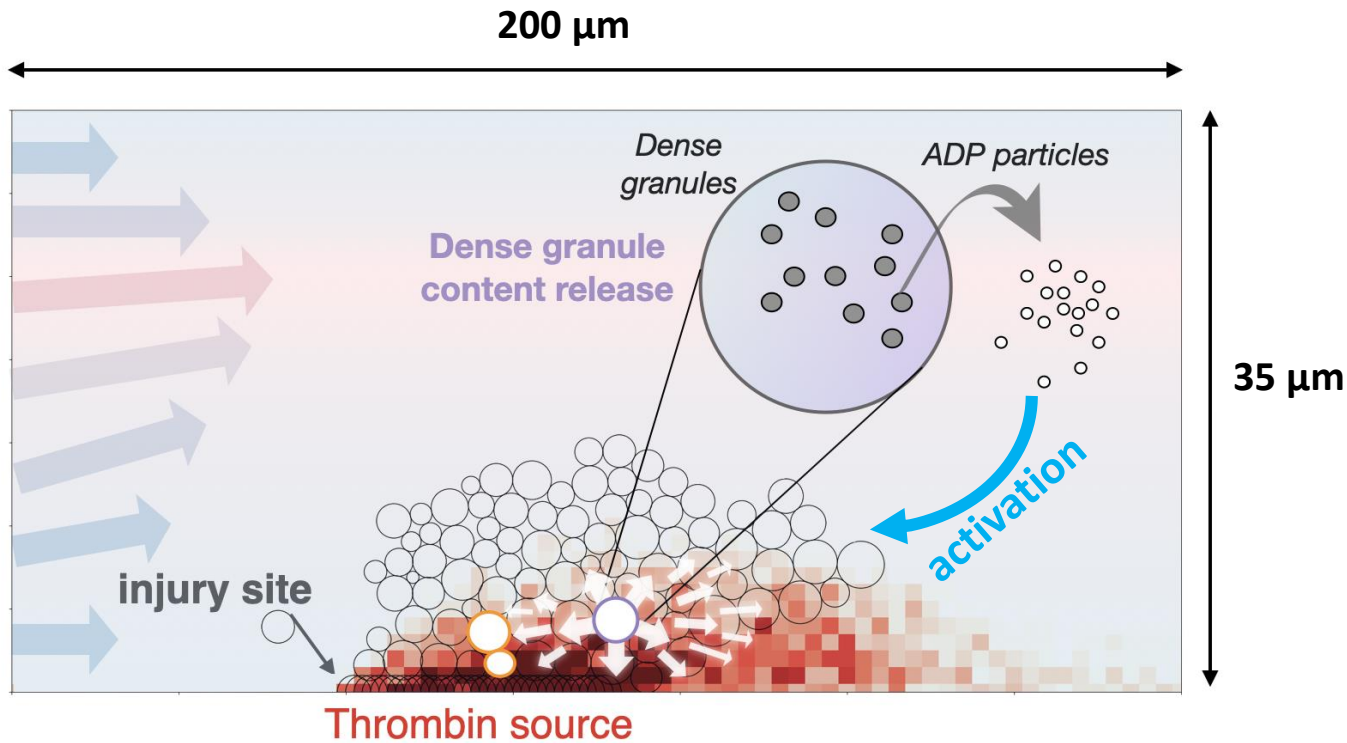


6. Также тромбин вызывает секрецию гранул, в которых содержится АДФ:



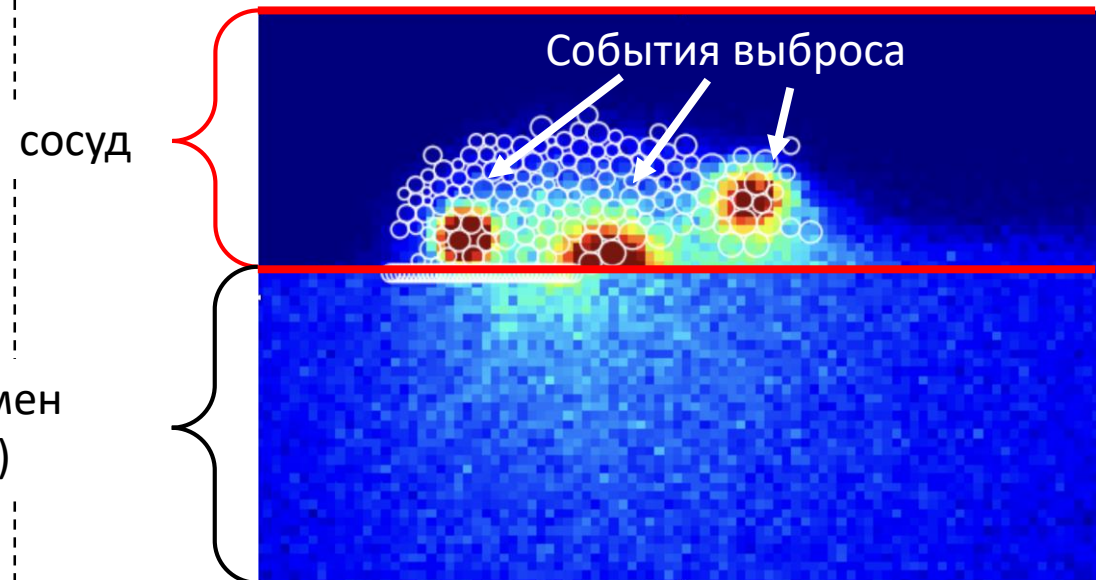
*Ren et al, 2007*

# Модель тромбоза



6. Также тромбин вызывает секрецию гранул, в которых содержится АДФ:
7. АДФ распространяется по тромбу и вызывает активацию тромбоцитов (изменяет параметры механического взаимодействия клеток).

Снимок распределения АДФ в тромбе



Субэндотелиальный домен  
(свободная диффузия)

# Модель тромбоза

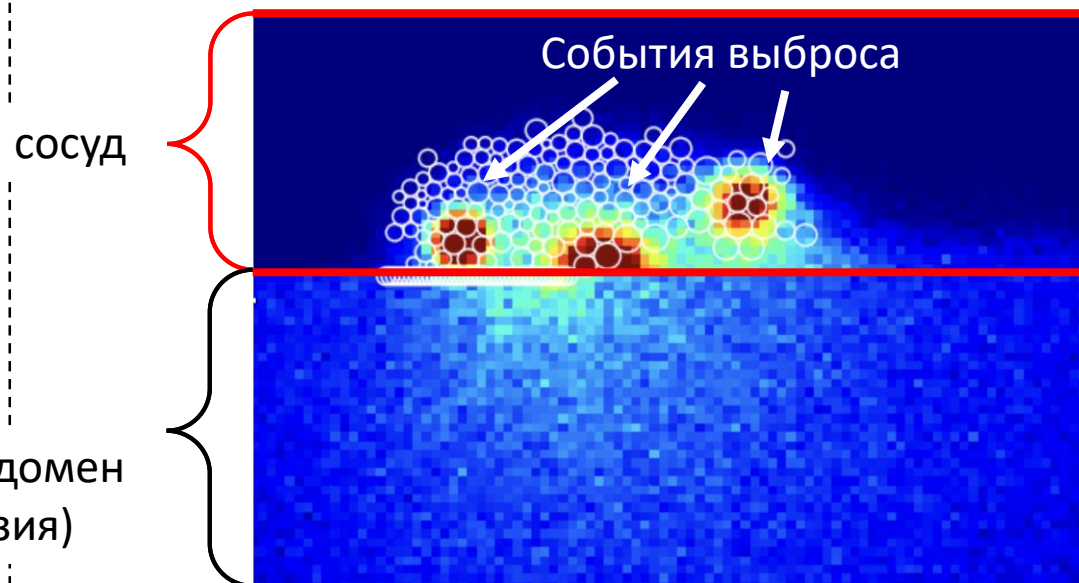


Ломоносов-2

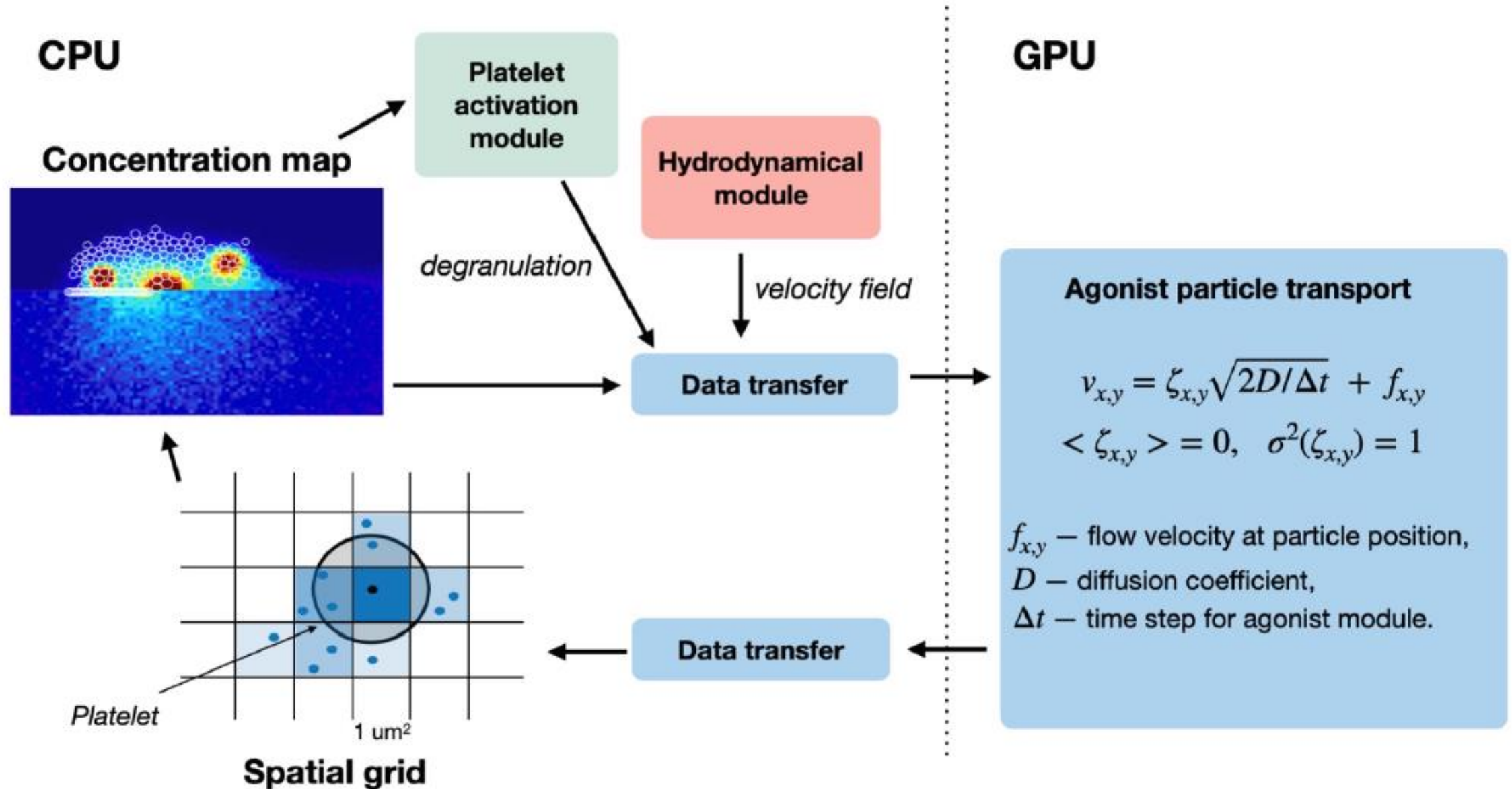
Субэндотелиальный домен  
(свободная диффузия)

6. Также тромбин вызывает секрецию гранул, в которых содержится АДФ:
7. АДФ распространяется по тромбу и вызывает активацию тромбоцитов (изменяет параметры механического взаимодействия клеток).

Снимок распределения АДФ в тромбе



# Модули программной реализация модели

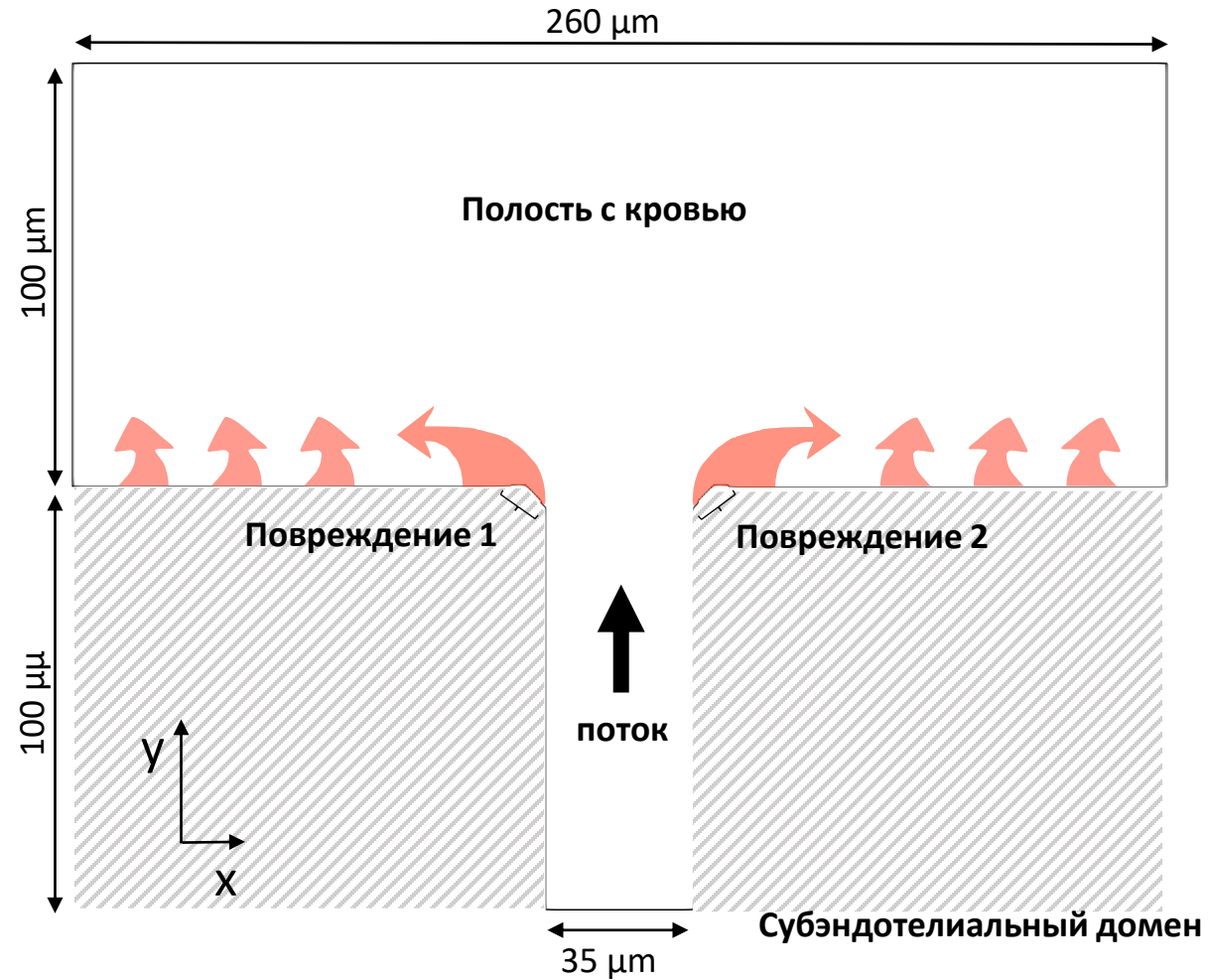


# Геометрия

# «тромбоза»

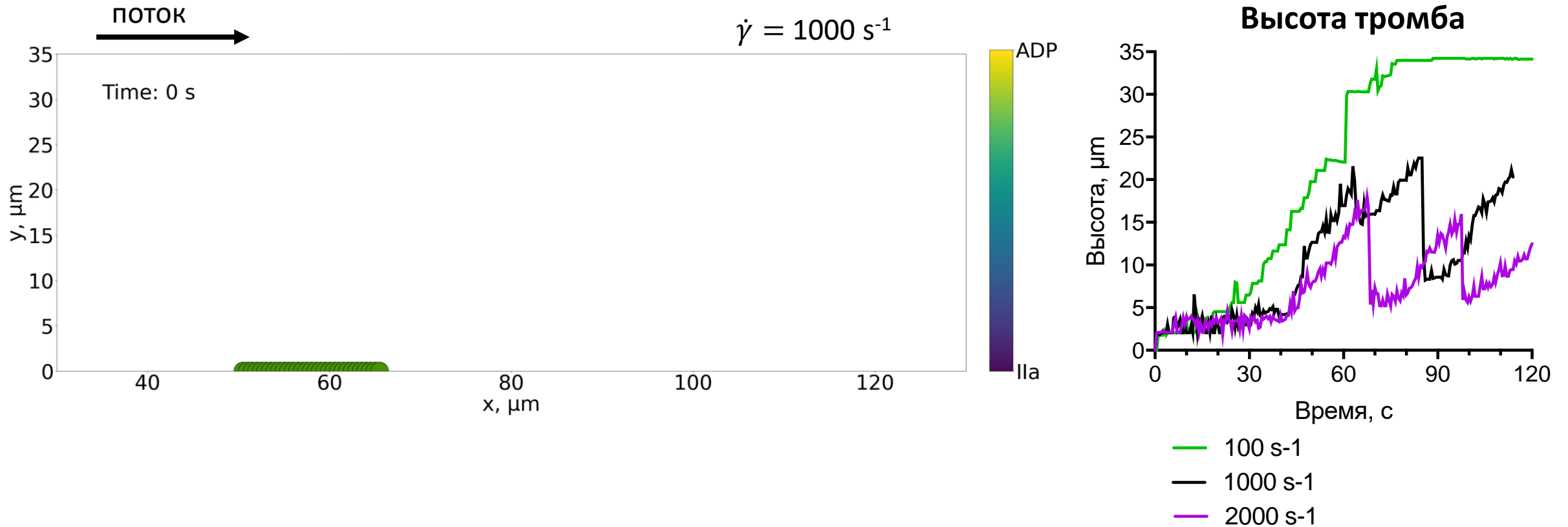
и

# «гемостаза»



# Ответ на непроникающее повреждение (тромбоз)

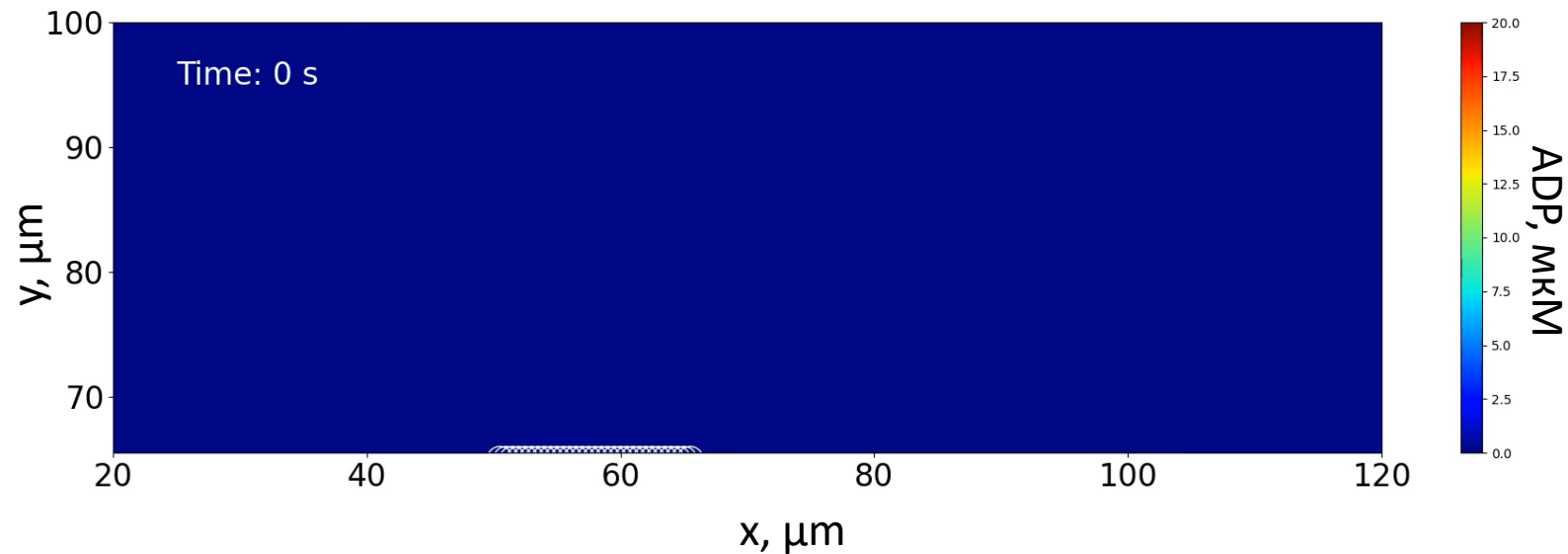
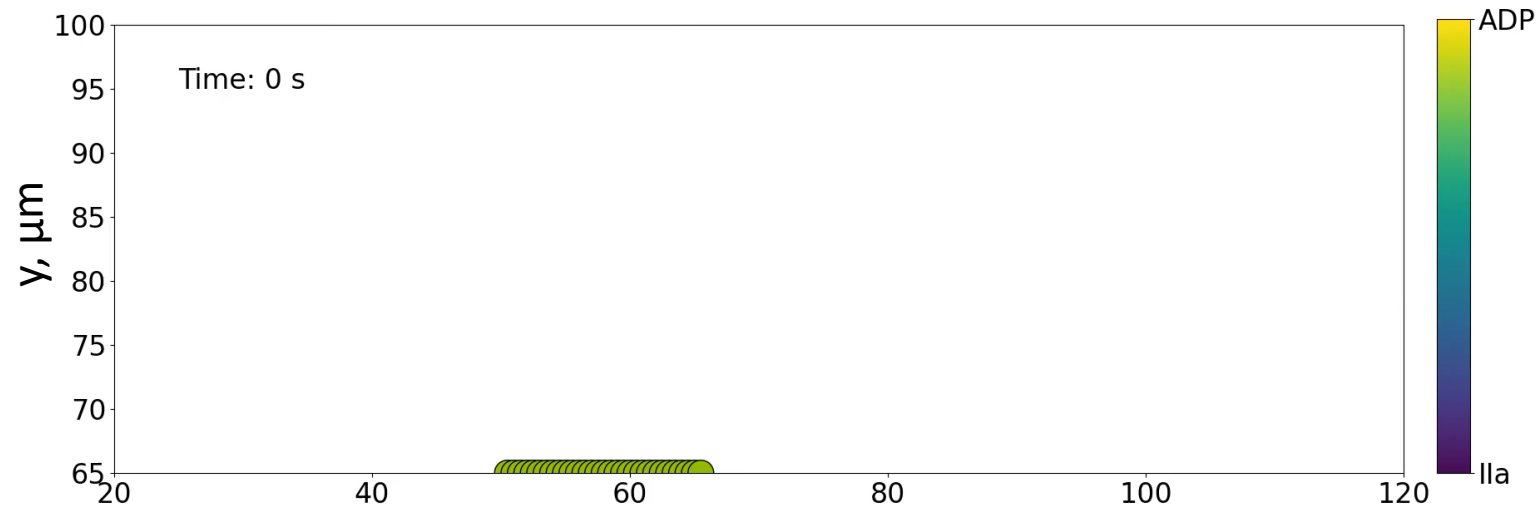
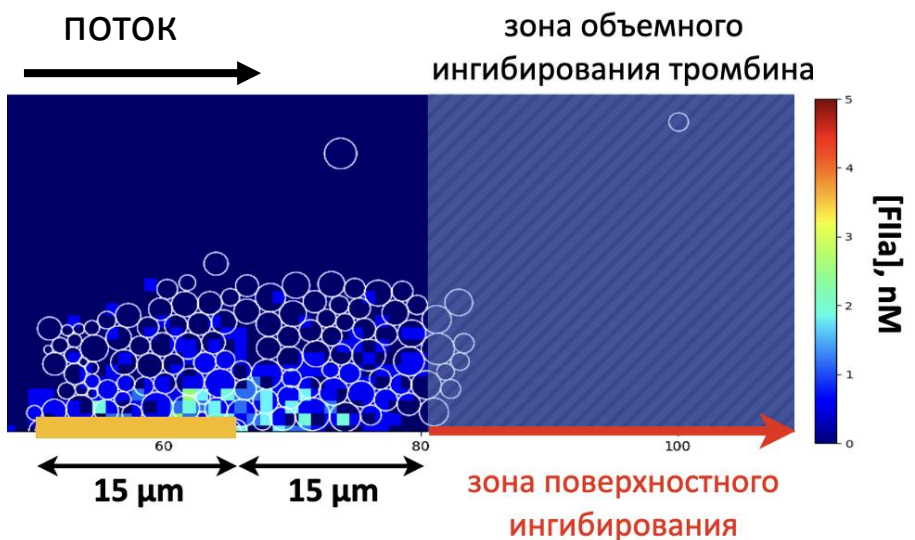
## 1. Скорость сдвига влияет на режим тромбообразования



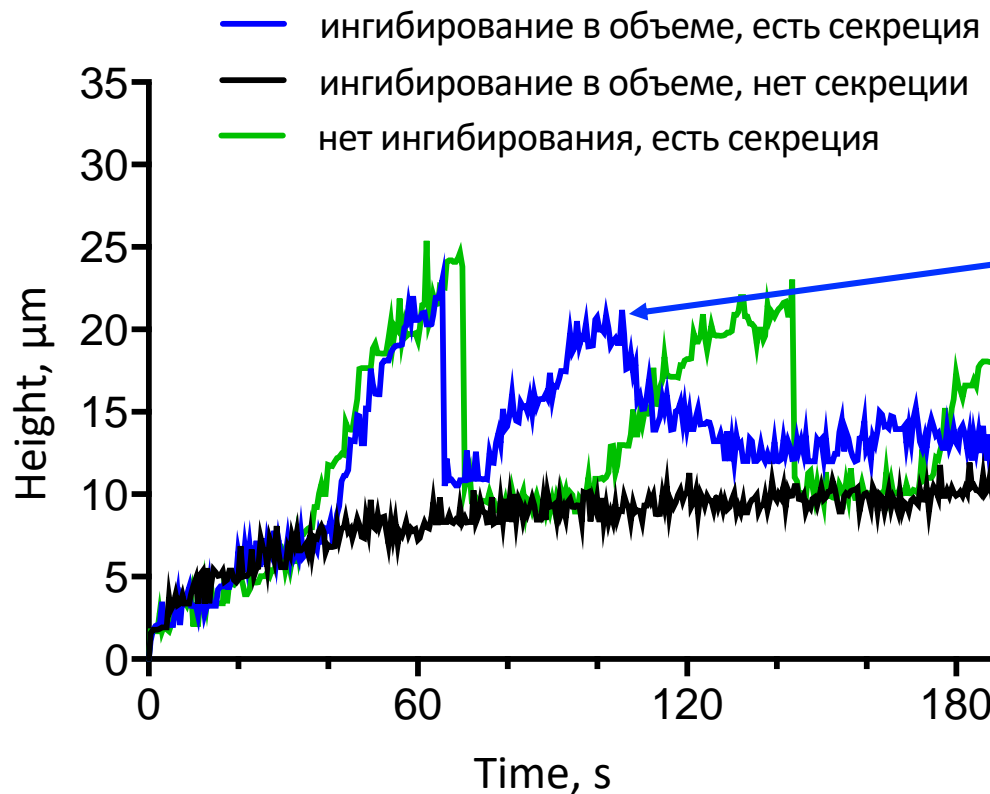
В базовой реализации модели наблюдается два режима: циклы роста тромба и его срыва (высокие скорости сдвига), формирование окклюзивного тромба.

# Ответ на непроникающее повреждение (тромбоз)

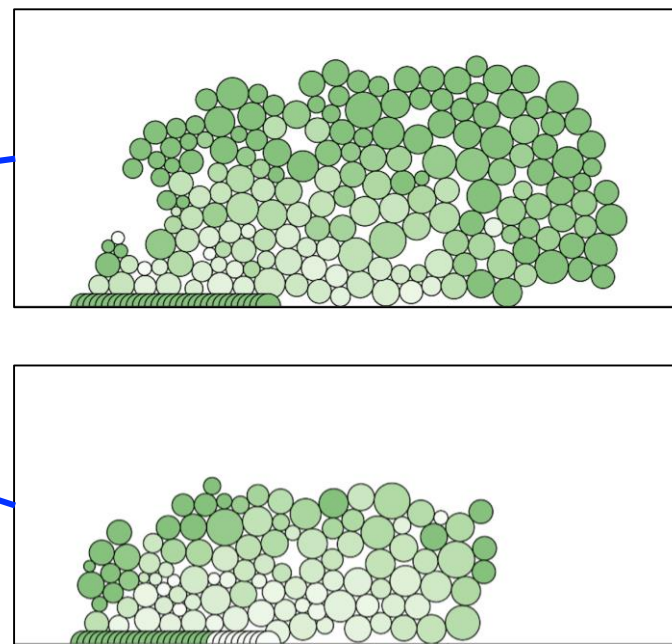
Ограничение активности тромбина в пространстве приводит к трёхфазной динамике



## Динамика роста тромба



## Процент оставшихся плотных гранул



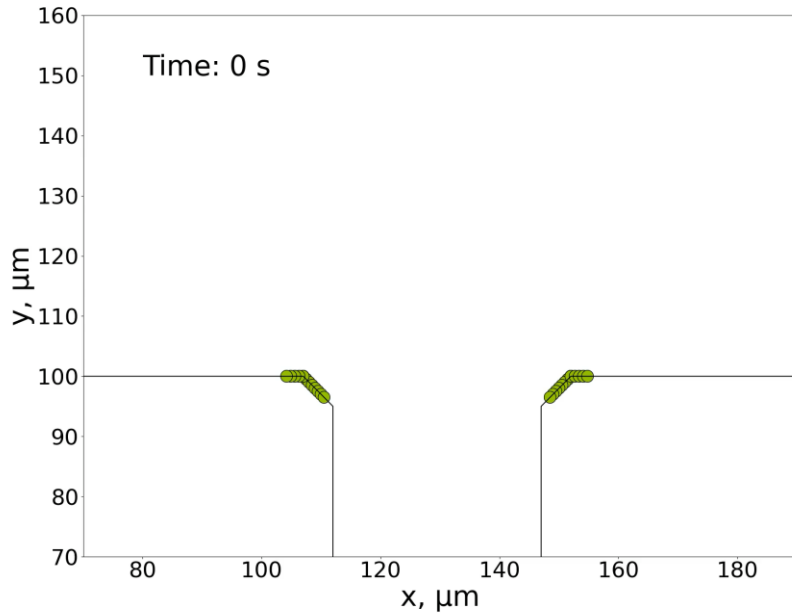
Комбинация пространственного ограничения активности тромбина и ограниченного пула гранул приводит к трёхстадийной динамике тромба

*Предсказание: высокая степень секреции плотных гранул в ядре тромба*

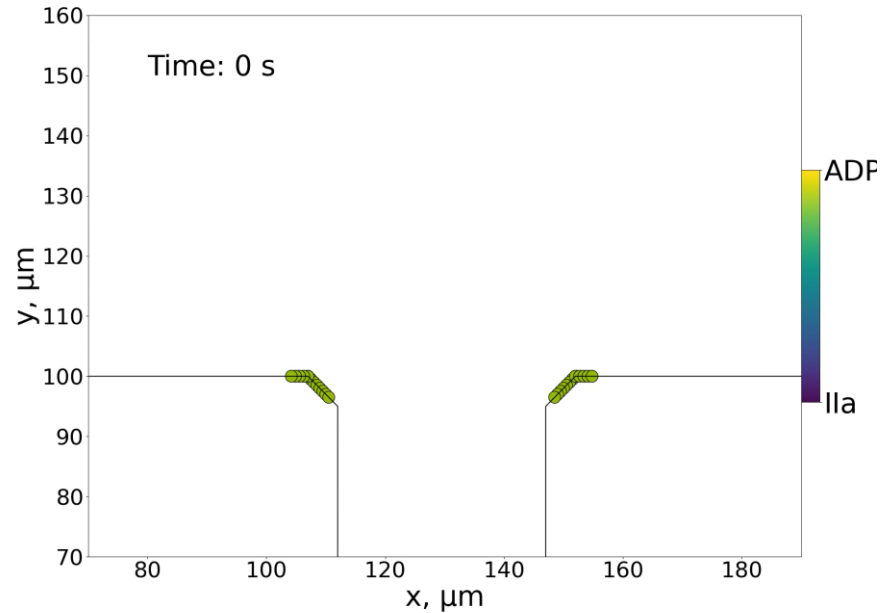


# Динамика в случае режима «гемостаз»

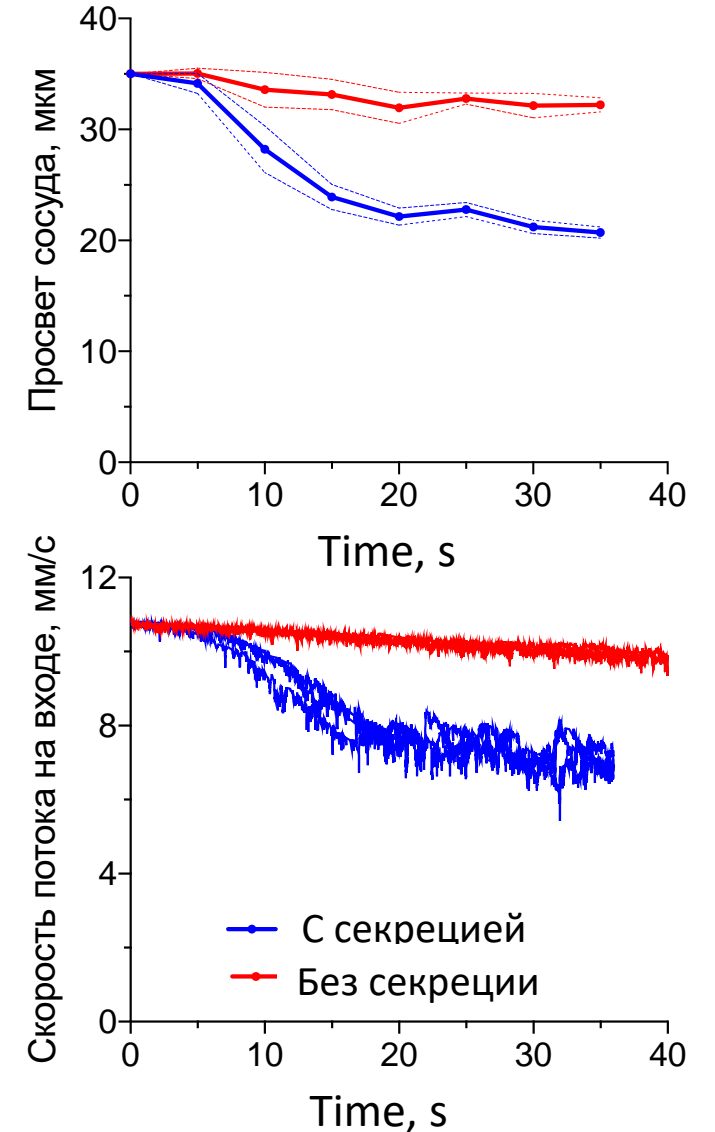
## Секреция плотных гранул



## Отсутствие секреции гранул



## Динамика изменения просвета сосуда и скорости потока

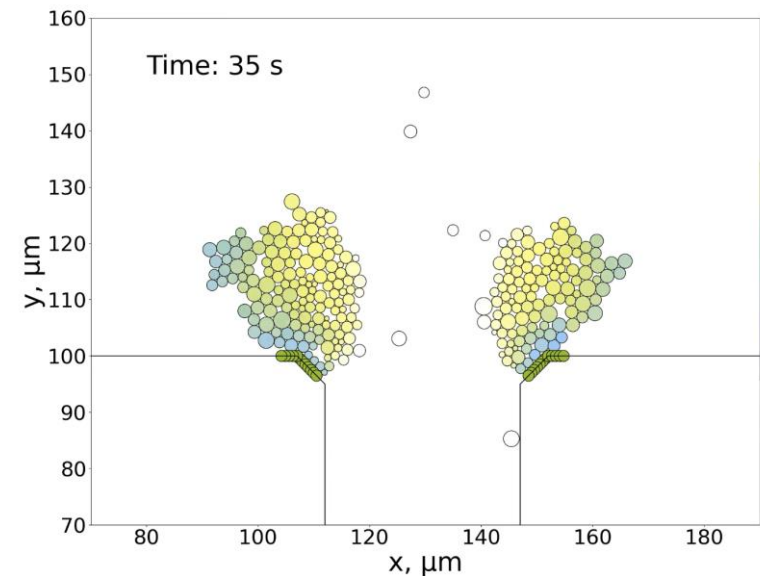
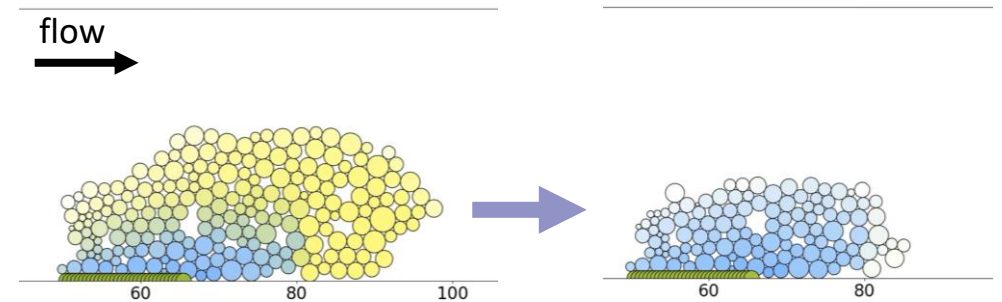


Сужение просвета сосуда происходит только в случае наличия секреции плотных гранул

# Выводы

Полученные *in silico* результаты позволяют предположить ключевую роль секреции плотных гранул в формировании тромба:

1. В случае непроникающего повреждения остановка секреции из-за истощения запаса гранул приводит к разборке тромба и его стабилизации.
2. Оболочка тромба, возникающая благодаря активной секреции плотных гранул, позволяет сужать просвет сосуда в случае его рассечения.



# Дальнейшие направления работы

---

1. Ускорение программной реализации модели;
2. Анализ модели в режиме гемостаза на более длительных временах;
3. Анализ влияния контракции тромбоцитов (уплотнения тромба) на динамику тромба;
4. Исследование различных механизмов ограничения активности тромбина в пространстве;
5. Более адекватное описание реакций свёртывания крови (включая полимеризацию фибрина);
6. Проверка предсказаний модели.



Спасибо за внимание!