

© 1994 г. АТАУЛЛАХАНОВ Ф.И., ГУРИЯ Г.Т., САФРОШКИНА А.Ю.

ПРОСТРАНСТВЕННЫЕ АСПЕКТЫ ДИНАМИКИ СВЕРТЫВАНИЯ КРОВИ II. ФЕНОМЕНОЛОГИЧЕСКАЯ МОДЕЛЬ

Динамика процессов структурообразования при свертывании крови исследована в рамках реакционно-диффузионной модели, основанной на современных биохимических представлениях. Анализ модели показал, что механизм, по которому происходит структурообразование в крови, существенно отличается от широко известного механизма открытого Тьюрингом. Показано, что при свертывании кровь ведет себя как специфическая активная среда нового типа, в которой формирование пространственных структур происходит в результате взаимодействия двух концентрационных автоволн.

Впервые возможность формирования стационарных пространственных структур в реакционно-диффузионных системах была предсказана Тьюрингом в 1952 г. [1]. Позднее теоретически было показано, что в подобных системах могут также образовываться и регулярные пространственно-временные структуры в виде распространяющихся волн [2-4]. Именно такие структуры в виде концентрических и спиральных волн были открыты в химической системе Белоусова-Жаботинского [5,6]. Затем аналогичные волны были также обнаружены в популяциях так называемых «социальных» амёб *Dictyostelium discoideum* [7], в сердечной ткани [8], в отдельных клетках [9] и некоторых других системах, обобщенно называемых активными средами. Недавно в реальной химической системе были открыты и стационарные структуры, предсказанные Тьюрингом [10,11].

Изучение систем, в которых наблюдались эффекты пространственной или пространственно-временной самоорганизации, показывает, что все они имеют сходные принципы своего кинетического устройства [12-14]. Теоретические методы, разработанные в связи с решением проблем структурообразования [15,16], по существу обобщают известные методы нелинейной динамики [17-19], составляя современную теорию диссипативных структур – синергетику.

Анализ современных представлений о системе свертывания крови показал, что биохимическая кинетика процессов свертывания обладает рядом характерных для активных сред черт, обуславливающих формирование в них пространственно-временных структур. Представленное в данной работе исследование математической модели показывает, что система свертывания крови обладает необходимыми свойствами для формирования локализованных и пространственно-регулярных диссипативных структур в крови человека. При этом выясняется, что формирование этих структур, должно происходить по механизму, существенно отличному от предложенного Тьюрингом. Исследование этого механизма позволяет заключить, что кровь представляет собой весьма специфическую активную среду нового типа, структурообразование в которой является результатом взаимодействия распространяющихся автоволн.

Динамика системы свертывания крови определяется производством и распределением по пространству веществ двух типов: факторов свертывания и факторов, препятствующих свертыванию [20–22]. В реальных кровеносных сосудах свертывание активируется факторами, выделяющимися в месте повреждения. Эти факторы запускают каскад биохимических реакций, ведущих к появлению тромбина. Каскад охвачен петлями положительных обратных связей. [23] После активации, как показывают эксперименты *in vitro* в системах с полным перемешиванием, кинетика нарастания концентрации тромбина носит взрывной, самоускоряющийся – экспоненциальный характер [22,25]. Активация свертывания происходит четко выраженным пороговым образом [24,25]. Подпороговые концентрации активирующих факторов практически не приводят к образованию тромбина.

Экспоненциальное нарастание тромбина во времени после активации сменяется столь же резким спадом. Это связано с появлением в крови ингибиторов тромбина и факторов, препятствующих его производству – факторов антисвертывания [26]. Некоторые компоненты ингибиторной системы, как например протеин С, являются ферментами, активация которых запускается непосредственно тромбином. В результате, появление в плазме больших концентраций тромбина вызывает активацию реакций, блокирующих его собственное производство [27].

Как известно из общей теории активных сред, в реакционно-диффузионных системах с самоускоряющимся характером точечной кинетики могут существовать нелинейные, незатухающие, самоподдерживающиеся волны – автоволны, характеристики которых зависят не от способа их инициации, а от собственно кинетического устройства системы [12–15]. В соответствии с этим экспоненциальность кинетики нарастания концентрации тромбина в каждой точке и его диффузия делают возможным автоволновое распространение тромбина по пространству. Это означает, что в крови процесс активации свертывания будет распространяться в виде фронтов нелинейных самоподдерживающихся концентрационных тромбиновых автоволн. Распространение тромбиновой автоволны обеспечивает движение фронта полимеризации фибрина, то есть собственно управляет ростом фибринового сгустка в крови.

Формирующиеся в реальной крови фибриновые сгустки (тромбы) представляют собой пространственно локализованные образования. Во всех же изученных до сих пор активных средах автоволны распространяются без затухания вплоть до естественных пространственных границ системы. В нашем представлении это означает, что система свертывания обеспечивает не только возникновение и распространение тромбиновой автоволны в крови, но и ее остановку. Ограничение дальности распространения тромбиновой автоволны обусловлено, по нашему мнению, характером кинетики реакций, обеспечивающих блокирование синтеза тромбина после достижения им своего максимума значения. При этом ключевую роль, как показывает анализ биохимических данных, должны играть те реакции, которые запускаются самим тромбином.

Механизмы реакций, обеспечивающих производство антисвертывающих факторов, недостаточно полно изучены, поэтому в данной работе мы ограничились упрощенной математической моделью. Она описывает кинетику производства и диффузии по пространству только двух факторов: фактора свертывания – тромбина и фактора, препятствующего свертыванию, подобного белку С. Модель предполагает, что синтез антисвертывающего фактора запускается тромбином и носит автокаталитический пороговый характер.

Математическая модель сводится к уравнениям:

$$\frac{\partial \theta}{\partial t} = \frac{\alpha \theta^2}{\theta + \theta_0} - \chi_1 \theta - \gamma \theta \varphi + D_1 \Delta \theta \quad (1)$$

$$\frac{\partial \varphi}{\partial t} = \beta \theta (1 - \varphi / C) [1 + (\varphi / \varphi_0)^2] - \chi_2 \varphi + D_2 \Delta \varphi \quad (2)$$

где Δ – оператор Лапласа; $\theta \equiv \theta(\vec{r}, t)$ – концентрация ключевого фактора свертывания – тромбина, $\varphi \equiv \varphi(\vec{r}, t)$ – концентрация антисвертывающего фактора в точке системы с координатами $\vec{r} = (x, y, z)$, в момент времени t . Коэффициенты χ_1 и χ_2 отображают пассивные утечки соответствующих веществ; α и β определяют скорости производства тромбина и антисвертывающего фактора соответственно; γ отображает влияние антисвертывающего фактора на уменьшение концентрации тромбина; C характеризует предельную концентрацию антисвертывающего фактора крови. D_1 и D_2 – коэффициенты диффузии. Величина $\theta_0 \chi_1 / (\alpha - \chi_1)$ соответствует пороговой концентрации тромбина. Иными словами, модель учитывает, что свертывание, являясь пороговым процессом, запускается только в случае, если начальный стимул достаточно силен.

Несложный анализ показывает, что нулевое, пространственно однородное, стационарное состояние системы является устойчивым по отношению к малым возмущениям. Однако, если в результате флуктуации или в результате стимуляции извне в некоторой области пространства концентрация тромбина превысит пороговое значение, то в системе может сформироваться тромбиновая автоволна. Используя известные методы [28, 29] из уравнения (1) для скорости тромбинового фронта получим оценку:

$$v \sim 2\sqrt{\alpha D_1} \quad (3)$$

В каждой точке, через которую проходит тромбиновый фронт нарастание концентрации тромбина, как видно из уравнения (2), запускает взрывное самоускоряющееся производство антисвертывающего фактора. Это, в частности, делает возможным распространение последнего по пространству автоволновым образом. В этом несложно убедиться строго математически. Действительно, уравнение (2), если рассматривать в нем θ как параметр, по своему виду относится к подробно изученному классу уравнений с бистабильной кинетикой, которые, как хорошо известно, допускают решения в виде автоволны [29]. Из уравнения (2) также видно, что волна антисвертывающего фактора может распространяться только по области, в которой концентрация тромбина достаточно высока, т.е. там, где ранее уже прошла тромбиновая волна.

Для определения скорости второй волны и характера ее взаимодействия с первой, были выполнены компьютерные расчеты. На отрезке прямой длиной $L = 1,5$ мм с непроницаемыми граничными условиями рассматривалось поведение системы (1)–(2), исходно находящейся в своем устойчивом стационарном состоянии: $\theta_{st}(\vec{r}) = 0$, $\varphi_{st}(\vec{r}) = 0$. Волна инициировалась локальным повышением концентрации тромбина вблизи левой границы. Вычисления производились по схеме Эйлера [30]. Используемые при численном интегрировании параметры модели приведены в таблице 1. Оценки параметров сделаны на основании работ по биохимии и кинетике процессов свертывания [20–23].

Таблица 1

Значения параметров, используемых в математической модели

α , мин ⁻¹	β , мин ⁻¹	γ , мин ⁻¹ нМ ⁻¹	θ_0 , нМ	φ_0 , нМ
2,0	0,0015	5,0	3,0	0,005
C, нМ	χ_1 , мин ⁻¹	χ_2 , мин ⁻¹	D_1 , см ² /с	D_2 , см ² /с
5,0	0,05	0,35	10 ⁻⁷	10 ⁻⁷

Исследование математической модели показало, что при достаточно высоких значениях параметра $\theta_0 > 2.4$, характеризующего величину порога, в системе свертывания реализуется режим, при котором из начального возмущения сначала формируется тромбиновая волна, а спустя определенное время ей во след стартует волна антисвертывания. Последняя, распространяясь сначала с большей, чем первая волна, скоростью, по мере приближения к переднему фронту заметно ослабляет тромбиновую волну по амплитуде, так что в определенный момент распределение тромбина по пространству всюду оказывается подпороговым. После этого тромбиновая волна, а с ней и волна антисвертывания, гаснут сами по себе. (рис.1) Экспериментально это должно было бы соответствовать формированию в области, где прошла тромбиновая волна, твердого сгустка с радиусом, совпадающим с дальностью распространения этой волны.

Расчеты показывают, что изменение формы начального импульса в широких пределах незначительно меняет дальность распространения волны свертывания. Иначе говоря, размер формирующегося тромба определяется не начальными условиями, а свойствами самих уравнений (1)–(2), отражающих кинетическое устройство системы. В этом смысле дальность распространения волны, то есть размер сгустка, выступает как внутренняя собственная характеристика системы – ее автомасштаб.

В численном эксперименте обнаруживается, что вследствие диффузии антисвертывающего фактора в область, непосредственно окружающую сформировавшийся сгусток, способность к свертыванию там оказывается подавленной. Она восстанавливается лишь через длительное время после исчезновения тромбиновой волны. Тем самым, рассматриваемая нами модель описывает способность системы образовывать зону несвертывания, «жидкую» зону вокруг сгустков конечного размера.

Проведенное численное исследование помимо описания формирования локализованного тромба предсказывает также возможность формирования других пространственно-регулярных структур. Так, при уменьшении параметра θ_0 ниже определенного значения $\theta_0 < 2,3$ (в диапазоне значений $\theta_0 > 1,3$), поведение системы качественно меняется. Вторая волна, нагоняя первую, ослабляет ее на несколько порядков по амплитуде (и, как следствие, ослабляется сама). Однако эта «ослабленная» малоамплитудная тромбиновая волна все же остается надпороговой и продолжает распространяться, удаляясь от сформировавшегося у нее в тылу твердого сгустка. В силу своей малоамплитудности эта волна не вызывает сколько-нибудь заметного свертывания крови. Когда она удаляется от первичного сгустка на расстояние порядка его радиуса, влияние антисвертывающего фактора практически исчезает. Тромбиновая волна начинает стремительно усиливаться по амплитуде, вызывая локальное свертывание в новом месте (рис.2).

В тот момент, когда амплитуда тромбиновой волны достигает критического значения, при котором локальная концентрация антисвертывающего фактора превышает значение φ_0 , начинает формироваться антисвертывающая волна. Последняя, родившись в точке тромбинового максимума, начинает распространяться как вперед, так и назад, расщепляя тромбиновый «холм» на две части. Двигущаясь вперед волна антисвертывания, настигая фронт тромбиновой волны, резко ослабляет ее, но не гасит окончательно. Еще раз повторяется описанная ранее последовательность событий. Экспериментально это должно соответствовать случаю, когда в результате после второго сгустка формируется третий, потом четвертый и т.д. (рис.2) В двумерном случае это соответствовало бы формированию системы концентрических колец заподимеризовавшейся крови.

Примечательна судьба волн движущихся назад. Оказывается, при одних значениях параметров ($1,3 < \theta_0 < 1,8$) обратная волна антисвертывающего

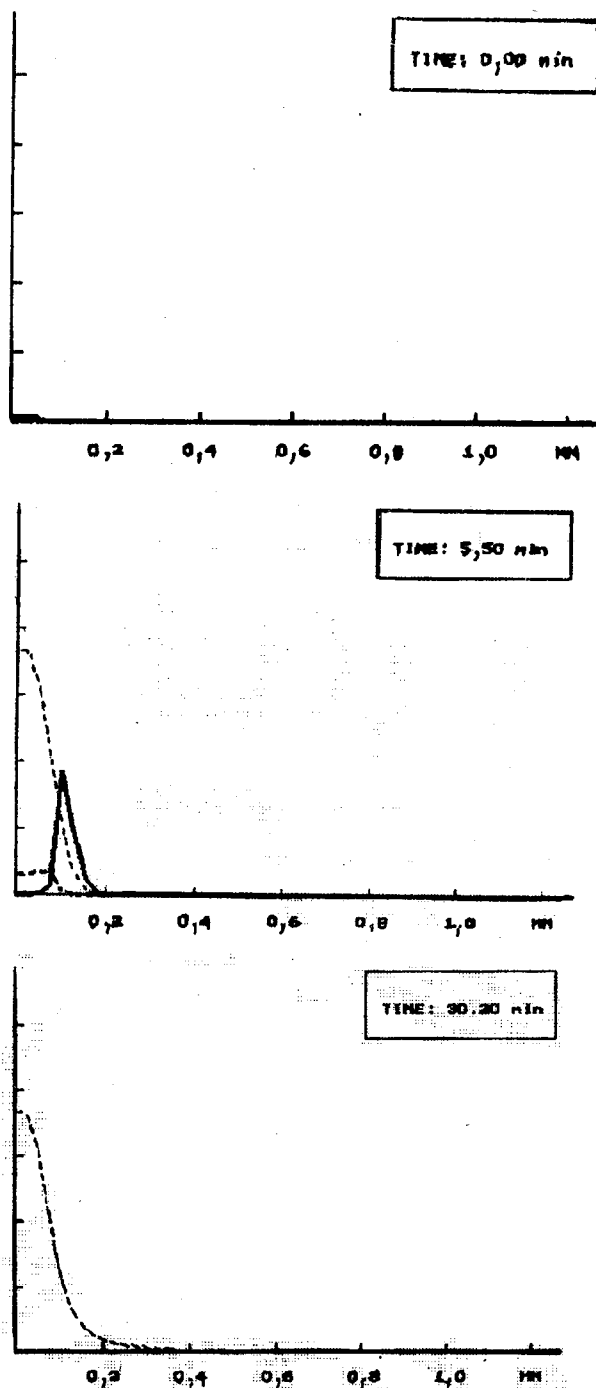


Рис. 1. Последовательные стадии формирования локализованного фибринового сгустка. Здесь и далее сплошной линией показана концентрация тромбина, толстой пунктирной линией – концентрация антисвертывающего фактора, тонкой пунктирной линией показано распределение фибрина. Расчеты проведены при значении параметра $\theta_0 = 3,0$. Значения остальных параметров совпадают с приведенными в Табл.1.

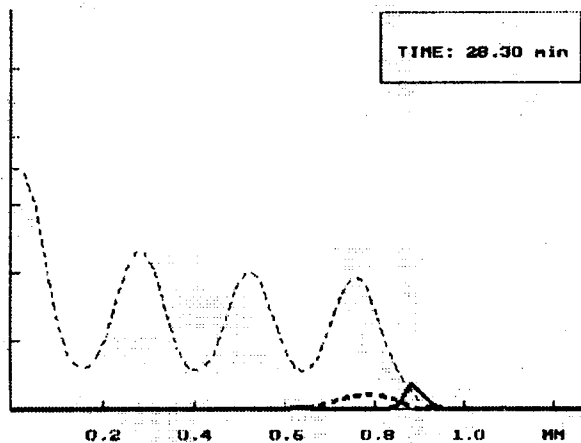


Рис. 2. Формирующаяся пространственно-регулярная структура в виде последовательно возникающих фибриновых сгустков ($\theta_0 = 1,5$)

фактора достигает остаток тромбинового холма,двигающегося назад, и ослабляет его до подпорогового уровня (рис.2). После этого обе волны гаснут.

При значениях $1,9 < \theta_0 < 2,3$ мы наблюдаем в численном эксперименте своеобразный эффект типа эхо. Антисвертывающей волне не удается подавить до подпорогового значения амплитуду тромбинового максимума,двигающегося назад (рис.3). И он, оставаясь запороговым, продолжает двигаться в малоамплитудном виде через «несвертывающуюся» зону, постепенно уходя из зоны влияния антисвертывающего фактора. После того, как максимум этой волны проходит зону пониженного свертывания, его амплитуда начинает вновь расти. Амплитуда этой обратной волны достигает своего абсолютного максимума точно в том месте, где он уже был ранее. Тромбиновая волна впервые появилась в этой зоне, прийдя с противоположной стороны. Если в зоне, куда пришло эхо, полимеризация

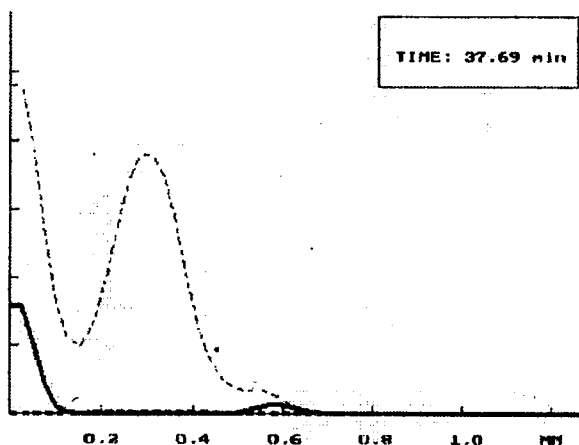


Рис. 3. Формирующаяся последовательность фибриновых сгустков при наличии эффекта типа эха ($\theta_0 = 2,2$).

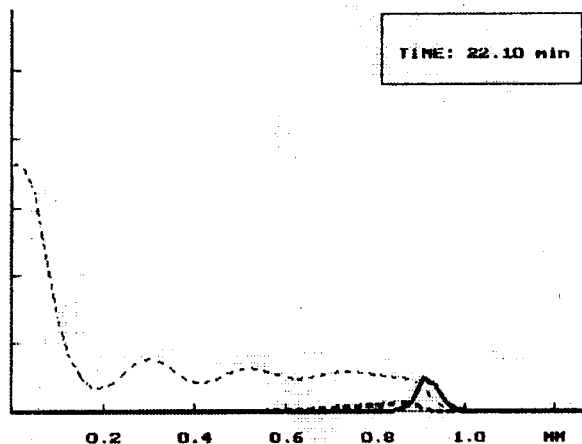


Рис. 4. Сформировавшийся, центральный, хорошо запolyмеризовавшийся сгусток и последовательно формирующиеся вокруг него зоны с низкой степенью запolyмеризованности ($\theta_0 = 0,5$).

фибрина ранее прошла не полностью, то с приходом возвратной эхо-подобной волны процесс полимеризации продолжится (рис. 3).

Наконец, было обнаружено, что когда порог по отношению к свертыванию очень мал ($\theta_0 < 1,2$), то пространственная картина свертывания крови определяется следующим волновым режимом (рис.4). После локальной инициации свертывания, как обычно, формируется тромбиновая волна большой амплитуды, вызывающая образование первого сгустка. Затем формируется идущая ей вслед волна антисвертывающего фактора. Последняя достигает первую, ослабляет ее, но не гасит. Однако, малоамплитудная тромбиновая волна впрямь никогда не увеличивается до амплитуд, сопоставимых с имевшими место при формировании первичного сгустка. Испытывая периодические, затухающие колебания, она выходит на стационарный режим распространения (рис.4). При этом следом за ней с той же скоростью движется малоамплитудная волна антисвертывающего фактора.

Этот режим соответствовал бы в эксперименте быстрому образованию в крови твердого, хорошо запolyмеризовавшегося центрального сгустка и медленно растущей вокруг него зоны, в которой степень полимеризации фибрина мала. Эта зона постепенно расширяется до естественных границ. Движущейся фронт полимеризации ведет себя в этом случае точно так же, как и хорошо изученные автоволны в активных средах [14,31]. Скорость этого фронта является автомоделной переменной, зависящей не от начальных условий, а только от собственной внутренней кинетики системы.

Обсуждение результатов

Проведенный теоретический анализ кинетического устройства системы свертывания показал, что в крови человека имеют место все необходимые условия для формирования как локализованных, так и пространственно регулярных диссипативных структур. Из нашего рассмотрения следует, что формирование этих структур должно происходить по сугубо волновому механизму, отличному от ранее известных механизмов структурообразования.

Внешне формирование в исходно однородной среде пространственно упорядоченных структур путем последовательного рождения друг за другом новых

структурных элементов напоминает рост колец Лизиганга [32], однако механизмы этих процессов не имеют ничего общего между собой [33]. В то же время строгое последовательное пространственное упорядочение, при котором новые структурные элементы возникают на некотором расстоянии от ранее сформировавшихся, не может быть описано и с позиций теории Тьюринга [1]. Эта теория предполагает, что условия структурообразования, возникающие в результате неустойчивости, тотальны, т.е. единообразны во всех точках рассматриваемой системы. Вследствие такой закритической бифуркации рождение структур по Тьюрингу может происходить всюду по пространству одновременно, т.е. параллельно в разных частях системы. При этом в принципе невозможно описать образование в исходно однородной неограниченной системе локализованных диссипативных структур конечного размера типа шарообразных сгустков.

Исследование докритических бифуркаций в реакционно-диффузионных системах показало, что рост пространственных паттернов идет путем деления ранее сформировавшихся структурных блоков, внешне напоминая деление клеток [34-36]. В отличие от этого в рассматриваемой системе формирование регулярной пространственной структуры должно идти путем добавления вновь возникающих структурных элементов к ранее сформировавшимся.

При формировании в рассматриваемой системе локализованных диссипативных структур (рис.1), которым в эксперименте соответствовали бы сгустки конечных размеров, мы по сути имеем дело с новым необычным феноменом, когда конечный размер объекта оказывается зависящим не от способа инициации, а от собственно кинетического устройства системы. В этом смысле размер сгустка представляет собой типичную собственную характеристику системы — ее внутренний масштаб (автомасштаб), т.е. характеристику, подобную собственной частоте автоколебаний и скорости автоволн в известных активных средах. Тем самым при анализе системы свертывания мы столкнулись с новой автохарактеристикой неравновесных сред — дальностью распространения волны.

Отметим, что не только размер сгустка, но и все прочие пространственные масштабы структур в рассматриваемой системе, такие как толщина зоны с пониженной способностью к свертыванию, ширины образующихся колец, не зависят от способа инициации свертывания. Поэтому обнаруженное явление в целом уместно было бы назвать автомасштабированием (автоскейлингом).

Рассмотренный нами механизм структурообразования достаточен для математического описания как конечных уединенных объектов типа сгустков, так и последовательно формирующихся концентрических колец. В рамках этого механизма кровь выступает как среда, в динамике свертывания которой оказываются существенными два сцепленных самоускоряющихся пороговых процесса. Вследствие этого тромбообразование представляет собой своеобразный, сугубо двух-автоволновой процесс.

Общая физико-математическая теория таких существенно биавтокаталитических, двухавтоволновых сред к настоящему времени не развита. Это, видимо, связано с тем, что во всех детально изученных до сих пор активных средах в качестве автокаталитической всегда выступала только одна переменная [12-14, 37-39]. Как показало исследование предложенной нами модели в существенно биавтокаталитической системе имеется ряд новых неожиданных особенностей.

1) Наличие в активных средах изученных ранее типов одной автокаталитической переменной предопределяет возможность полного исчерпания ресурсов системы по всему пространству. Никакой самолимитированности в этих средах нет. Формирующиеся в них волны и фронты распространяются до естественных границ. (Точно такова ситуация и в системах с цепными разветвленными реакциями, управляющими процессами горения и взрыва [37-40]).

Биавтокаталитичность в рассматриваемой нами системе определяет поведение

тромбиновой и антисвертывающей волн как самостоятельных, когда расстояние между их фронтами велико. Сближение фронтов приводит к тому, что волны становятся взаимозависимыми и эволюционируют, так же как и гибнут, сцепленно. Вследствие чего и могут формироваться объекты конечных размеров, т.е. может реализоваться автономный, самолимитированный по пространству процесс.

2) В отличие от традиционных однородных активных сред, в которых пониженная возбудимость (рефрактерность) обнаруживается только сзади распространяющегося фронта, в рассматриваемой нами системе механизмы торможения волны способны обеспечивать снижение способности к свертыванию и непосредственно перед тромбиновым фронтом, т.е. своеобразную «переднюю» рефрактерность. В силу этого в рассматриваемой системе мы должны иметь своеобразное «отталкивание» (замедление) распространяющихся навстречу друг другу фронтов, а не их аннигиляцию, как это имеет место в активных средах известных типов. [12,14]

3) Анализ модели показал, что в рассматриваемой нами пространственно однородной системе мог бы иметь место эффект зарождения возвратной автоволны типа эхо. Подобный эффект [41], в известных до сих пор активных средах может иметь место только при наличии пространственной неоднородности.

Вышеприведенные соображения показывают, что с позиции теории самоорганизации кровь можно рассматривать как активную среду принципиально нового типа, в которой формирование пространственных диссипативных структур должно обеспечиваться сугубо автоволновыми механизмами.

С медицинской точки зрения задача исследования механизмов функционирования системы свертывания крови является исключительно актуальной. Отметим лишь хорошо известный синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания, возникающий при многих патологических процессах [42,43]. Мы полагаем, что природа этого процесса прямо связана с двухволновым механизмом свертывания крови.

Мы благодарим А.И.Воробьева за то, что его работы и выступления стимулировали нас заняться исследованием системы свертывания крови. Выражаем признательность своим коллегам по работе: Р.И.Волковой, А.В.Похилко, Е.И.Синауридзе, В.И.Сарбашу, Б.Е.Мовшеву, за помощь в работе и плодотворные дискуссии.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского Фонда Фундаментальных исследований (грант N 93-03-5523).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Turing A.M. // Phil. Trans. Roy. Soc. (Lond.) 1952. B.237. P.37
2. Prigogine I. // Introduction to thermodynamics of irreversible processes. N.Y.: Thomas. 1955
3. Hodgkin A.L., Huxley A.F. // J. Physiol. (Lond.). 1952. V.117. P.500.
4. Романовский Ю.М., Степанова Н.В., Черновский Д.С. // Математическое моделирование в биофизике М. Наука. 1975
5. Zaikin A.N., Zhabotinsky A.M. // Nature (L.). 1970. V.225. P.535
6. Winfree A.T. // Science. 1972. V.175. P.634
7. Gerisch G. // Naturwissensch. 1971. B.58. S.430
8. Allesie M.A., Bonke F.I.M., Schopman F.J.G. // Circ. Res. 1973. V.54. P.33
9. Lechleiter J.D. // Dortmundener Dynamische Woche. 1992. S.135
10. Castens V., Dubos E., Boissonade J., De Kepper P. // Phys. Rev. Lett. 1990. V.64. P.2953
11. Epstein I.R., Lengyel I. // Physica A, 1992. V.188. P.26
12. Кринский В.И., Сельков Е.Е., Иваицкий Г.П. // Математическая биофизика клетки. М.: Наука. 1978
13. Филд Р., Бургер М. ред. // Колебания и бегущие волны в химических системах. М.: Мир. 1988
14. Васильев В.А., Романовский Ю.М., Яхно В.Г. // Автоволновые процессы. М.: Наука. 1987
15. Николис Г., Пригожин И. // Самоорганизация в неравновесных системах: от диссипативных структур к упорядоченности через флуктуации. М.: Мир. 1979.
16. Хакен Г. // Синергетика. М.: Мир. 1980
17. Андронов А.А., Витт А.А., Хайкин С.Э. // Теория колебаний. М.: Физматгиз. 1959

18. Боголюбов Н.Н., Митропольский Ю.А. // Асимптотические методы в теории нелинейных колебаний, 2-е изд. М.: Физматгиз. 1958
19. Гапонов-Грегов А.В., Рабинович М.И. // Усп. Физ. Наук. 1979. Т.128. №4. С.579
20. Fenton J.W. // Semin Thromb.Hemost.1988.V.14(3).P.234
21. Willems G.M., Lindhout T., Hermers W.Th., Hemker H.C. // Haemostasis.1989. V.5. P.189.
22. Willems G.M., Lindhout T., Hermers W.Th., Hemker H.C. // Haemostasis.1991. V.21. P.197.
23. Levin S.N. // Science.1966. V.152. P.651
24. Khanin M.A., Semenov V.V. // J.Theor.Biol. 1989. V.136. №1. P.127
25. Атауллаханов Ф.И., Волкова Р.И. и др. // Биофизика, в печати.
26. Esmton C.T. // J.Biol.Chem.1989.V.264. P.4743
27. Han C., Kwaan M.D. Semin Thromb. Hemost. 1989.V.15. №3. P.353.
28. Колмогоров А.Н., Петровский И.Р., Пискунов Н.С. // Бюлл. МГУ. Математика и механика. 1937. Т.1. №6. С.3
29. Зельдович Я.Б., Франк-Каменецкий Д.А. // ДАН СССР.1938. Т.19. С.693.
30. Березин И.С., Жидков Н.Н. // Методы вычислений. М.: Физматгиз. 1962
31. Скотт А. // Волны в активных и неравновесных средах в приложении к электронике. М.: Сов.Радио. 1977
32. Liesegang R.E. Naturwissensch.Wochenschr. 1896. V.11. P.353
33. Polezhaev A.A., Muller S.C., Chernavsky D.S. // Physica D. 1991.V.54.P.160
34. Lee K.J., McCormic W.D., Ouyang Qi, Swinney H.L. // Science.1993.V.261.P.192
35. Pearson J.E. Ibid. 1993. V.261. P.189
36. Rudovich B., Perrand J.J., Dubos E., De Kepper P. // Far from Equilibrium Dynamics of Chemical Systems. International Symposium 1993. Borki. Poland
37. Семенов Н.Н. // Цепные реакции. М.: Наука. 1986
38. Зельдович Я.Б. // ЖЭТФ 1940. Т.10. С.477
39. Ферми Э. // Научные труды в 2-х томах. М.: Наука. 1972
40. Кернер Б.С., Осипов В.В. // Автосолиитоны. М.: Наука. 1991
41. Кринский В.И., Холопов А.В. // Биофизика. 1967. Т.12. С.524
42. Балуда В.П. // Тер. архив 1979, №9. С.19
43. Зербино Д.Д., Лукаевич Л.Л. Диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови. М.: Медицина. 1989

Гематологический научный центр РАМН, Москва

Поступила в редакцию
10.10.1993

SPATIAL ASPECTS OF HUMAN BLOOD CLOTTING DYNAMICS II. PHENOMENOLOGICAL MODEL

ATAULLAKHANOV F.I., GURIA G.T., SAFROSHKINA A.YU.

National Scientific Centre for Haematology, Moscow

Pattern formation dynamics of the blood clotting system was investigated using a reaction-diffusion model based on modern biochemical concepts. It is shown through analysis of the model that the pattern formation mechanism in the blood significantly differs from the well known fundamental Turing's mechanism. Within the mechanism discovered the human blood is treated as the specific new-type active medium, in which the pattern formation is determined by the interplay of two autowaves.