



Суперкомпьютерный анализ гемостаза и тромбоза: вызовы и перспективы

Д.Ю. Нечипуренко, А.А. Масальцева, Е.С. Бершадский, М.А. Пантелеев

Физический факультет МГУ имени М.В. Ломоносова

Центр Теоретических Проблем Физико-химической Фармакологии РАН

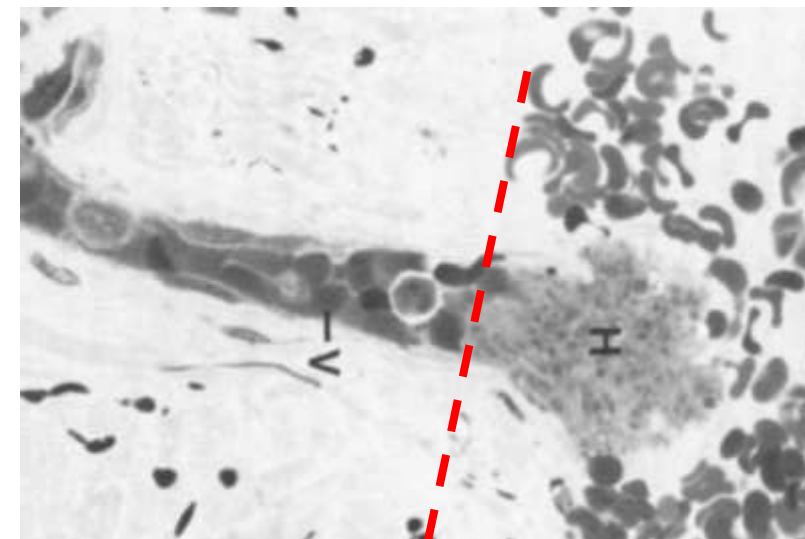
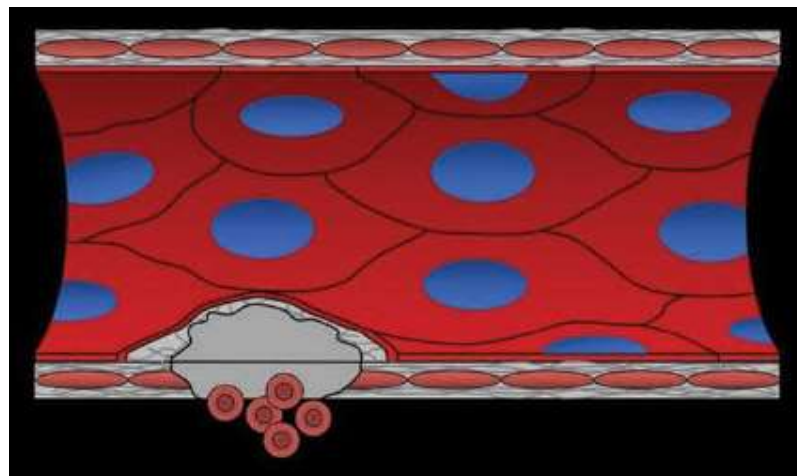
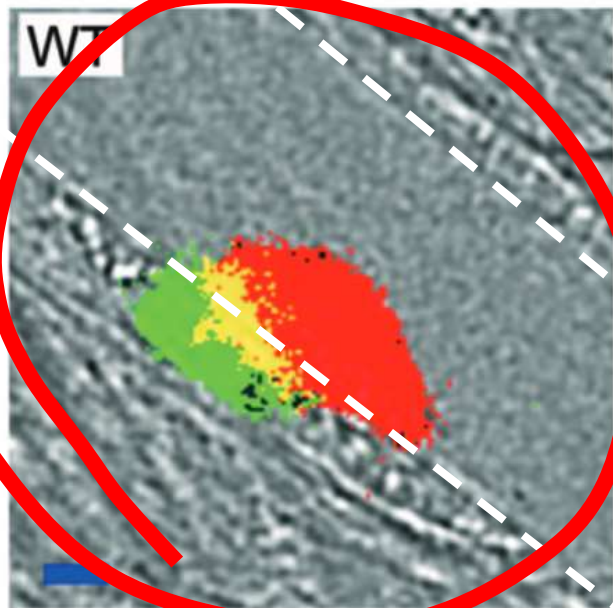
Национальный Медицинский Центр Детской Гематологии Онкологии и Иммунологии имени Д. Рогачева

Степень повреждения

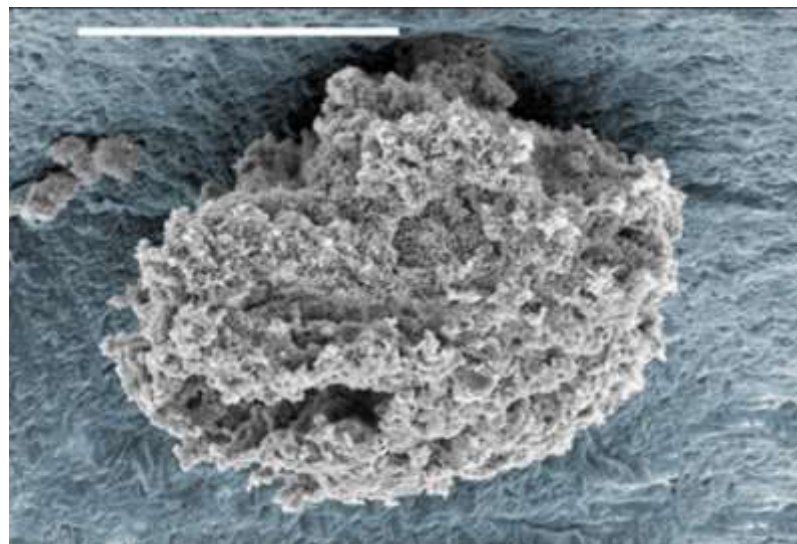
Рассечение сосуда

Проникающее

Непроникающее



Vandendries et al, 2007

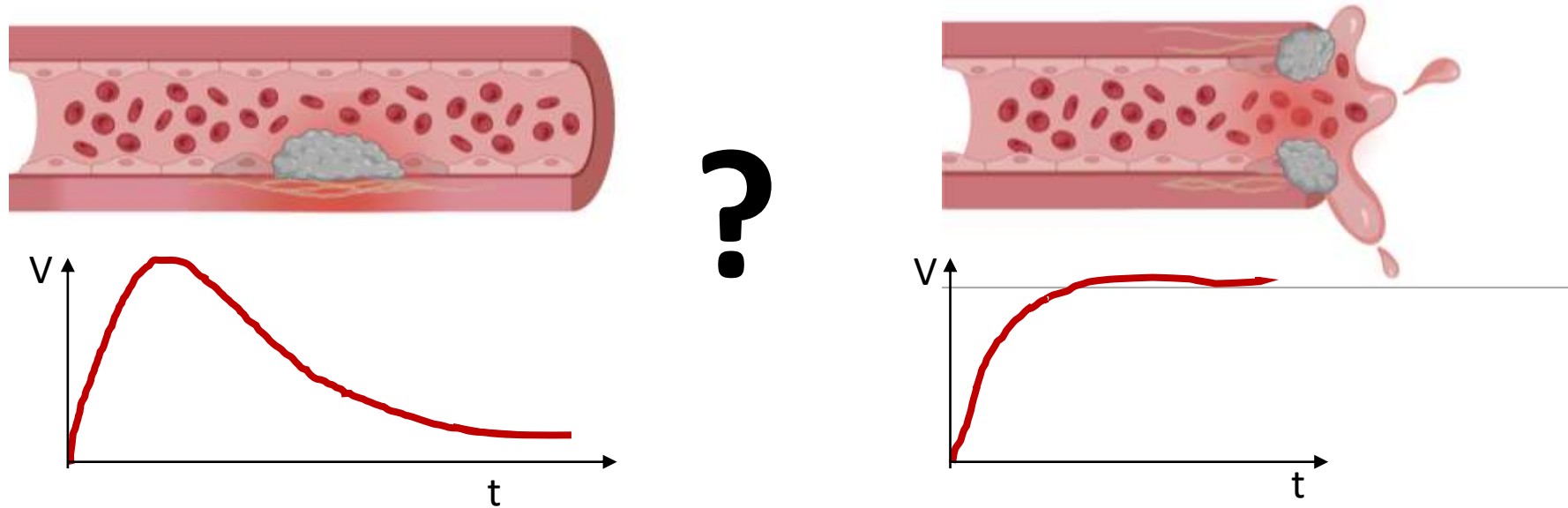


Tomaiuolo et al, 2019

Sixma et al, 1984

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

Ключевые вопросы

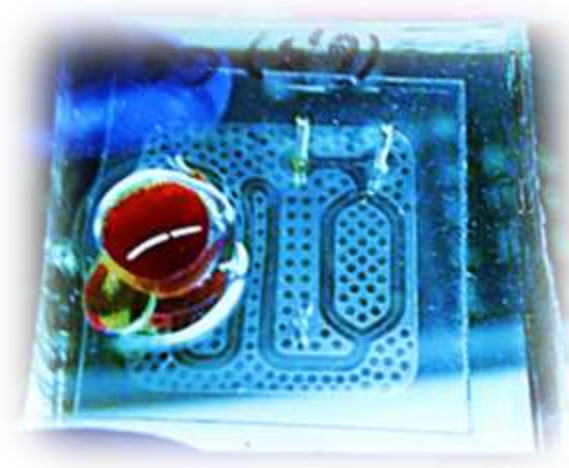


1. Каковы механизмы, обеспечивающие трёхстадийную динамику тромбообразования при непроникающем повреждении сосуда?
2. Какие факторы обеспечивают формирование стабильного гемостатического тромба при рассечении сосуда?

Основные методы

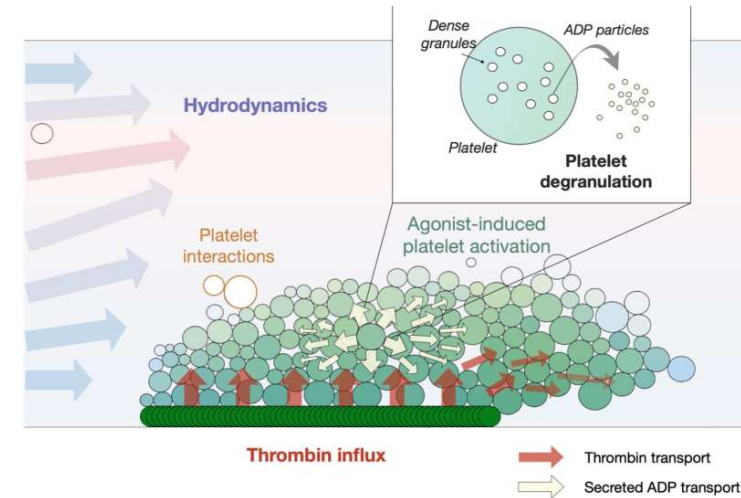
In vitro

Микрофлюидика



In silico

От молекулярной динамики до конт. моделей



In vivo

Мышиные модели



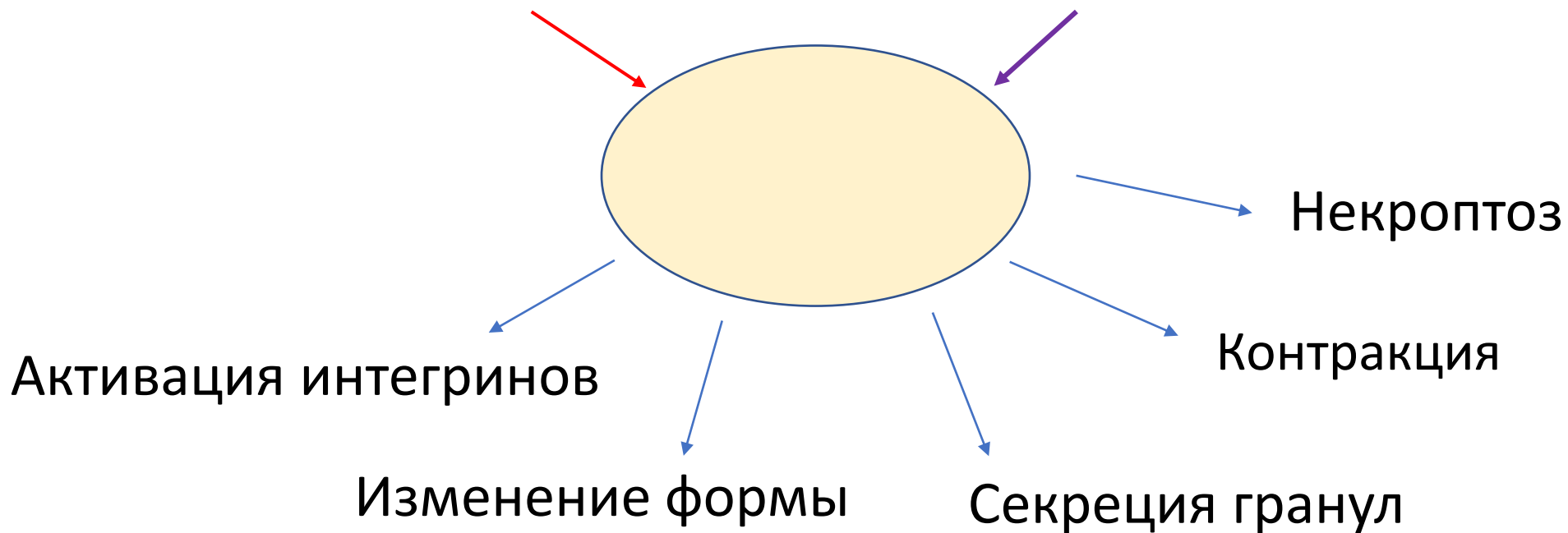
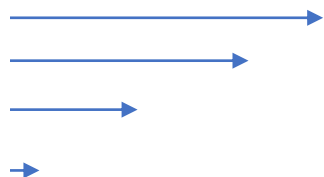
«Суперспособности» тромбоцита :

Быстрый ответ на различные стимулы:

Адгезия при
высоких сдвиговых
скоростях

Биохимические сигналы

Биомеханические сигналы

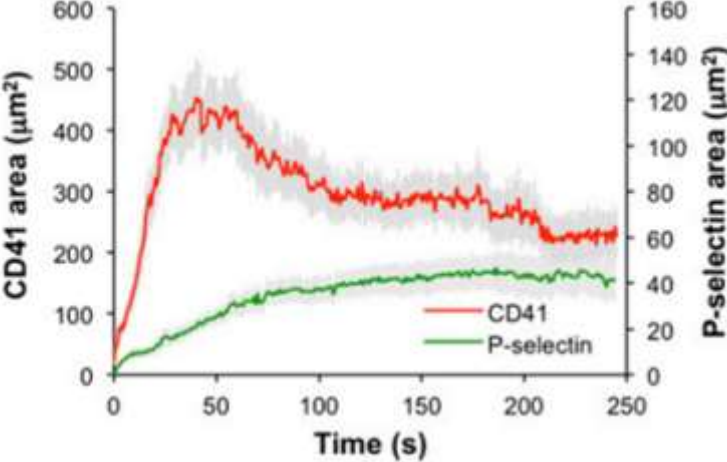
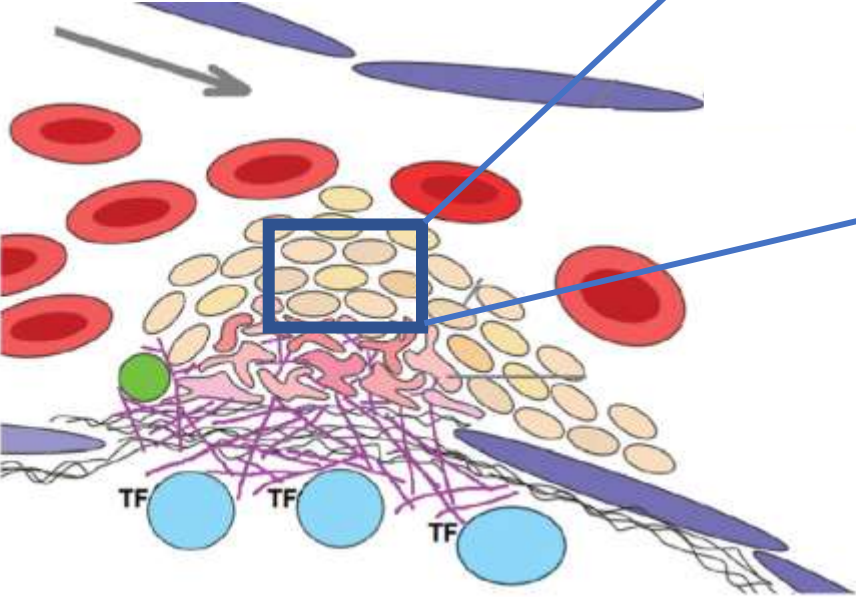
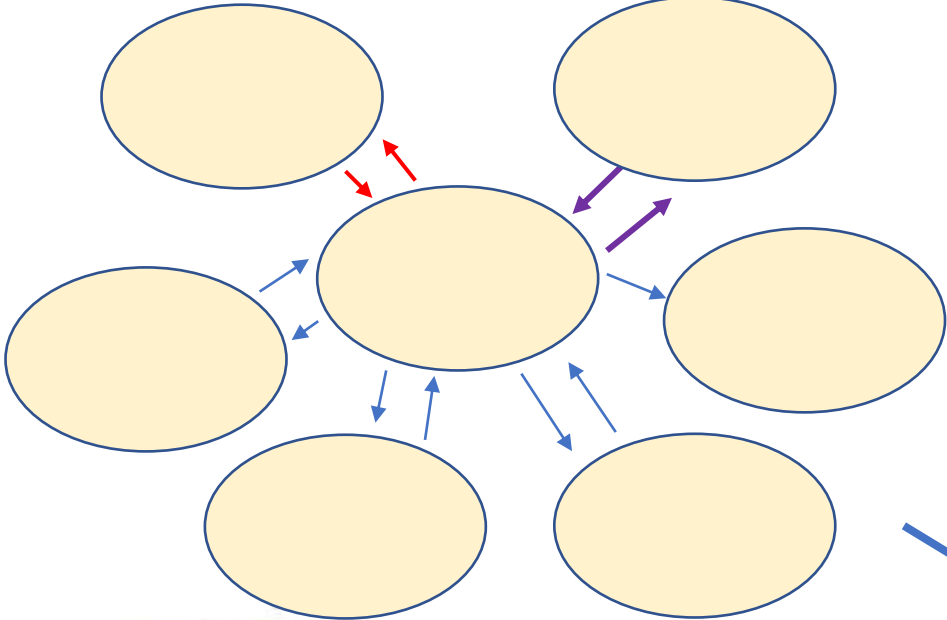


Интегрирование тромбоцитарных ответов в тромбе

Параметры микроокружения

механические взаимодействия

Функциональные ответы



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

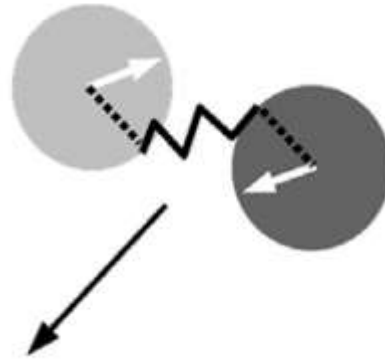
Как механика межтромбоцитарных взаимодействий обеспечивает наблюдаемую пластичность оболочки тромба?

Модель взаимодействия тромбоцитов



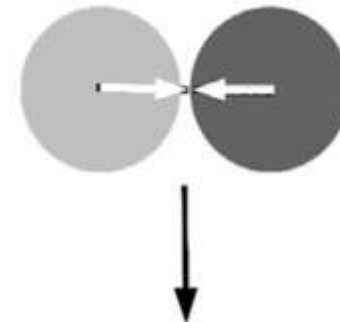
Валерия Канева

Stochastic springs-mediated interaction

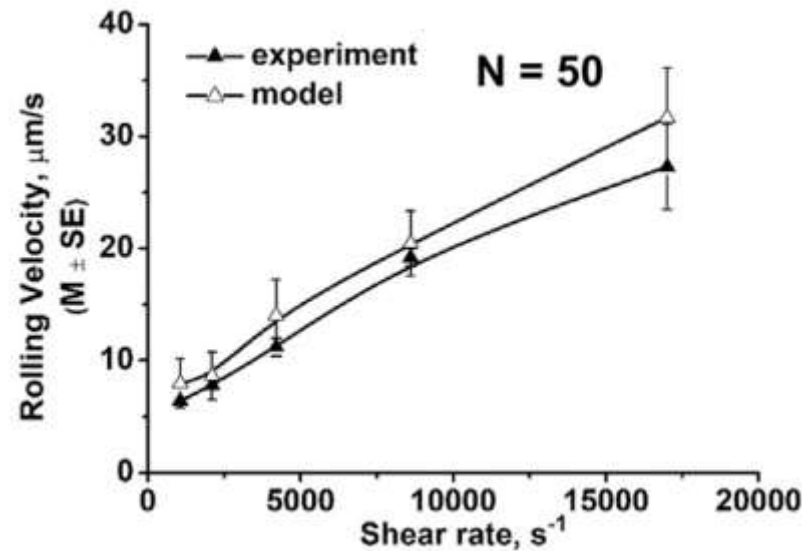
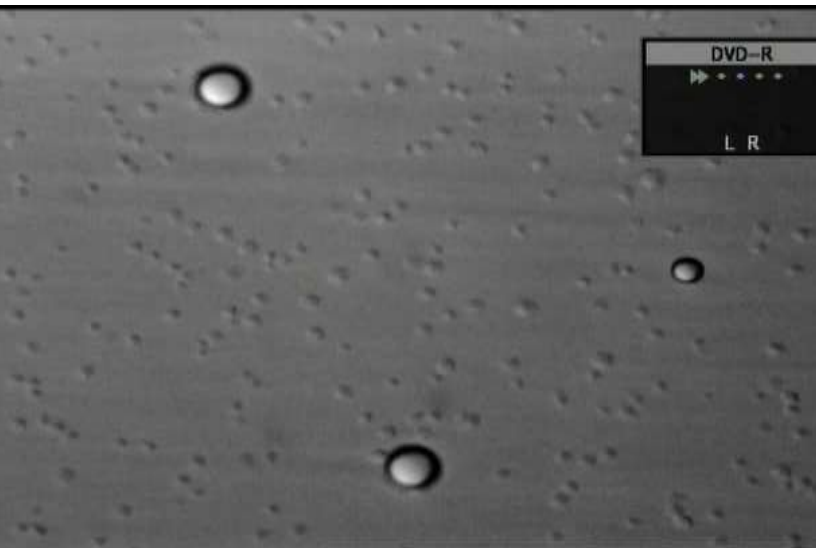


$\text{GPIb}\alpha - \text{vWF} - \text{GPIb}\alpha$

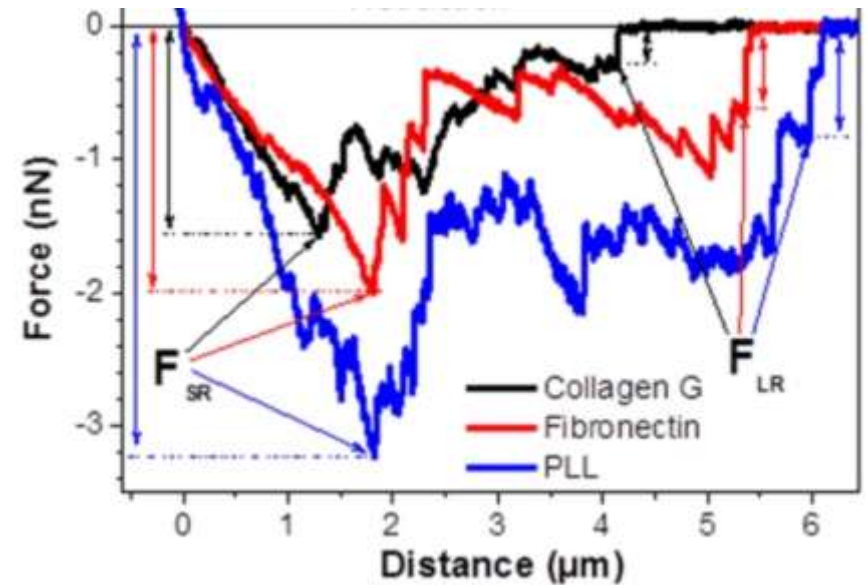
Deterministic interaction



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

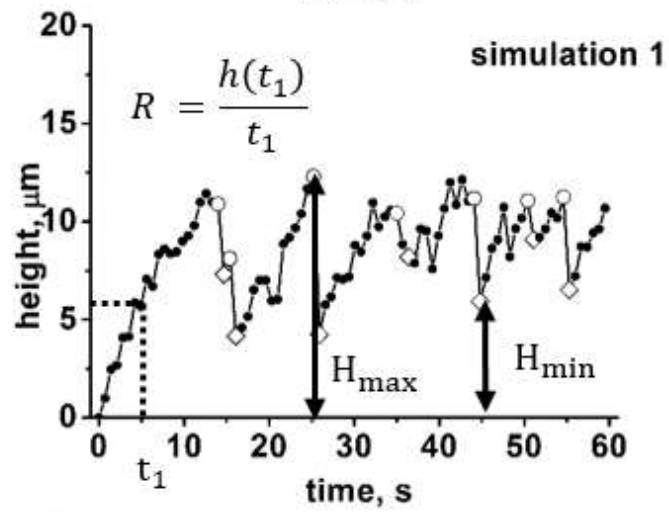
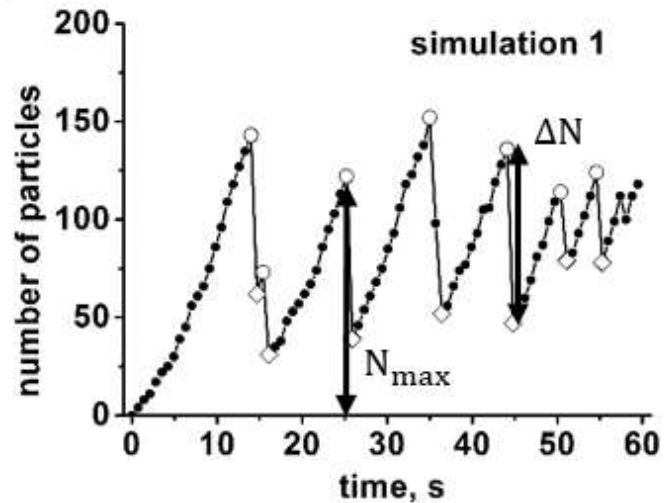


Coburn et al, 2011



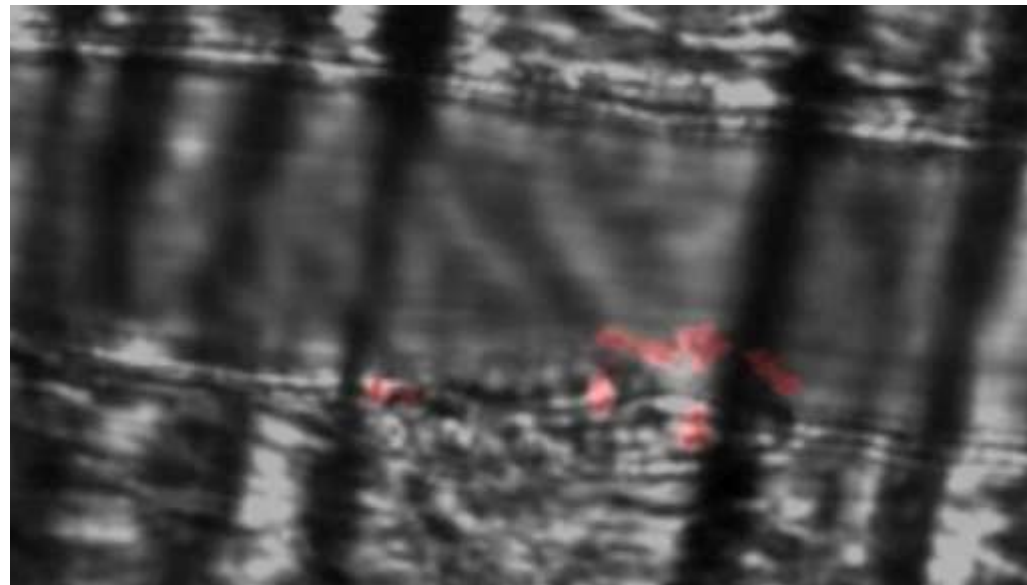
Nguyen et al, 2016

Динамика оболочки тромба в модели



Dynamics of the thrombus formation
in the model.

Kaneva et al, 2021

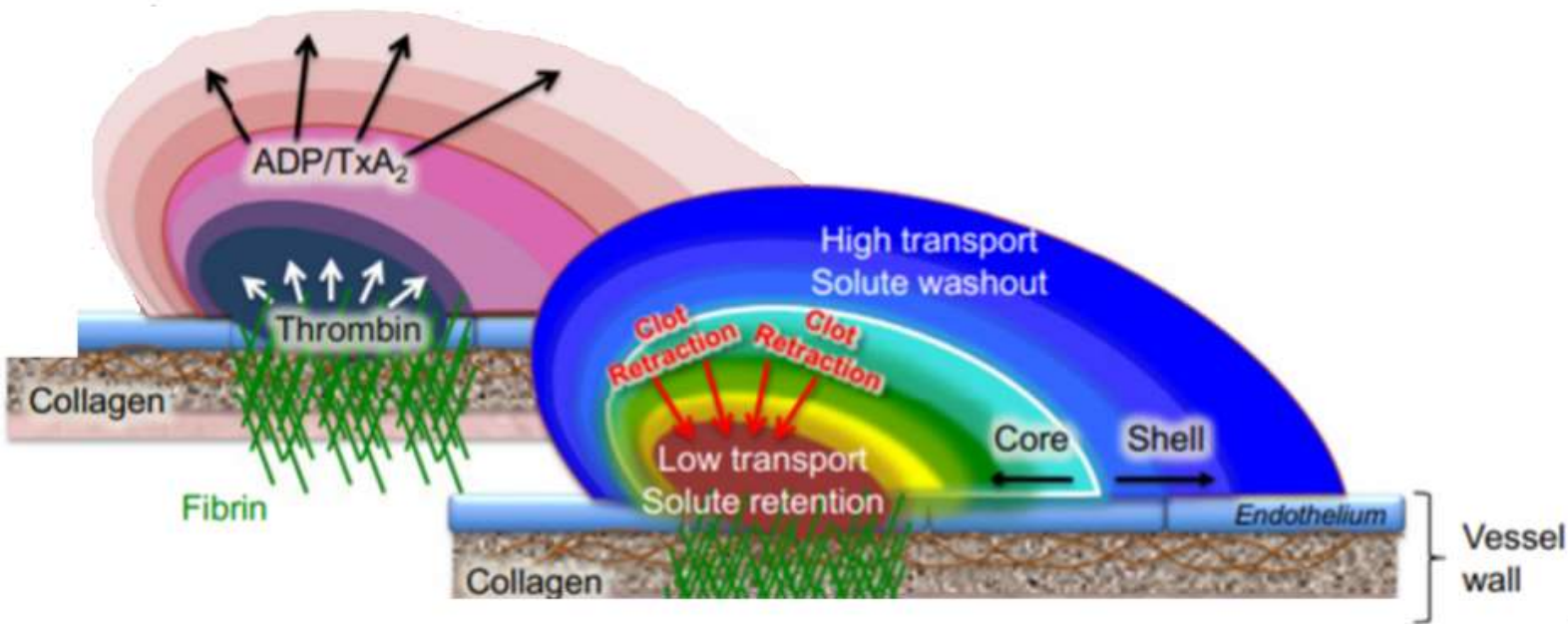


Thrombin activity
blocked with
hirudin (no core)

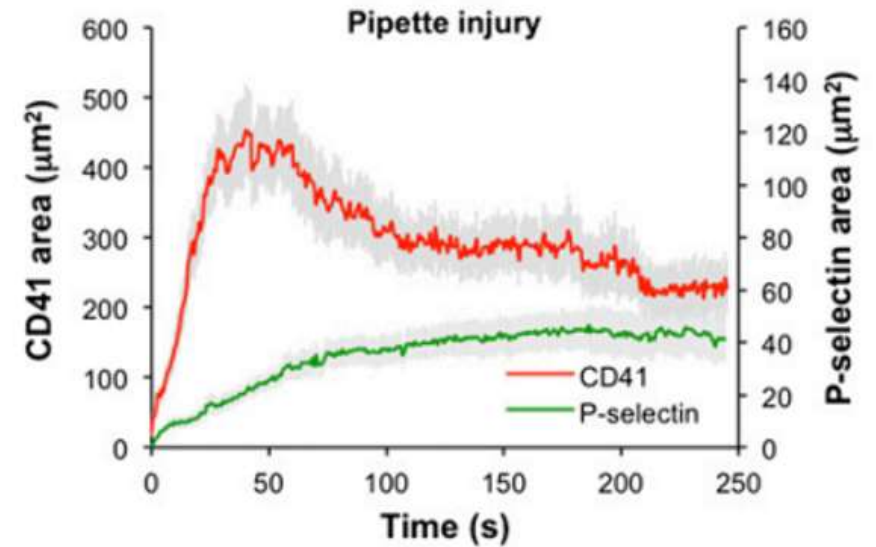
Stalker et al, 2013

- Текучесть тромба обеспечивается стохастическим характером первичных взаимодействий между клетками
- Стохастичный характер таких взаимодействий, с свою очередь, означает малое число молекулярных связей между тромбоцитами, а значит, низкий уровень их активации

Динамика гетерогенного тромба



Brass et al, Platelets, 2019



Как ядро тромба влияет на динамику оболочки?

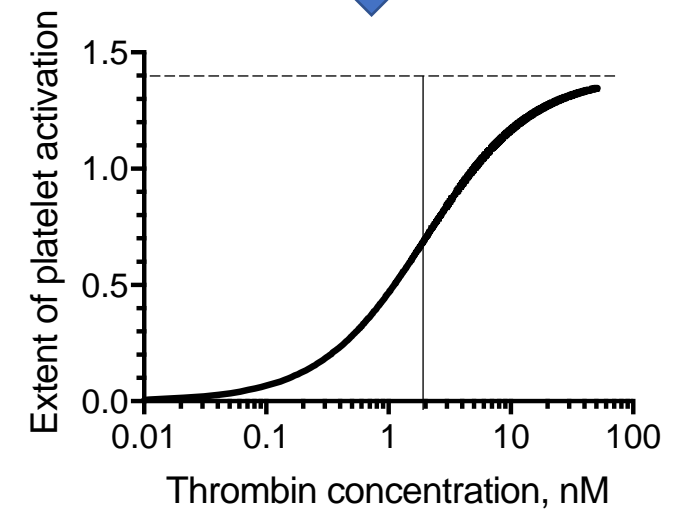
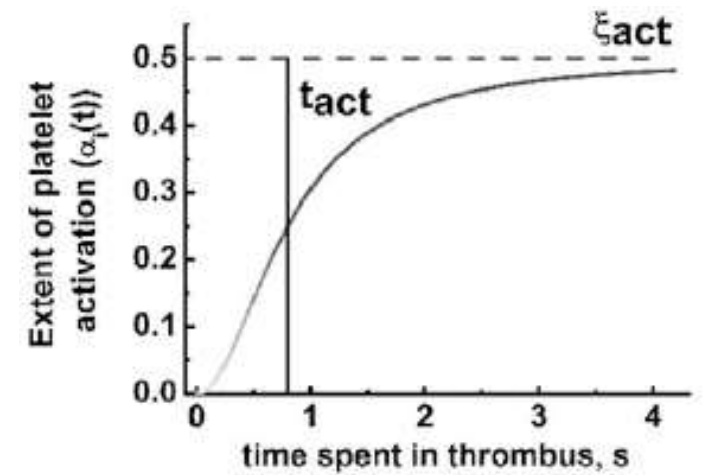
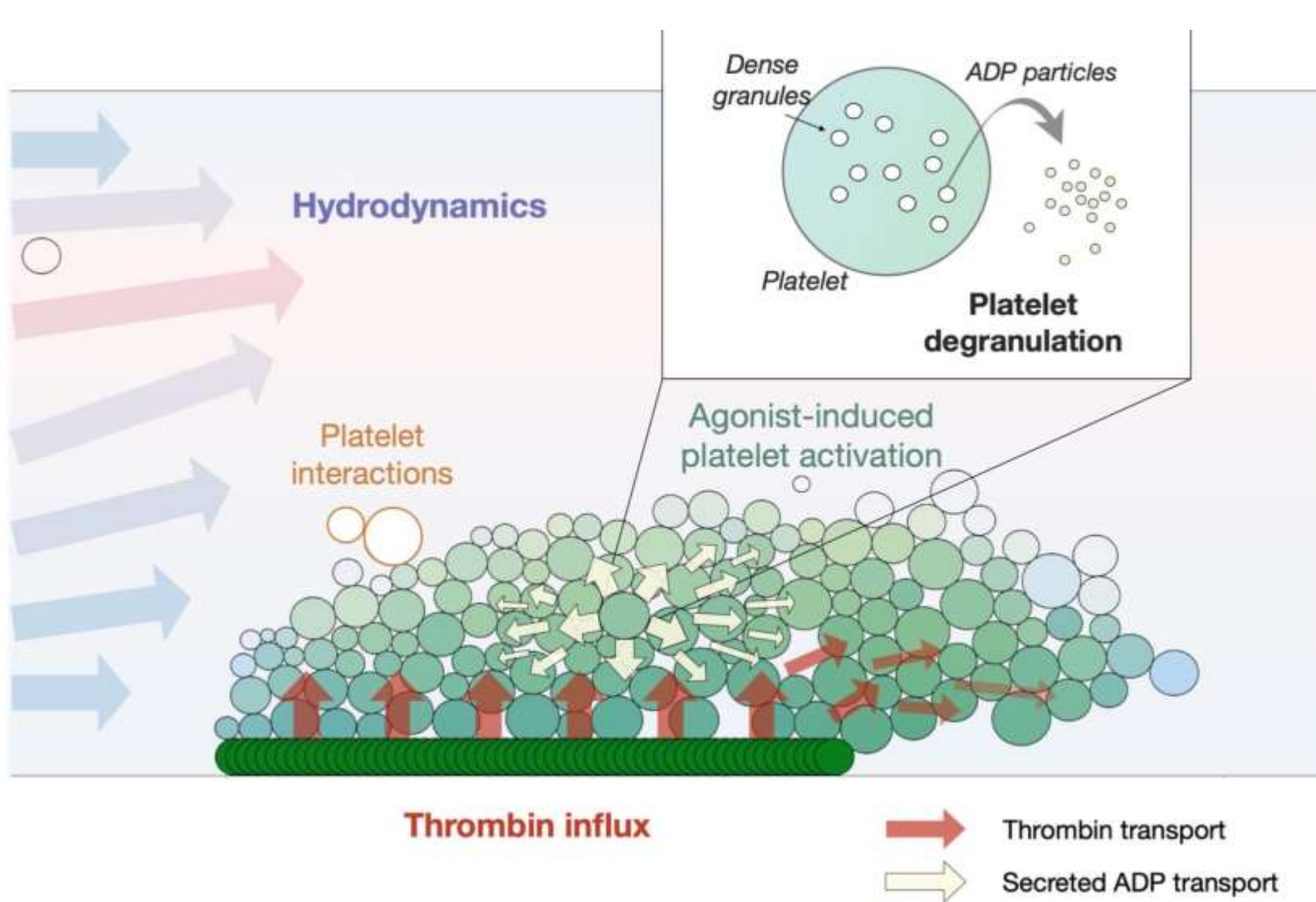
Динамика гетерогенного тромба



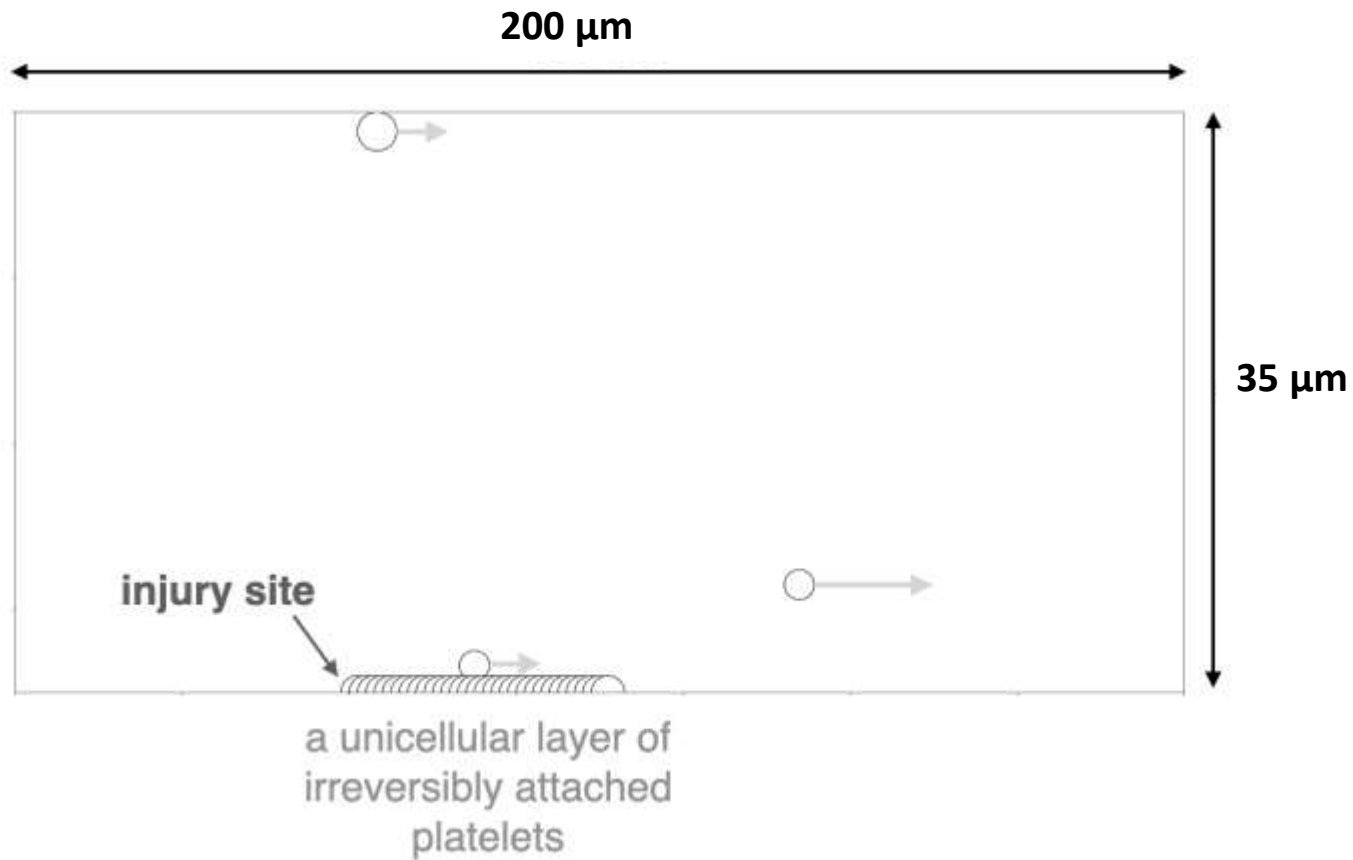
Brass et al, Platelets, 2019

Какова взаимосвязь между секрецией гранул и динамикой тромба?

Модель, основанная на частицах: учет ключевых веществ

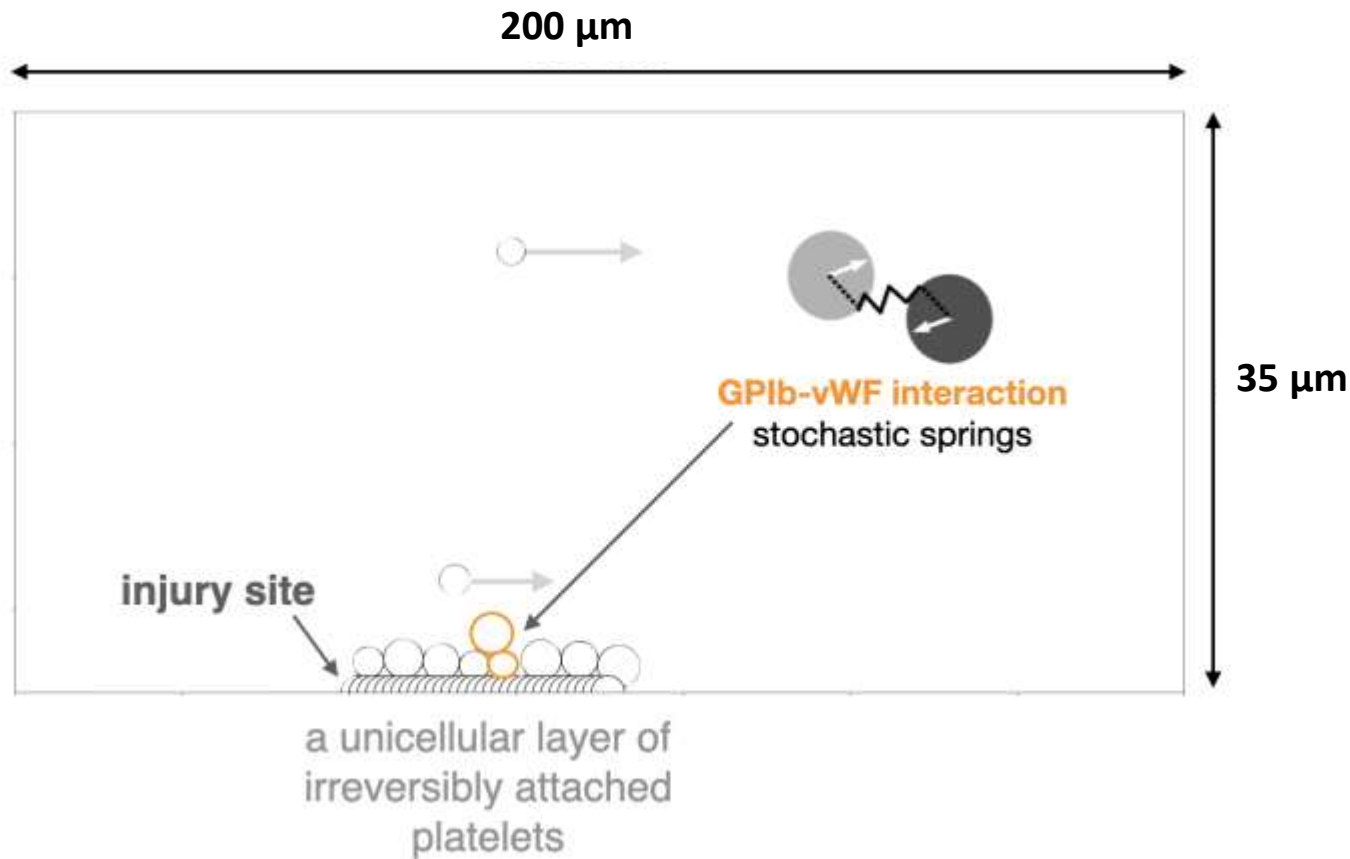


Модель тромбоза



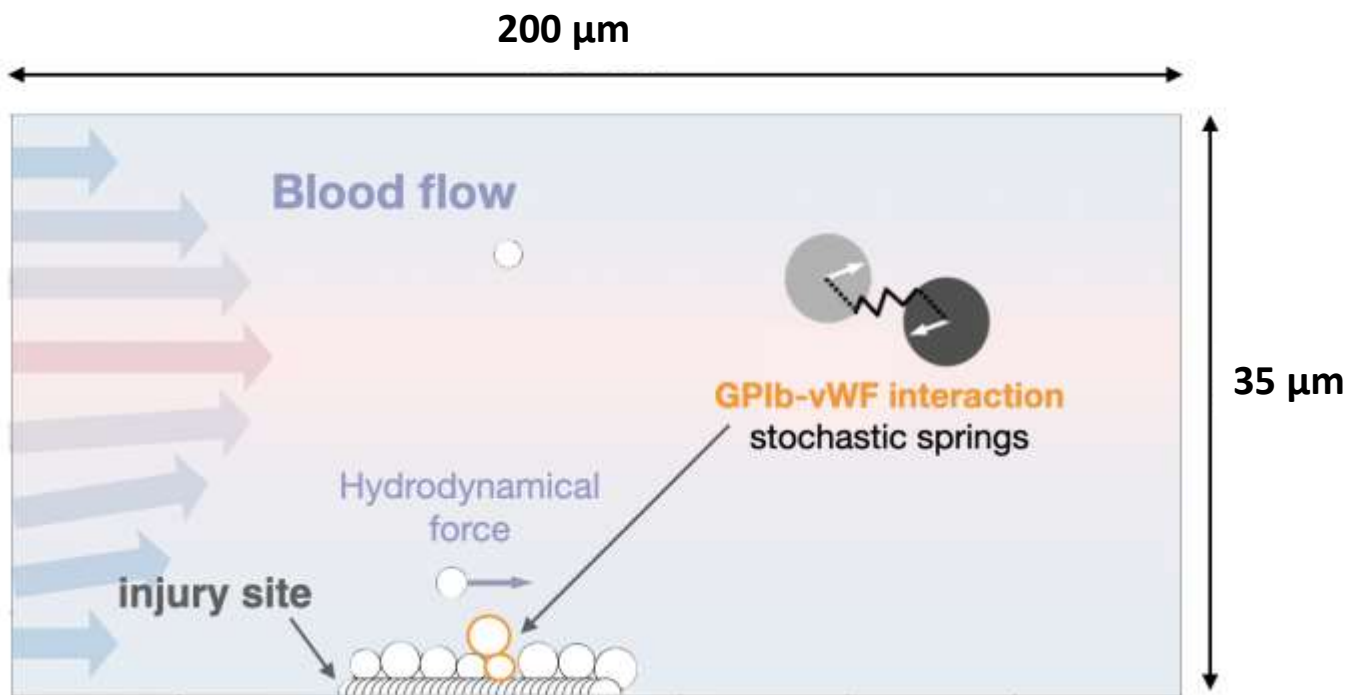
1. Двумерная модель.

Модель тромбоза



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

Модель тромбоза



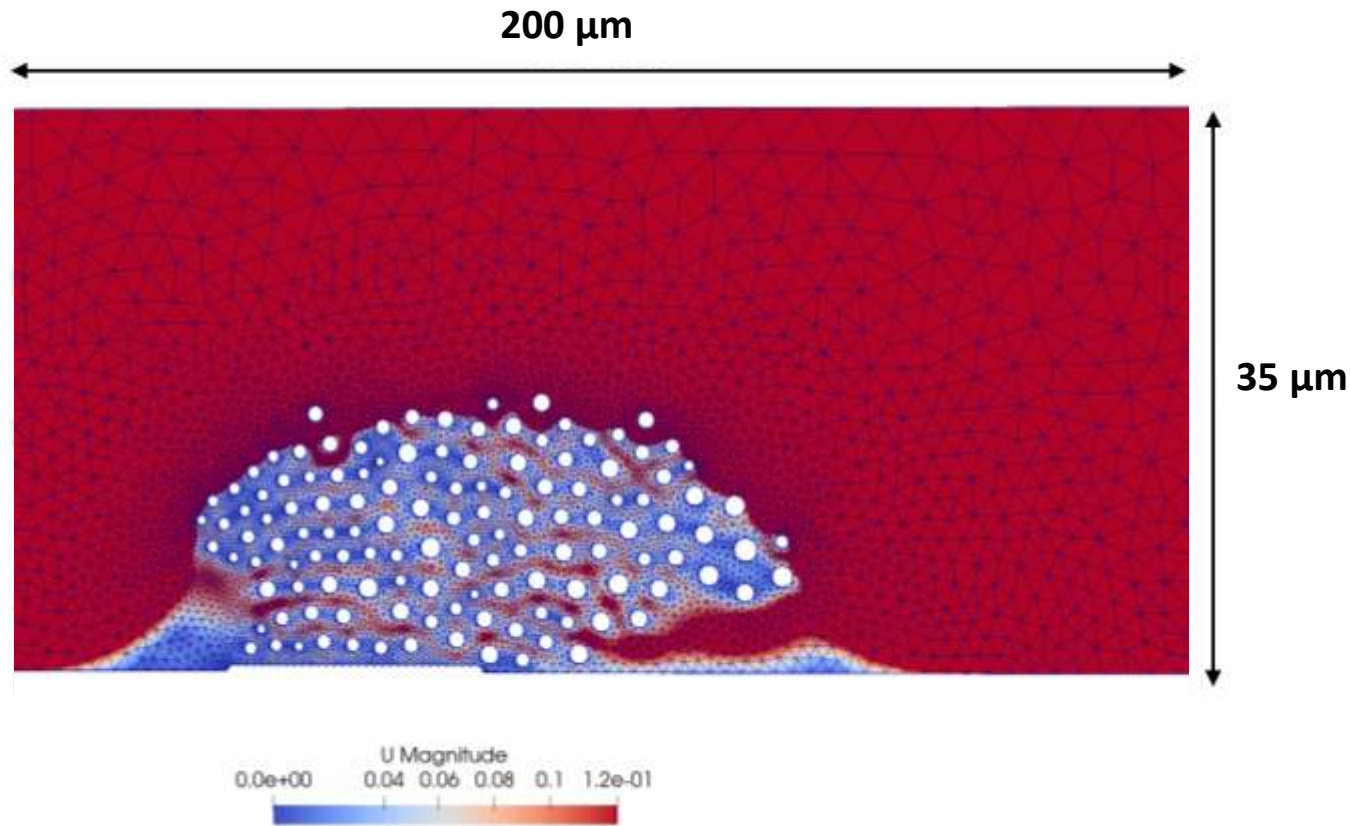
Navier-Stokes and continuity equations:

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

+ constant pressure drop boundary conditions

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.

Модель тромбоза

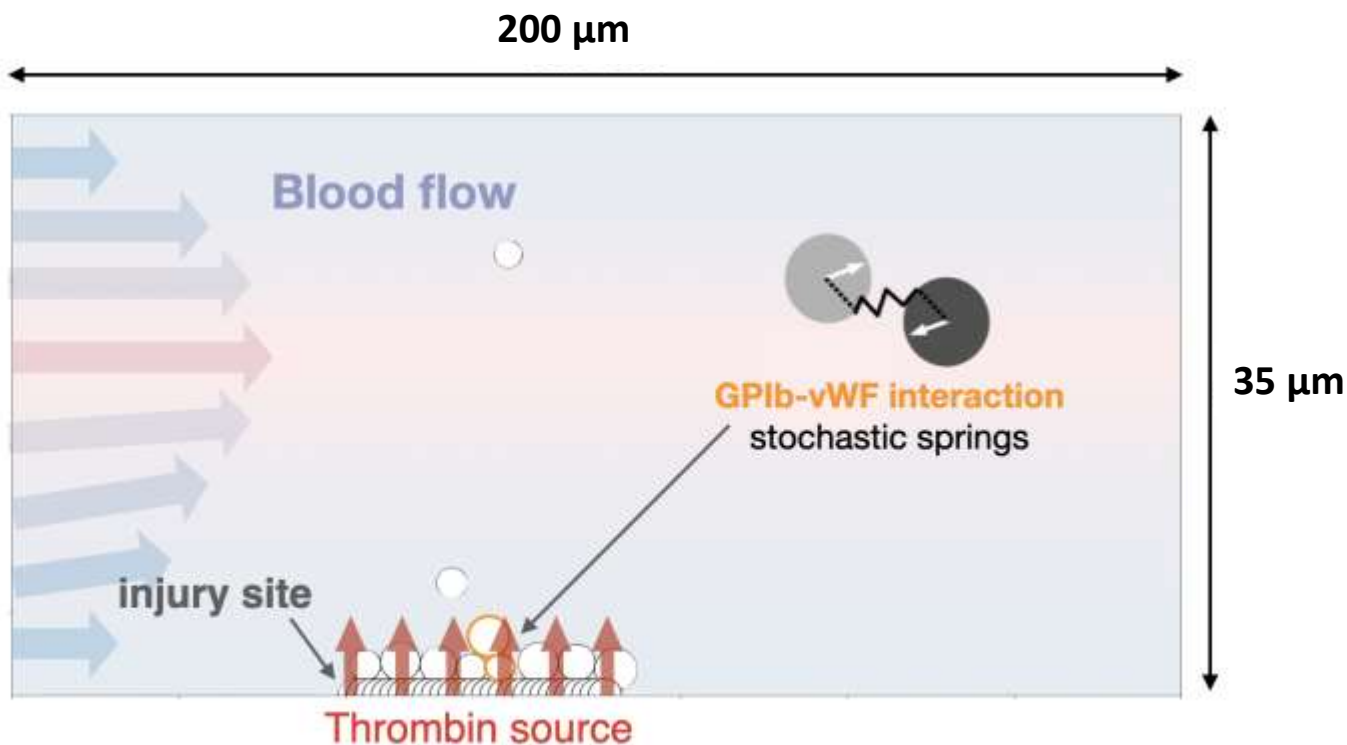


1. Двумерная модель.
2. Новые клетки приносятся потоком и взаимодействуют с местом повреждения через стохаст. пружины.
3. Поток оказывает влияние на клетки, а клетки – на поток.

The model accurately resolves intrathrombus flows in 2D

Stationary NS-equations are solved using OpenFOAM (SIMPLE)

Модель тромбоза



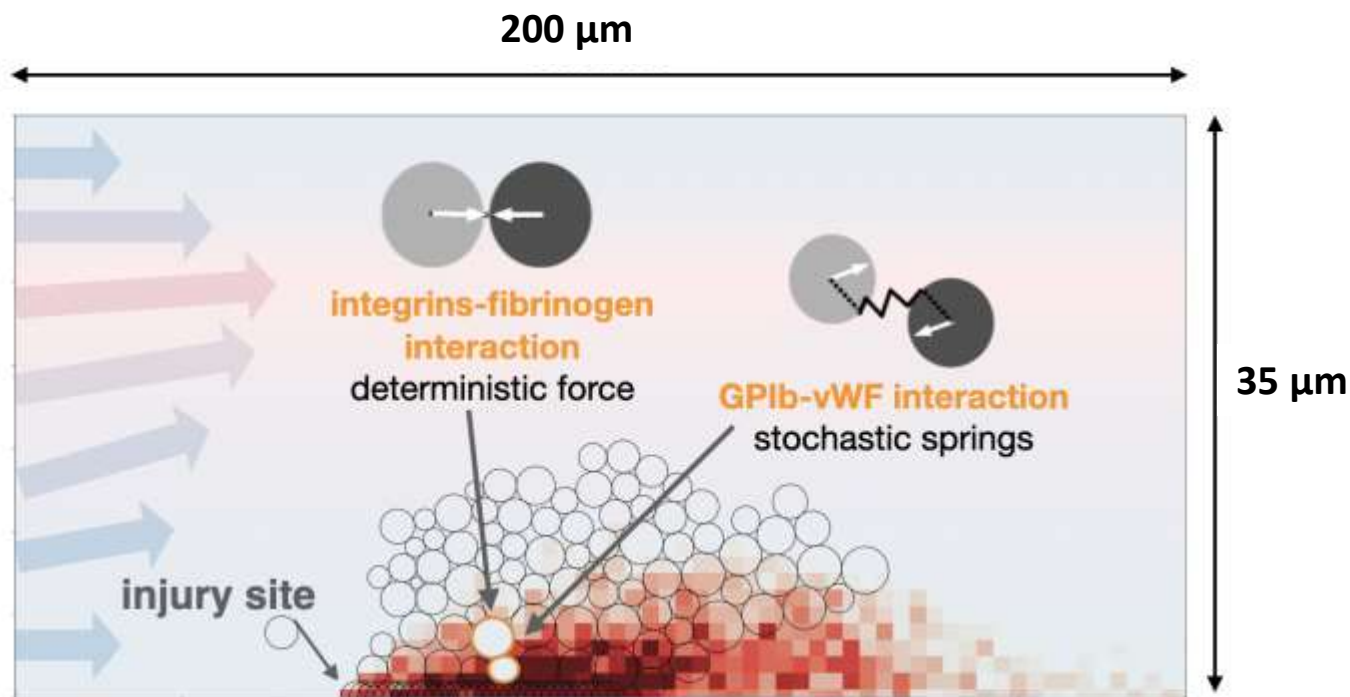
1. Двумерная модель.
2. Новые клетки приносятся потоком и взаимодействуют с местом повреждения через стохаст. пружины.
3. Поток оказывает влияние на клетки, а клетки – на поток.
4. Место повреждения является источником частиц тромбина.

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



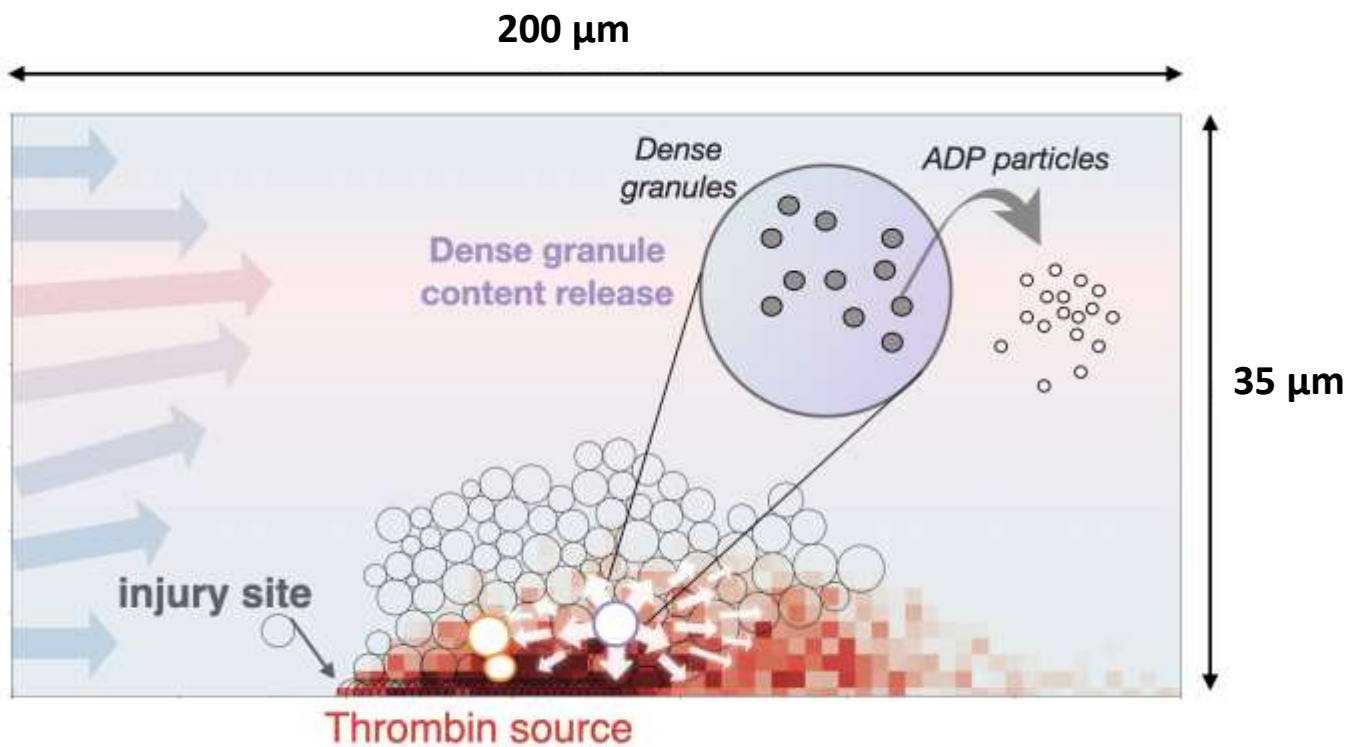
Activation

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

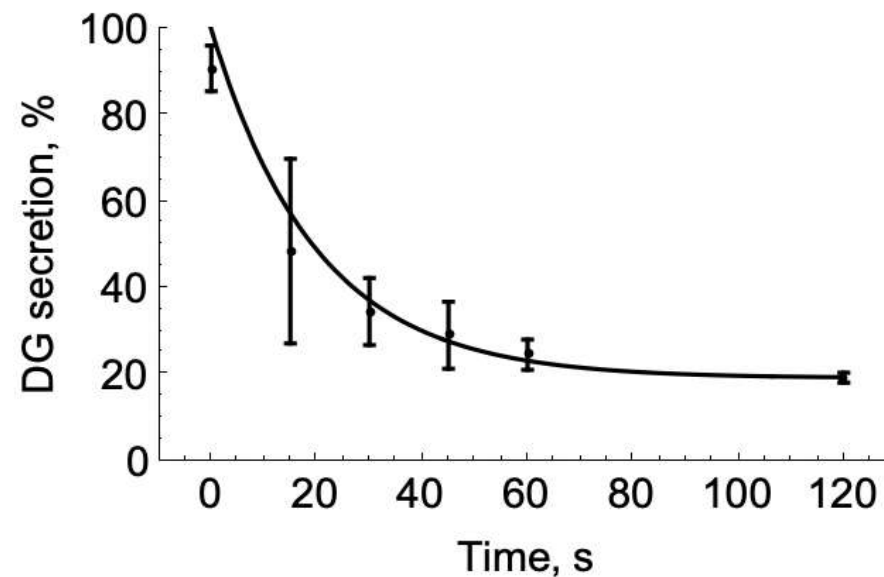
α_i — extent of platelet activation

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

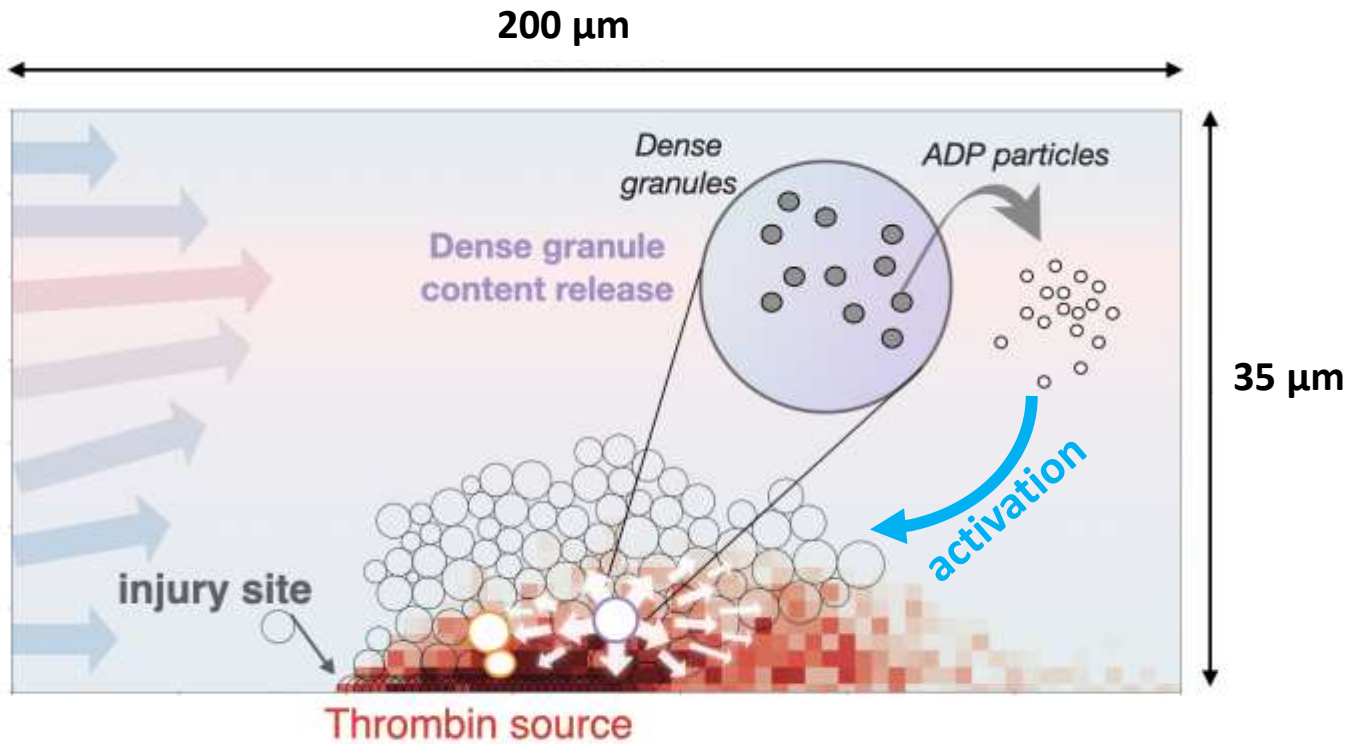


6. Также тромбин вызывает секрецию гранул, в которых содержится АДФ:



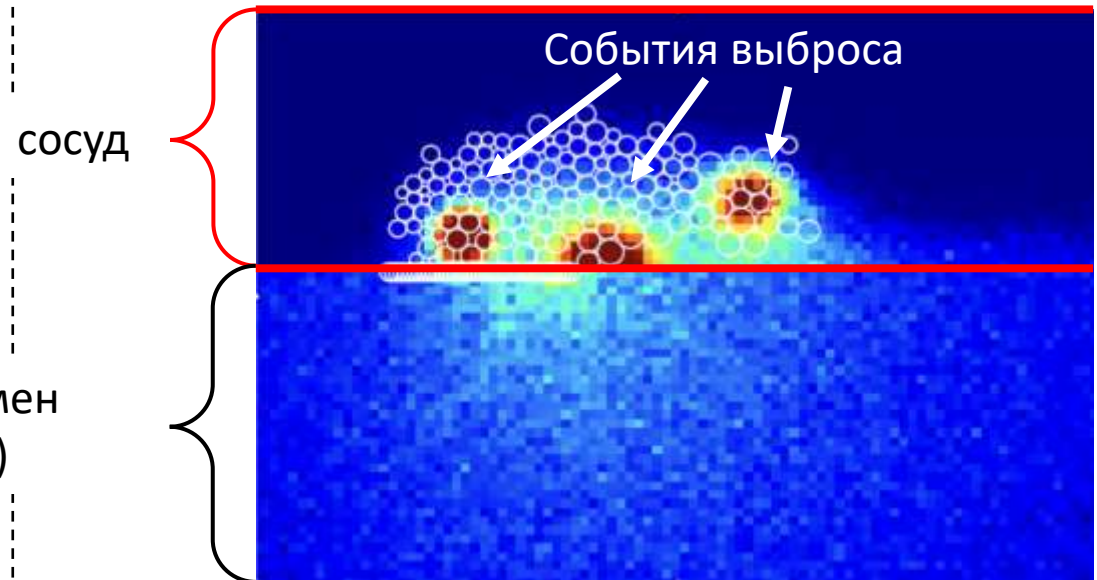
Ren et al, 2007

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



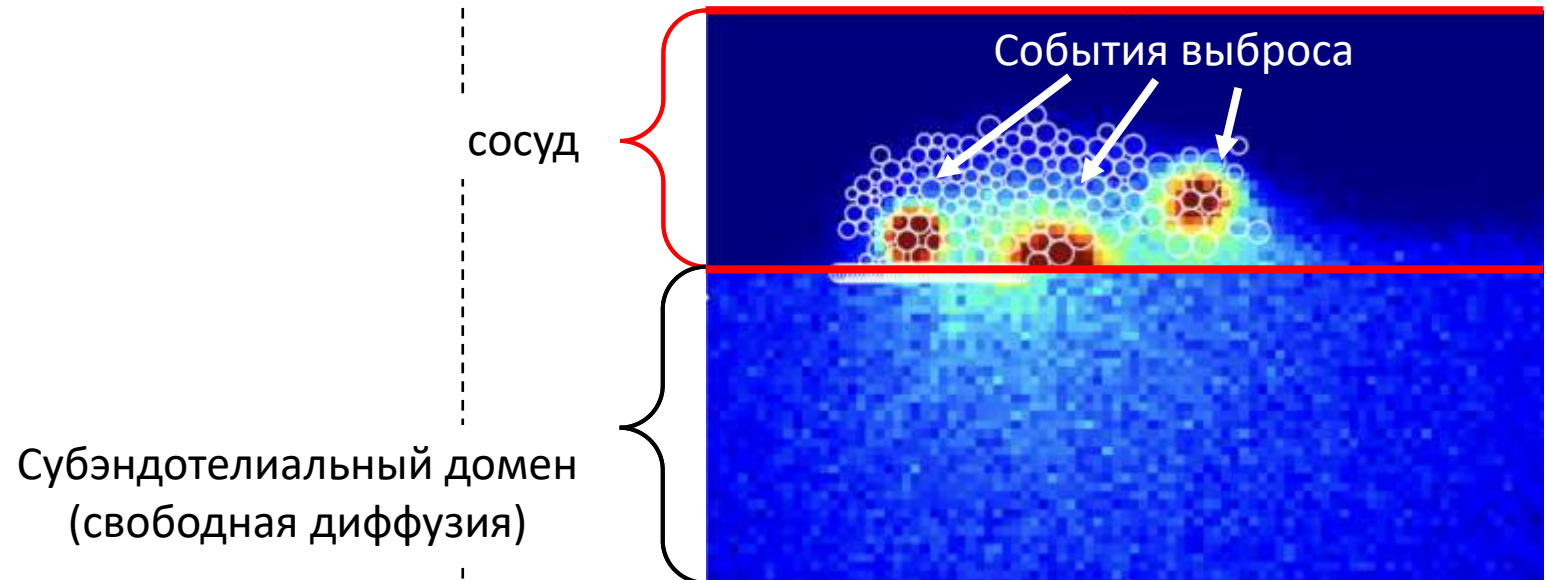
Субэндотелиальный домен
(свободная диффузия)

Модель тромбоза

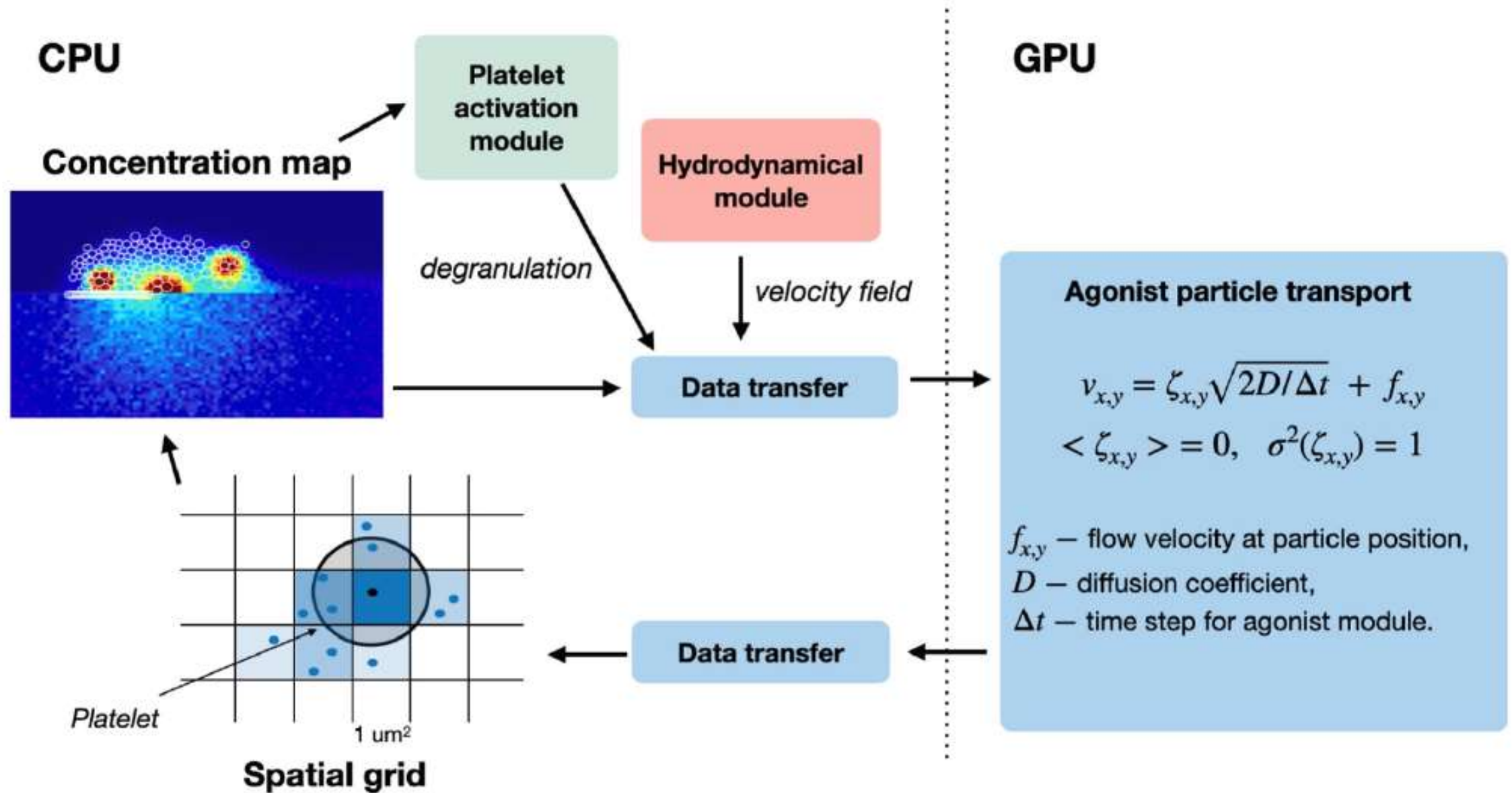
Ломоносов-2

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

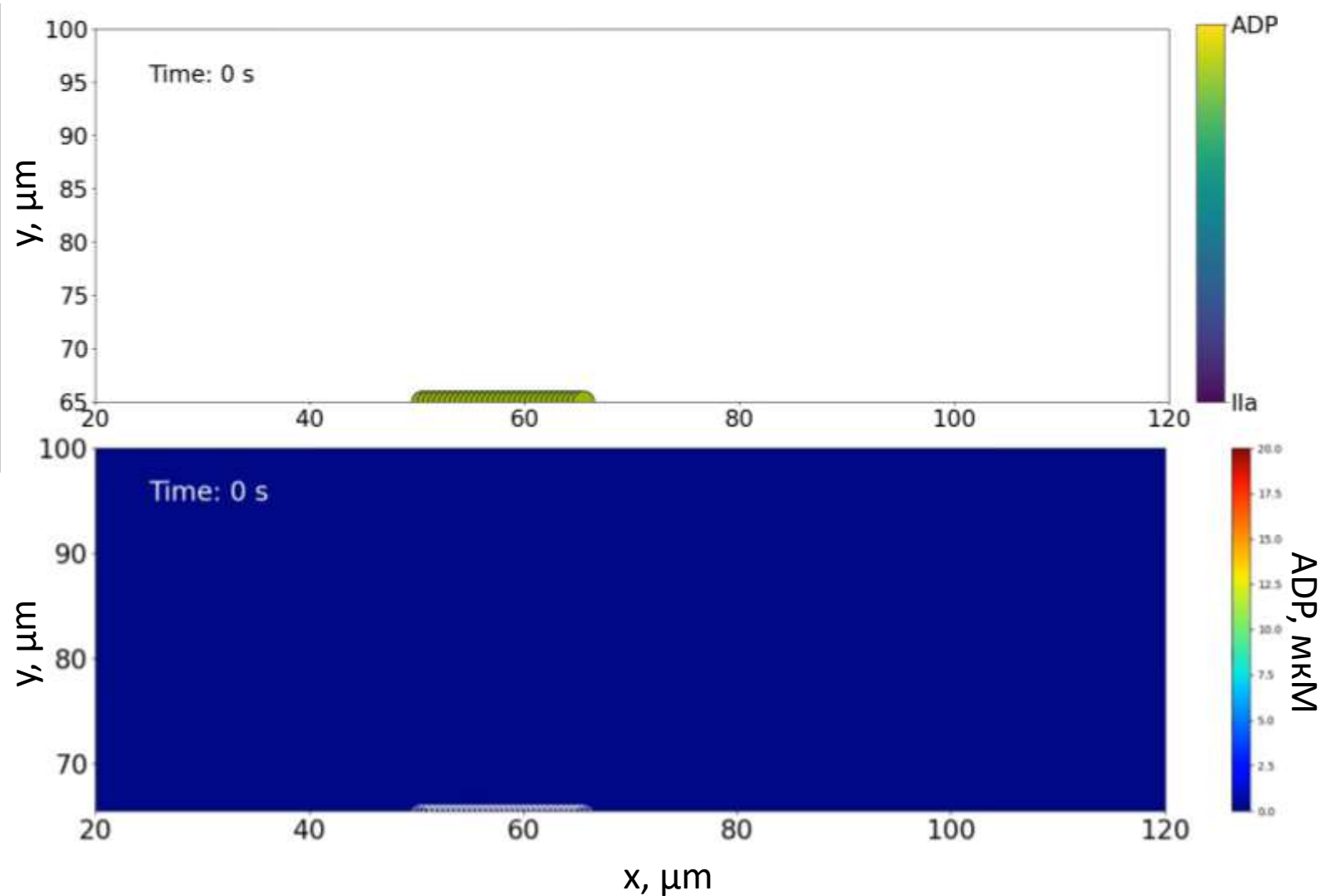
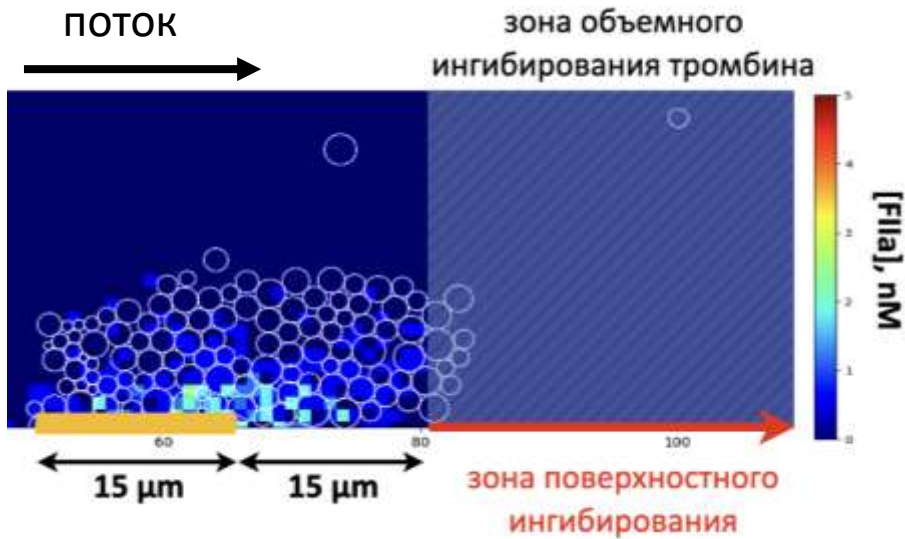


Модули программной реализация модели

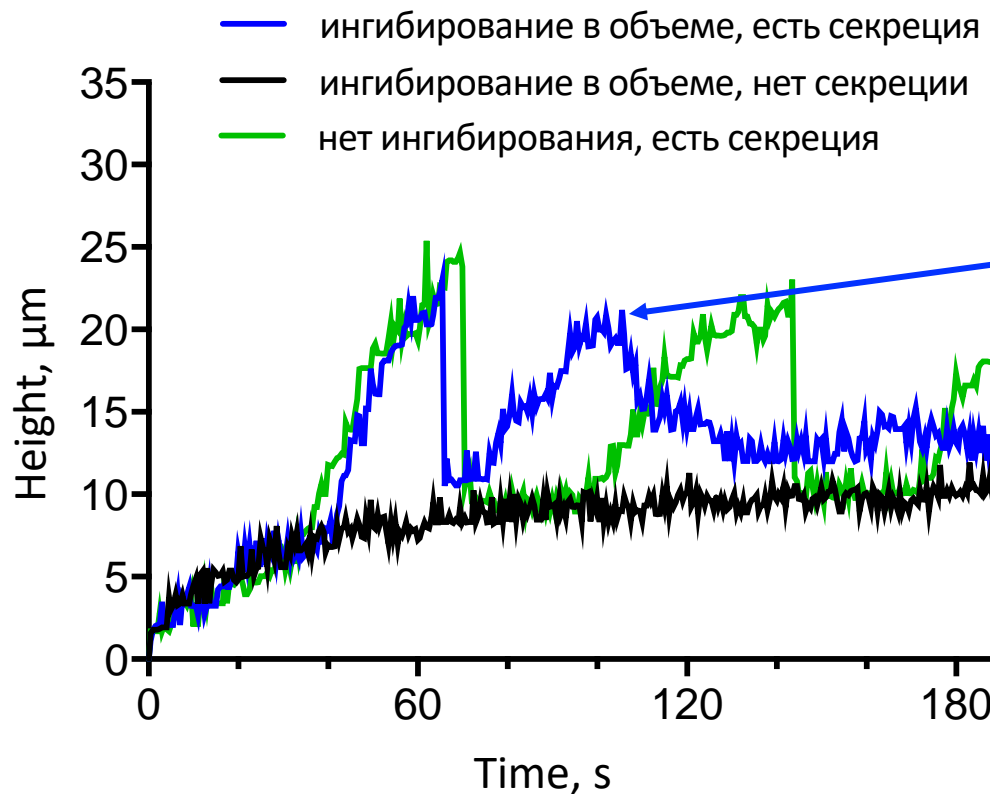


Ответ на непроникающее повреждение (тромбоз)

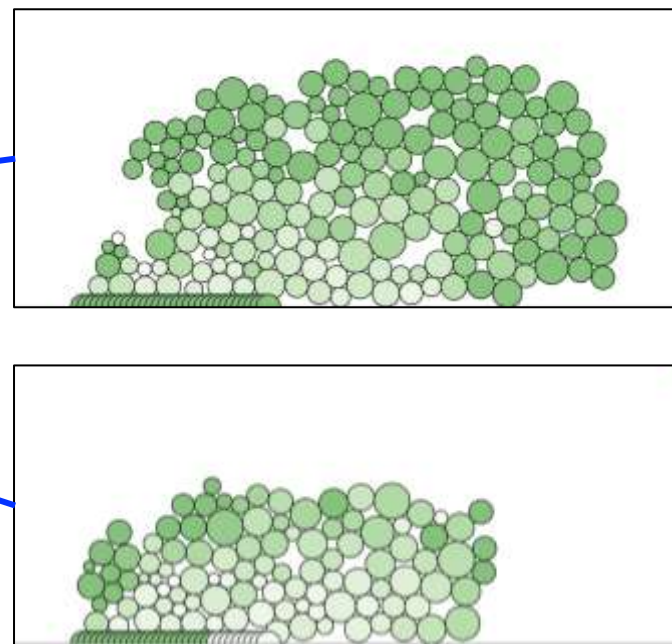
Ограничение активности тромбина в пространстве приводит к трёхфазной динамике



Динамика роста тромба



Процент оставшихся плотных гранул



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

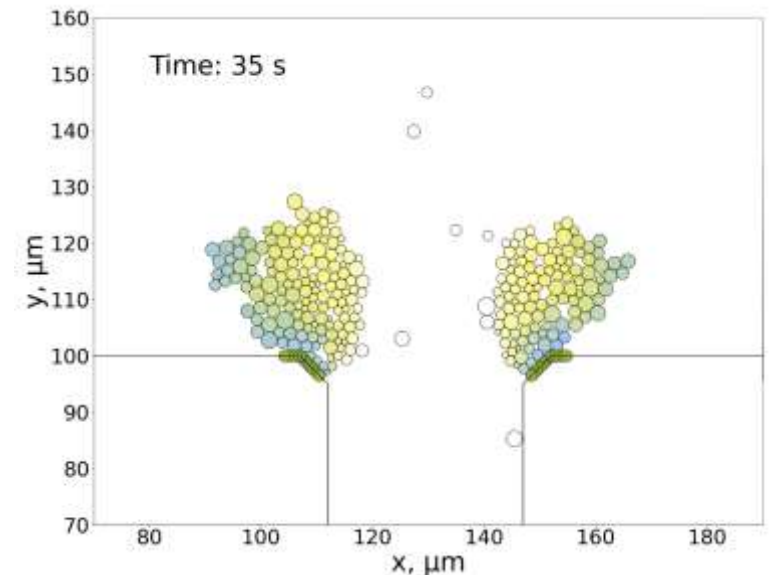
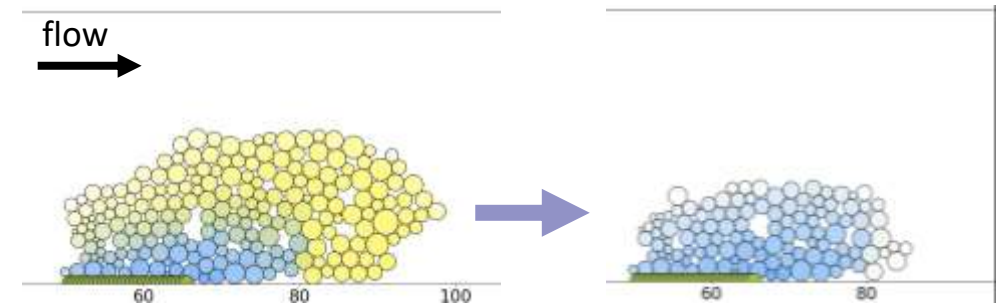
Предсказание: высокая степень секреции плотных гранул в ядре тромба

Выводы

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

В случае непроникающего повреждения остановка секреции из-за истощения запаса гранул приводит к разборке тромба и его стабилизации.

Оболочка тромба, возникающая благодаря активной секреции плотных гранул, позволяет сужать просвет сосуда в случае его рассечения.



Перспективы

1. Увеличение размерности и масштабов рассматриваемых задач
2. Создание персонифицированного инструмента для предсказания рисков тромбозов/кровотечений (благодаря высокой скорости вычислений)

Вызовы:

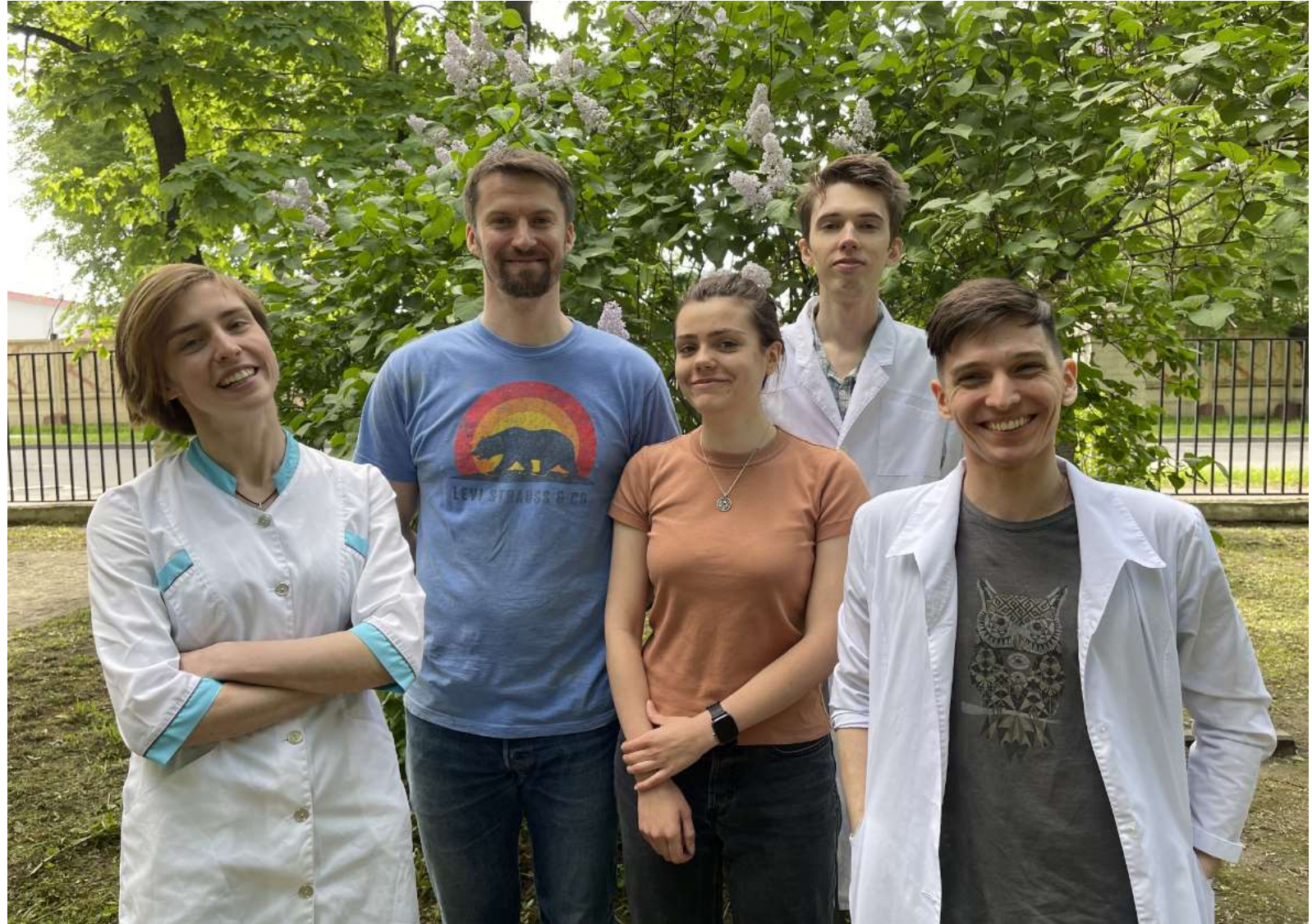
Техническая сложность создания инфраструктуры, необходимой для экспериментальной верификации результатов моделирования

Невыгодная позиция в плане конкуренции за талантливую молодежь

Благодарности

- Анастасия Масальцева
- Валерия Канева
- Петр Трифанов

- Фазли Атауллаханов
- Михаил Пантелеев

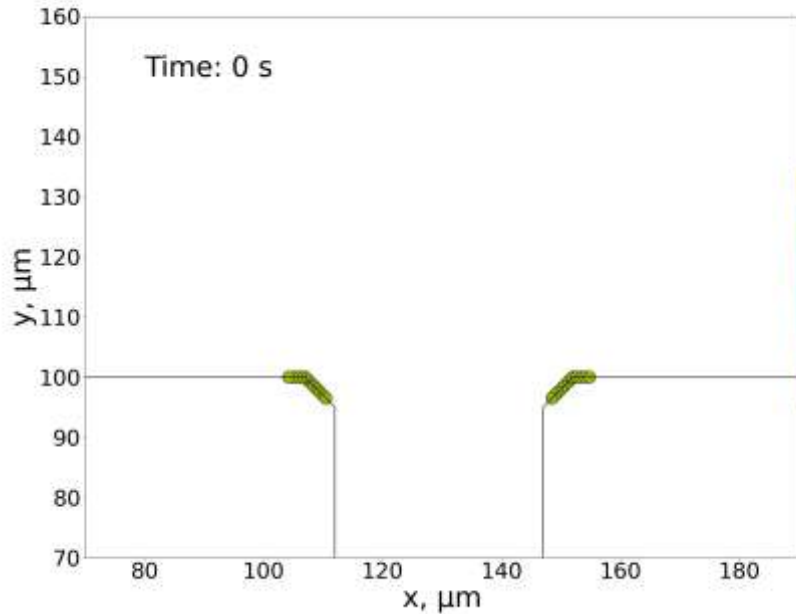


Российский
научный
фонд

Спасибо за внимание!

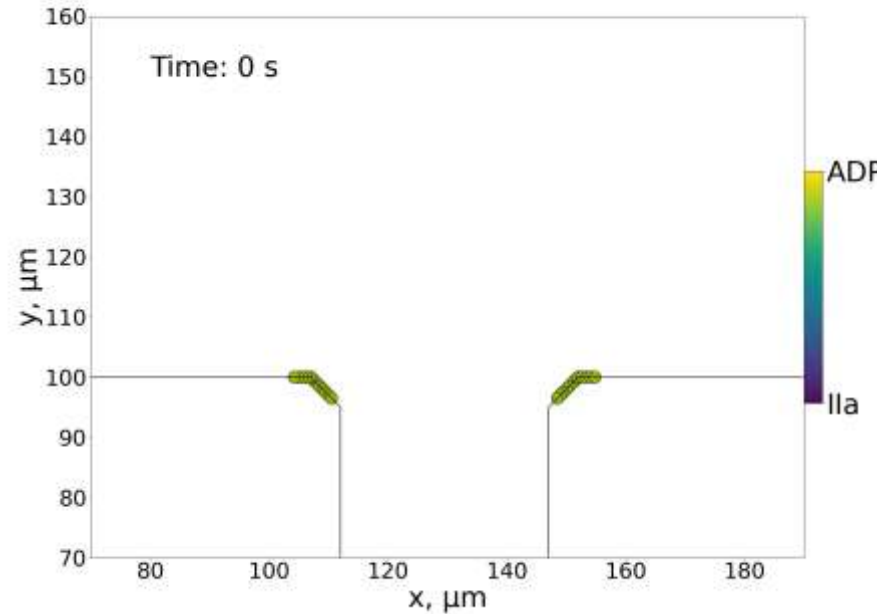
Динамика в случае режима «гемостаз»

Секреция плотных гранул



↑ Поток крови

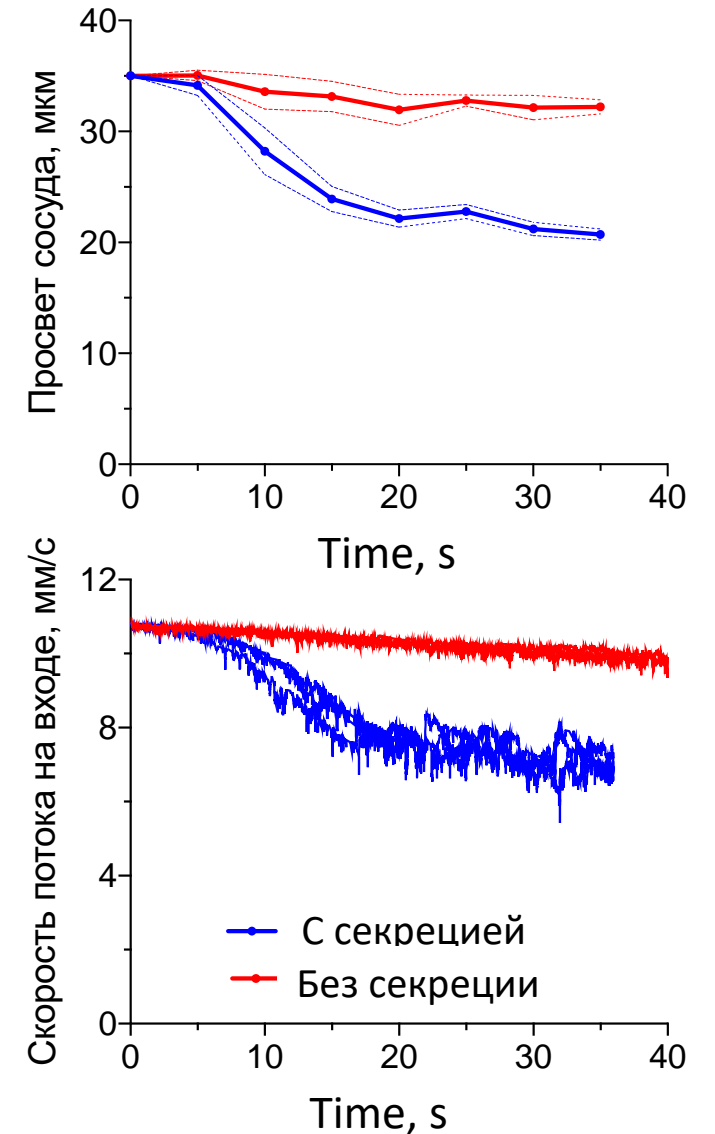
Отсутствие секреции гранул



↑ Поток крови

Сужение просвета сосуда происходит только в случае наличия секреции плотных гранул

Динамика изменения просвета сосуда и скорости потока





Центр теоретических проблем
физико-химической
фармакологии



М. А. Пантелеев

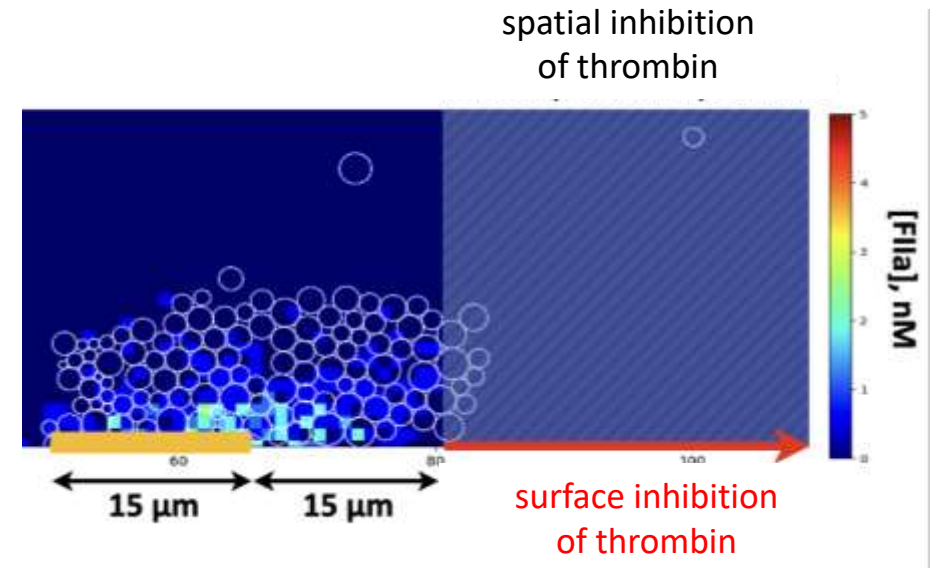
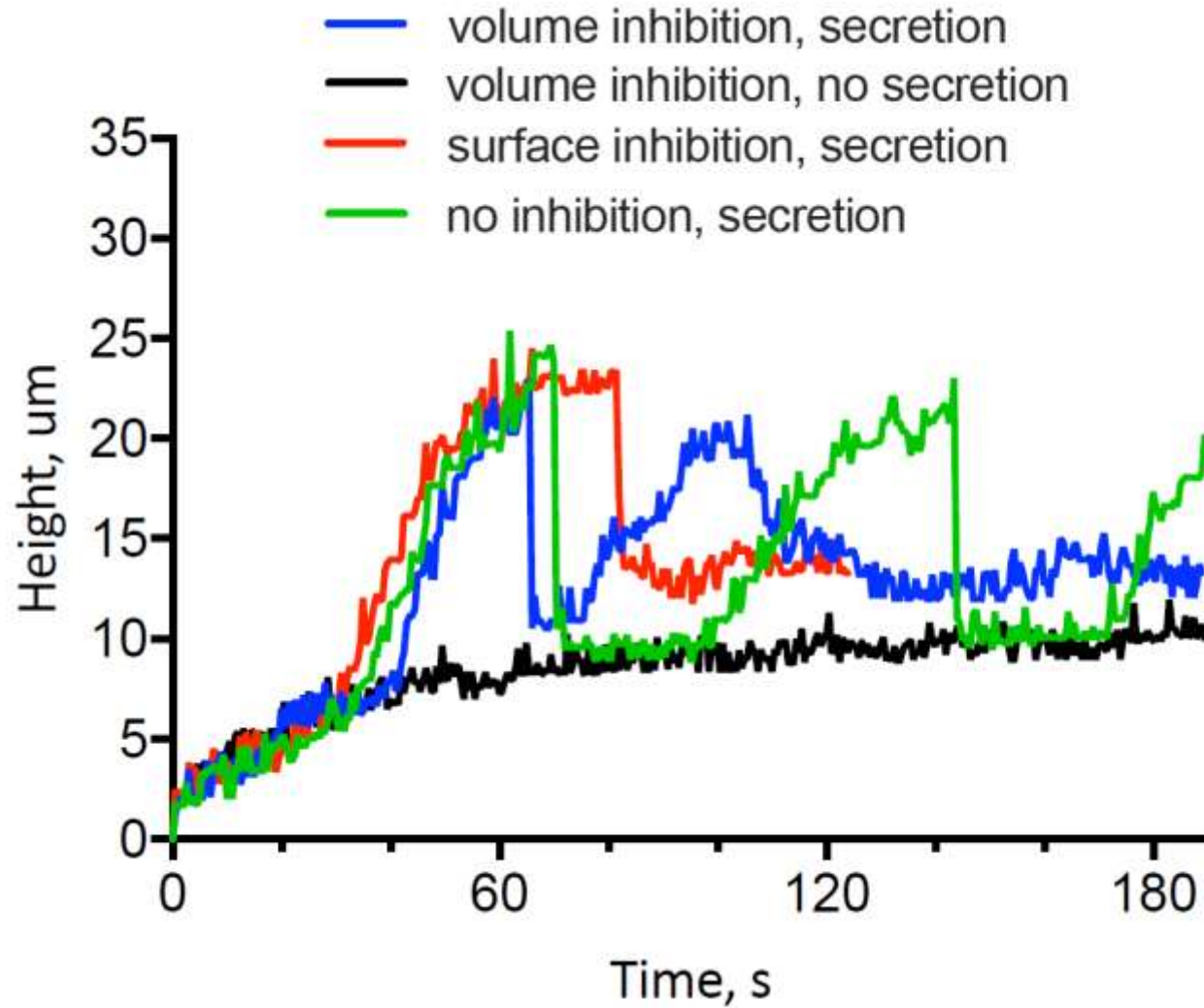


Ф.И. Атауллаханов

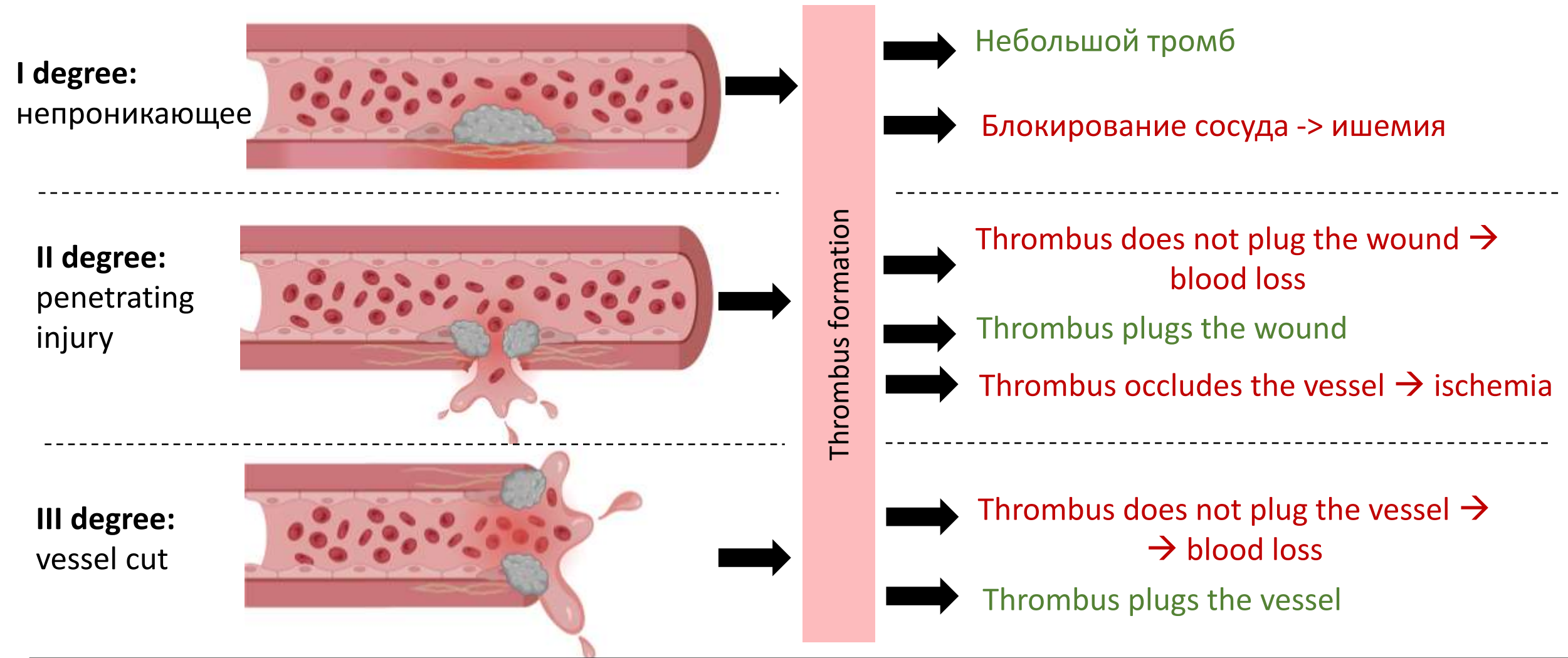
Лаборатория Биореологии и Биомеханики



Response to non-penetrating injury (thrombosis)

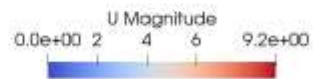
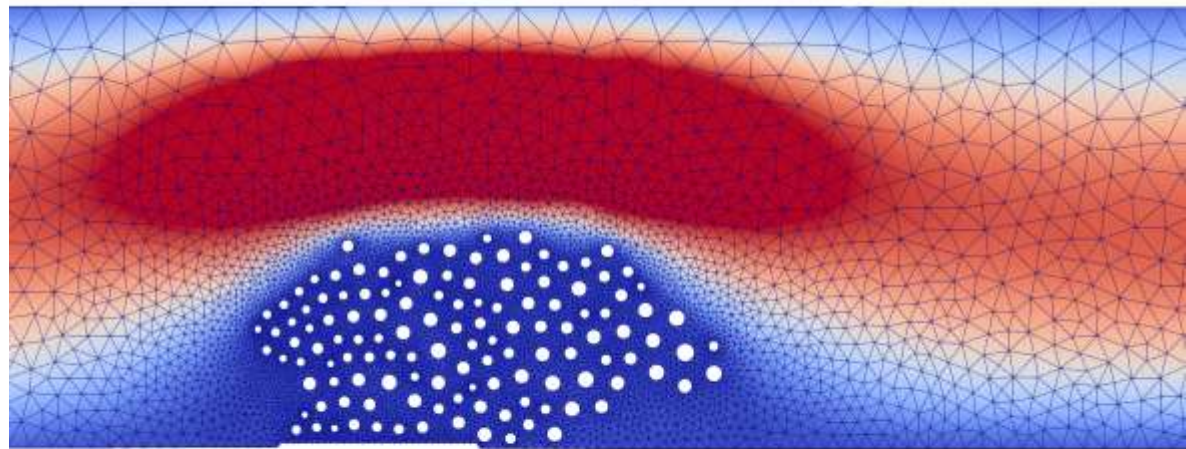
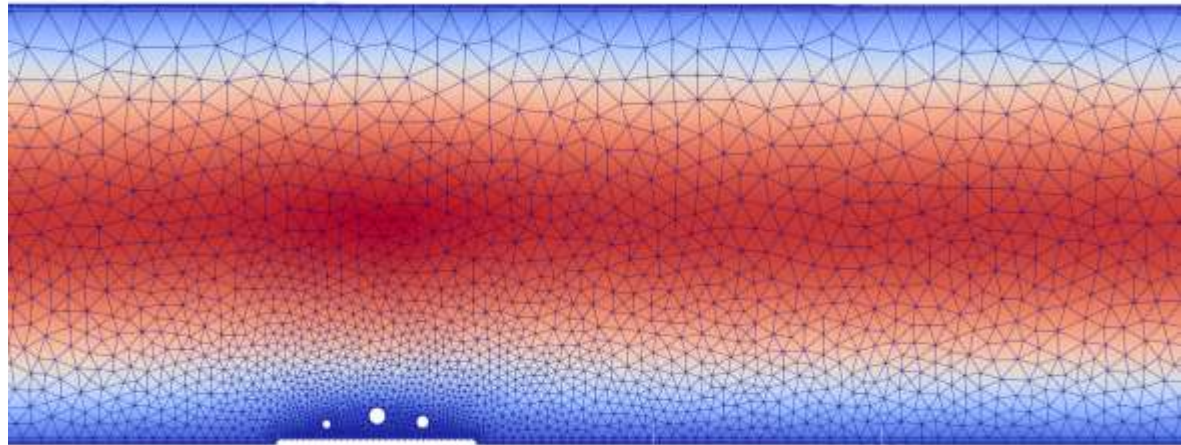


Hemostatic response depends on the type of the injury



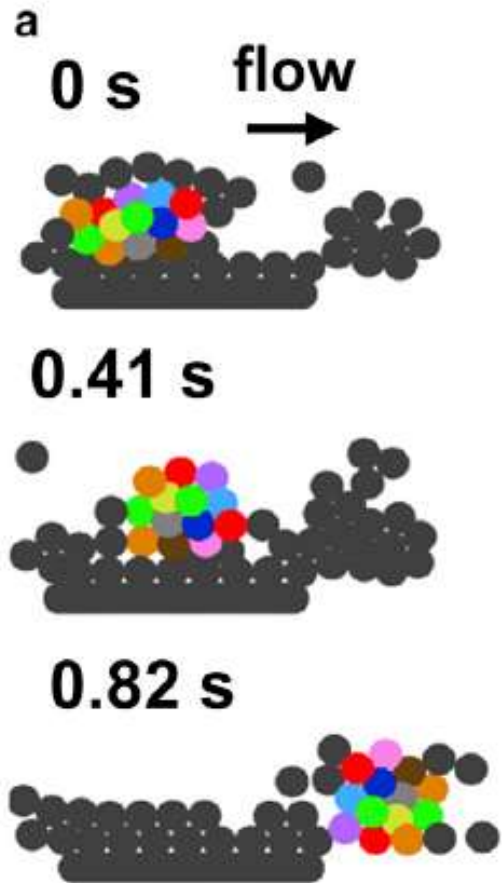
General question:

How the hemostatic system scales its response depending on the severity of the injury?

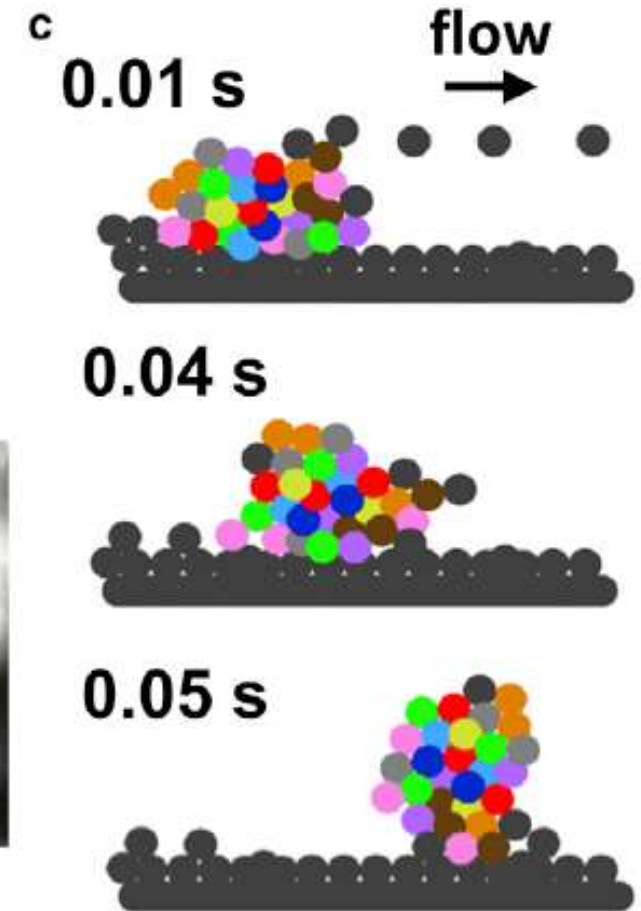


1. Two-dimensional vessel with the site of injury.
2. New cells are brought with the flow and attach to injury site through GPIb-vWF interaction.

Stochastic component is crucial for aggregate plasticity in the model



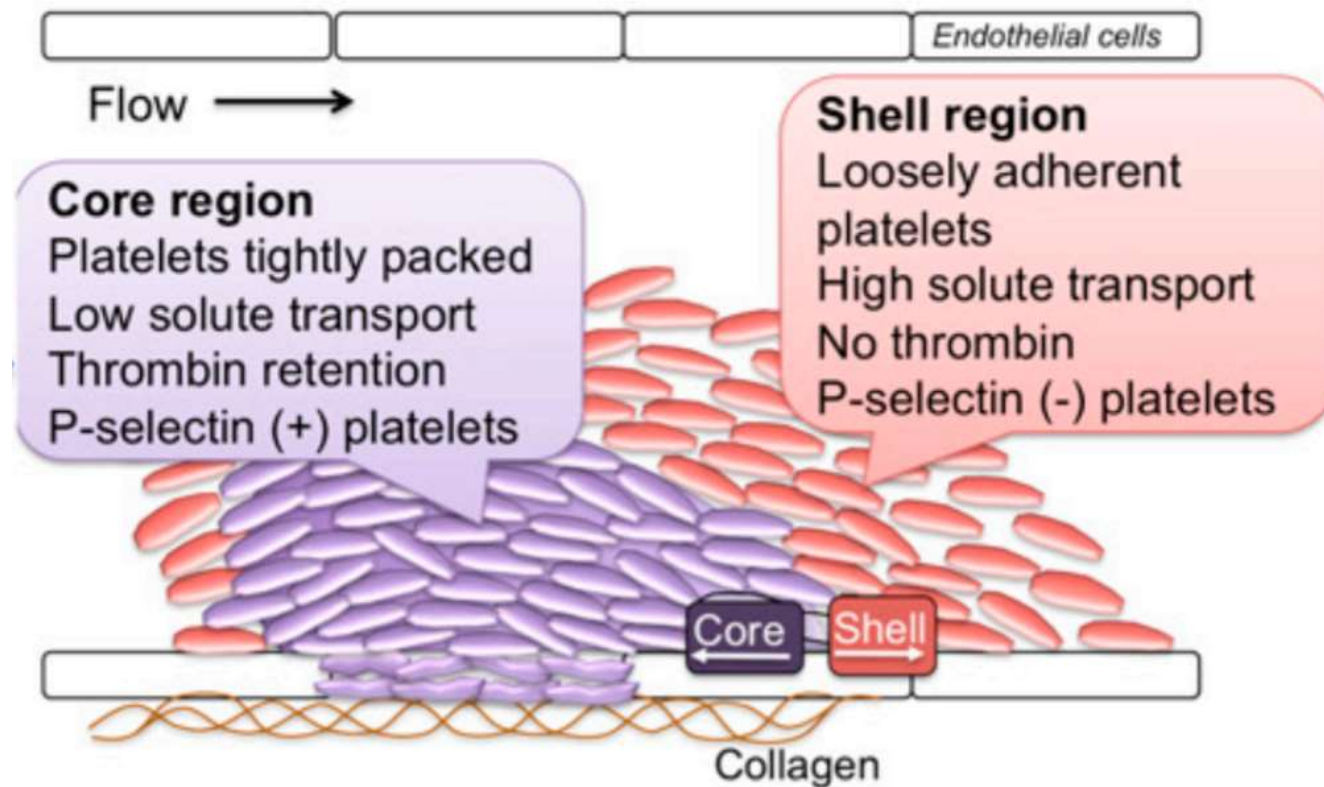
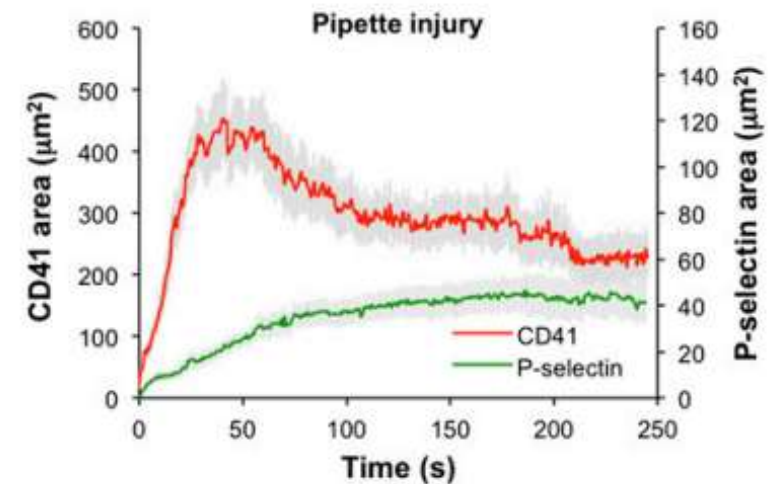
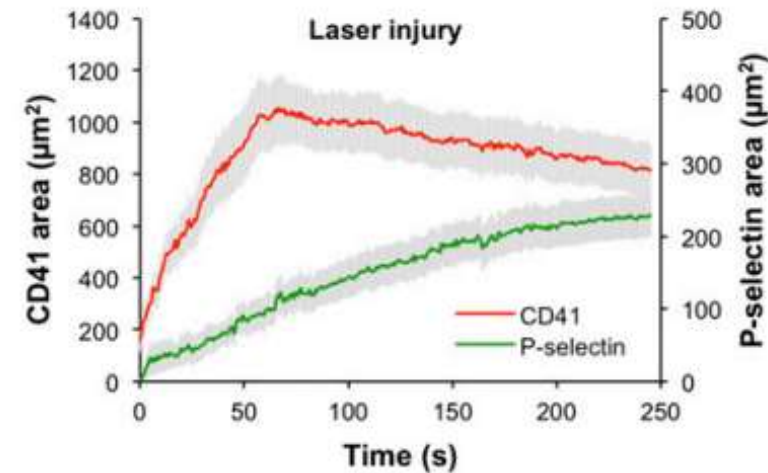
Hybrid model	Experiment	Deterministic model
(16.6 ± 0.8) $\mu\text{m/s}$	(8.79 ± 0.23) $\mu\text{m/s}$	(260 ± 70) $\mu\text{m/s}$



Maxwell et al, 2006

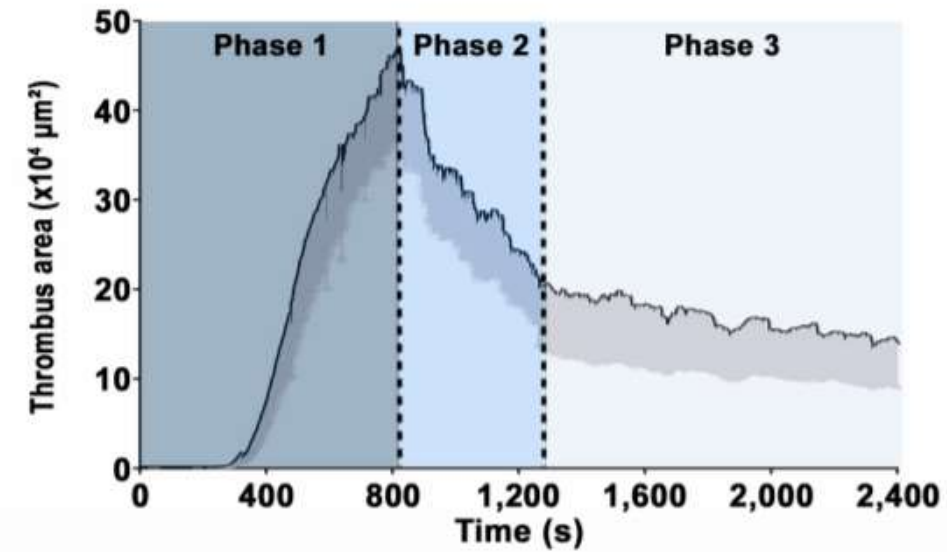
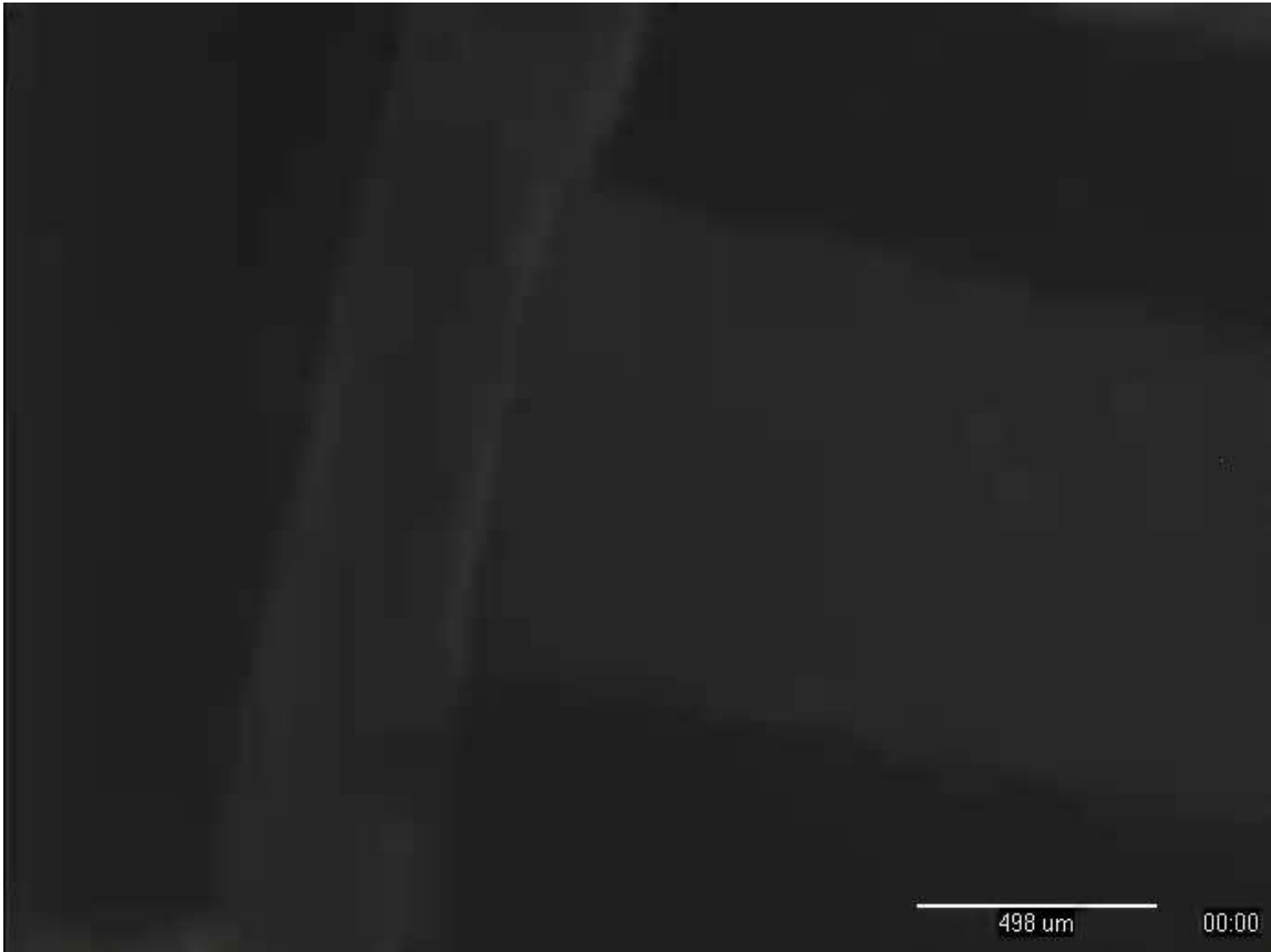
Kaneva et al, 2021

Non-occlusive thrombus demonstrates specific dynamics and a highly heterogeneous structure



1. В случае непроникающего повреждения сосуда в модели наблюдаются два режима роста тромба: окклюзивный рост при низких сдвиговых скоростях и циклическая динамика неокклюзивного роста и срыва тромбов при высоких сдвиговых скоростях.
2. В случае высокой скорости сдвига пространственное ограничение активности тромбина приводит к остановке роста тромба после нескольких неокклюзивных циклов в соответствии с экспериментальными данными. Этот результат позволил предложить новый механизм регуляции тромбообразования за счет ограниченности пула гранул в ядре тромба.
3. В случае опоясывающего повреждения динамика высоты тромбов на противоположных стенках находится в противофазе, при этом не происходит полного перекрытия просвета сосуда.
4. В случае рассечения сосуда ключевую роль играет секреция тромбоцитами плотных гранул, содержащих АДФ. Тромбы, в которых нет секреции, теряют способность расти навстречу друг другу, уменьшая просвет сосуда.

Химически индуцированное повреждение артерии



A. Yakusheva, unpublished results