Оригінальна стаття
https://doi.org/10.26565/2311-0872-2021-34-08
УДК 577.31+577.38

АНАЛІЗ КІНЕТИКИ СВІТЛОРОЗСІЮВАННЯ СУСПЕНЗІЇ КЛІТИН ПРИ АГРЕГАЦІЇ: МАТЕМАТИЧНЕ МОДЕЛЮВАННЯ ДЕЗАГРЕГАЦІЇ ТРОМБОЦИТІВ

О. В. Перцов, В. П. Берест
Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна, майдан Свободи, 4, м. Харків, 61022, Україна;
E-mail: berest@karazin.ua
Надійшла до редакції 6 квітня 2021 р.

Актуальність. Молекулярні механізми агрегації тромбоцитів активно вивчають методами молекулярної клітинної біології, біохімії, прикладної фізики, проте залишається відкритою проблема моделювання динаміки цього процесу. Математичне моделювання дозволяє встановити кількісні показники кінетики агрегації, провести аналіз результатів наукових досліджень та тестування зразків крові в повсякденній медичній практиці. Відомі математичні моделі спонтанної оборотної та необоротної агрегації тромбоцитів у зсувному потоці різної інтенсивності не є придатними для аналізу даних, отримуваних найпоширенішим лабораторним методом – світловою трансмісійною агрегометрією.
Мета роботи. Метою роботи було створення математичної моделі агрегації тромбоцитів, здатної адекватно описати оборотну агрегацію клітин, зокрема дезагрегацію тромбоцитів в суспензії.
Матеріали й методи. Розроблено математичну модель індукованої агрегації тромбоцитів. Кінетичні константи моделі оптимізовано за експериментально визначеними середніми кількостями тромбоцитів у агрегаті, отриманими методом світлорозсіювання. Кінетичні криві зміни світлорозсіювання суспензії тромбоцитів при агрегації, викликаній найпоширенішим фізіологічним індуктором АДФ, отримано з використанням лазерного аналізатора агрегації тромбоцитів АЛАТ-2 «БІОЛА».
Результати. Пропонована математична модель є придатною для моделювання оборотної агрегації тромбоцитів за рахунок безпосереднього врахування інактивації клітин з використанням часової залежності та корегування доданку дезагрегації.
Висновки. Розроблена математична модель доповнює моделі динаміки необоротної агрегації тромбоцитів та дозволяє аналізувати оборотну агрегацію. Модель задовільно описує експериментальні залежності розміру тромбоцитарних агрегатів від часу, отримані за допомогою світлової трансмісійної агрегометрії. Введений додатковий параметр та спосіб задання доданку, що відповідає інактивації. Вони мають значно менший вплив на залежності, ніж кінетичні константи. Розраховані за рівняннями моделі й оптимізовані за експериментальними даними константи швидкостей процесів при різних температурах дозволяють розрахувати енергії активації процесу. При використанні даних світлової трансмісійної агрегометрії для оптимізації параметрів моделі бажано проводити попереднє згладжування вхідних даних для видалення шумів, спричинених неоднорідністю суспензії.
КЛЮЧОВІ СЛОВА: тромбоцити, агрегація, математичні моделі, кінетичні константи, світлорозсіювання.

ANALYSIS OF KINETICS OF LIGHT SCATTERING BY CELL SUSPECTION DURING AGGREGATION: MATHEMATICAL MODELING OF PLATELET DISAGGREGATION

O. V. Pertsov, V. P. Berest
V. N. Karazin Kharkiv National University, 4, Svobody sq., Kharkiv, 61022, Ukraine

Background. Molecular mechanisms of platelet aggregation are actively studied by methods of molecular cell biology, biochemistry, applied physics, but the problem of modeling the dynamics of this process remains open. Mathematical modeling allows to establish quantitative indicators of aggregation kinetics, to analyze the results of scientific research and testing of blood samples in everyday medical practice. Known mathematical models of spontaneous reversible and irreversible platelet aggregation in a shear flow of different intensity are not suitable for analysis of data obtained by the most common laboratory method - light transmission aggregometry.
Objectives. The aim of the work was to create a mathematical model of platelet aggregation that can adequately describe the reversible cell aggregation, in particular the disaggregation of platelets in suspension.
Materials and methods. A mathematical model of induced platelet aggregation has been developed. The kinetic constants of the model were optimized by experimentally determined average platelet counts in the aggregate measured by light scattering. Kinetic curves of light scattering of platelet suspension during aggregation induced by physiological agonist ADP were obtained using a laser analyzer of platelet aggregation ALAT-2 "Biola".
Results. The proposed mathematical model is suitable for modeling reverse aggregation of platelets due to taking into account the inactivation of cells using the time dependence and correction of the disaggregation term.
Conclusions. The developed mathematical model complements the models of the dynamics of irreversible platelet aggregation and allows to analyze reversible aggregation. The model satisfactorily describes the experimental time dependences of the size of platelet aggregates obtained by light transmission aggregometry. The introduced additional

© Перцов О. В., Берест В. П., 2021

parameter and the method of setting the term corresponding to inactivation have a much smaller effect on the dependences than the kinetic constants. Calculated by model and optimized according to experimental data at different temperatures rate constants allow to calculate the activation energies of the aggregation process. When using light transmission aggregometry data to optimize the model parameters, it is advised to pre-smooth the input data to remove noise caused by the inhomogeneity of the suspension.
KEY WORDS: platelets, aggregation, mathematical models, kinetic constants, light scattering.

АНАЛИЗ КИНЕТИКИ СВЕТОРАССЕЯНИЯ СУСПЕНЗИИ КЛЕТОК ПРИ АГРЕГАЦИИ: МАТЕМАТИЧЕСКОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ ДЕЗАГРЕГАЦИИ ТРОМБОЦИТОВ

А. В. Перцов, В. П. Берест

Харьковский национальный университет имени В. Н. Каразина, пл. Свободы 4, г. Харьков, 61022, Украина

Актуальность. Молекулярные механизмы агрегации тромбоцитов активно изучают методами молекулярной клеточной биологии, биохимии, прикладной физики, однако остается открытой проблема моделирования динамики этого процесса. Математическое моделирование позволяет установить количественные показатели кинетики агрегации, провести анализ результатов научных исследований и тестирования образцов крови в повседневной медицинской практике. Известные математические модели спонтанной обратимой и необратимой агрегации тромбоцитов в сдвиговом потоке различной интенсивности являются непригодными для анализа данных, получаемых самым распространенным лабораторным методом – световой трансмиссионной агрегометрией.

Цель работы. Целью работы было создание математической модели агрегации тромбоцитов, способной адекватно описать обратимую агрегацию клеток, в частности дезагрегацию тромбоцитов в суспензии.

Материалы и методы. Разработана математическая модель индуцированной агрегации тромбоцитов. Кинетические константы модели оптимизированы по экспериментально определенным средним количествам тромбоцитов в агрегате, полученным методом светорассеяния. Кинетические кривые изменения светорассеяния суспензии тромбоцитов при агрегации, вызванной распространенным физиологическим индуктором АДФ, получены с использованием лазерного анализатора агрегации тромбоцитов АЛАТ-2 «Биола».

Результаты. Предлагаемая математическая модель пригодна для моделирования обратимой агрегации тромбоцитов за счет непосредственного учета инактивации клеток с использованием временной зависимости и корректировки слагаемого дезагрегации.

Выводы. Разработанная математическая модель дополняет модели динамики необратимой агрегации тромбоцитов и позволяет анализировать обратимую агрегацию. Модель удовлетворительно описывает экспериментальные зависимости размера тромбоцитарных агрегатов от времени, полученные с помощью световой трансмиссионной агрегометрии. Введен дополнительный параметр и способ задания слагаемого, ответственного за инактивацию; они оказывают значительно меньшее влияние на временные зависимости, чем кинетические константы. Рассчитанные по уравнениям модели и оптимизированные по экспериментальным данным константы скоростей процессов при различных температурах позволяют рассчитать энергии активации процесса агрегации-дезагрегации. При использовании данных световой трансмиссионной агрегометрии для оптимизации параметров модели желательно проводить предварительное сглаживание входных данных, вызванных неоднородностью суспензии.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: тромбоциты, агрегация, математические модели, кинетические константы, светорассеяние.

ВСТУП

Тромбоцити – важливий елемент підтримки гомеостазу організму в цілому й гемостазу зокрема. Першочергову роль для реалізації цієї функції відіграє агрегаційна активність тромбоцитів [1, 2].

Агрегація тромбоцитів викликається різними за хімічною природою агоністами і супроводжується зміною морфології клітин та їх кількості у місці пошкодження судинної стінки. Легкі та нечисленні тромбоцити опиняються на периферії судини – саме там, де необхідно відновити пошкодження її стінки. Процес витіснення еритроцитами тромбоцитів спонукає останніх опинятися біля місця пошкодження судини [3, 4].

Ступінь агрегації тромбоцитів і реакції вивільнення (вивільнення вмісту гранул в позаклітинне середовище) залежить від природи індуктора агрегації та його дози. Залежно від концентрації агоніста можуть спостерігатися одна або дві хвилі агрегації. Внаслідок дії слабких індукторів агрегації або малих концентрацій сильних індукторів може спостерігатися явище первинної або оборотної агрегації [1, 5].

Оборотна агрегація

АДФ в низьких концентраціях викликає оборотну агрегацію. У цьому випадку не відбувається реакція вивільнення, але має місце зміна форми тромбоцитів, підвищення адгезії та утворення агрегатів. Але через декілька хвилин починається розпад утворених агрегатів.

Якщо це відбувається у кровотоці, то еритроцити відтісняють легкі та нечисленні тромбоцити до стінок судини, де тромбоцити внаслідок оборотної агрегації можуть прикріплюватися. Частина з них

відривається від стінок судин і зноситься потоком крові. Після цього тромбоцити повертаються до початкового стану, натомість агрегати повністю руйнуються до окремих тромбоцитів. Така агрегація не здійснює зупинки кровотечі навіть з дрібних судин, але впливає на реологічні властивості крові, а проведення її досліджень може бути корисним при виконанні медичної діагностики [6].

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Світлова трансмісійна агрегометрія (LTA) полягає у вимірюванні оптичної щільності багатої на тромбоцити плазми або суспензії відмитих тромбоцитів до й через певний час після додавання індукторів агрегації.

Для приготування збагаченої тромбоцитами плазми цільну кров центрифугували в пробірках з антикоагулянтом, після чого з кожної пробірки відбирали супернатант. Підготовлену до дослідження збагачену тромбоцитами плазму зберігали за кімнатної температури до початку дослідження. Як індуктор агрегації використовували АДФ, який додавали вже в кювету агрегометра.

Для кривих зміни світлопропускання суспензії тромбоцитів, отриманих при необоротній агрегації, характерні дві стадії: стадія зменшення світлопропускання є передагрегаційною, за нею йде стадія агрегації. У дослідженнях оборотної агрегації також виокремлюємо третю стадію (Рис.1) [1].

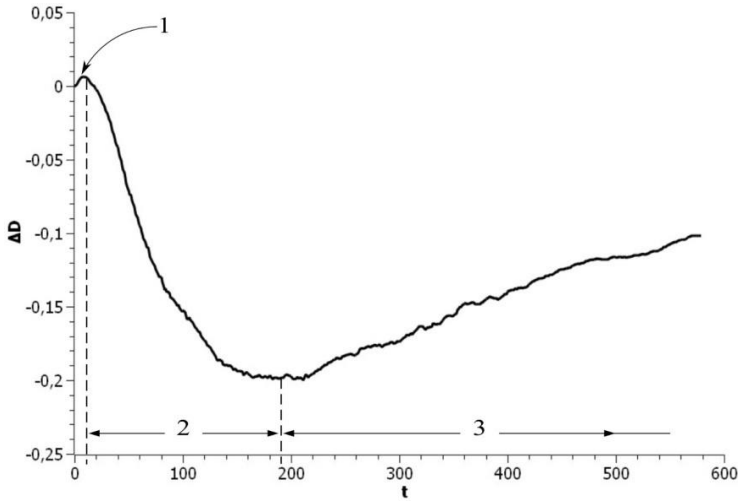

Рис.1. Зміна оптичної щільності суспензії тромбоцитів в процесі індукованої агрегації (оборотна агрегація).
Позначено ділянки кривої що відповідають активації (1), агрегації (2) та дезагрезації (3) тромбоцитів.

Fig. 1. Optical density of platelet rich plasma in the time-course of induced aggregation (reversible aggregation).
Marked are the intervals corresponding to the activation (1), aggregation (2) and disaggregation (3) of platelets.

МОДЕЛЬ

Для пошуку параметрів агрегації тромбоцитів на основі кривих агрегації, отриманих за допомогою LTA, можна використовувати підхід обчислювального моделювання. Отримання параметрів активації тромбоцитів з експериментальних даних дозволяє досліджувати залежності кінетики агрегації від умов проведення досліду [7]. За допомогою обчислювального моделювання можна описати оборотну агрегацію тромбоцитів і зробити певні припущення щодо її механізмів, а також дослідити можливі відхилення. Так, наприклад, було зроблено висновок, що дезагрегація насамперед пов’язана з нестабільністю великих агрегатів. Правдивість цього висновку було підтверджено цитометрією та аналізом розподілу розмірів агрегатів за даними про розсіювання світла [6, 8].

У нашій попередній роботі [9] було запропоновано таку схему перетворень:

$$P_{act} + P_{aggr} \xrightarrow{K_1} P_{aggr} \xrightarrow{K_2} P_{act} \xrightarrow{K_3} P_{inact} \qquad (1)$$

де P_{act}, P_{inact}, P_{aggr} – концентрації або кількості активованих, інактивованих тромбоцитів та тромбоцитів, які перебувають у агрегатах. Для зручності K_1, K_2 і K_3 визначимо безпосередньо як швидкості утворення агрегатів, їх розпаду й швидкості інактивації тромбоцитів відповідно.

За наведеною схемою (1) динаміка змін описується такою системою рівнянь:

$$\begin{cases} \dfrac{\mathrm{d}P_{aggr}}{\mathrm{dt}} = K_1 - K_2 \\ \dfrac{\mathrm{d}P_{act}}{\mathrm{dt}} = -K_1 + K_2 - K_3 \\ \dfrac{\mathrm{d}P_{inact}}{\mathrm{dt}} = K_3 \end{cases} \tag{2}$$

Кількості тромбоцитів відповідають їх вихідній кількості в зразку P_0:

$$P_{act} + P_{aggr} + P_{inact} = P_0 \tag{3}$$

Для подальшого розгляду даної моделі вводиться низка спрощень [9]:

- форма агрегатів приймається сферичною. З огляду на це, кількість тромбоцитів в агрегаті можна вважати пропорційною його радіусу в третьому степені;
- вважається, що тільки тромбоцити поверхневого шару можуть залишати агрегати. Отже, відповідний доданок в рівняннях втрати агрегатами тромбоцитів і збільшення кількості вільних тромбоцитів буде пропорційним другому степеню радіуса агрегату;
- можливе вивільнення агрегованих тромбоцитів внаслідок зіткнень агрегатів;
- кількість тромбоцитів в поверхневому шарі агрегату (вона визначає швидкість втрати агрегатами тромбоцитів) пропорційна загальній кількості тромбоцитів агрегату в степені 2/3;
- розміри всіх агрегатів в заданий момент часу вважаються однаковими (такими, що відповідають середнім значенням реальних величин);
- із залежності видалено початкову ділянку короткочасного збільшення оптичної щільності суспензії.

Швидкість переходу активованих тромбоцитів у агреговані залежить від параметрів, які визначають імовірність зустрічі активованого тромбоцита з агрегатом – від ефективного перерізу σ_{PA} та їх кількостей (P_{act} та A відповідно):

$$K_1 = k_1 \sigma_{PA} P_{act} A \tag{4}$$

Швидкість K_2 має дві складові: перша визначає втрату тромбоцитів поверхнею агрегатів (пропорційна загальній площі їх поверхні), а друга – втрату внаслідок зіткнень (пропорційна їхній імовірності).

При побудові нашої моделі відкидаємо припущення, що константи розпаду агрегатів унаслідок вивільнення тромбоцитів поверхневого шару й унаслідок зіткнень агрегатів є однаковими. Після активної дезагрегації усереднена кількість тромбоцитів в агрегаті прямує до певного значення (N_{end}). Можливо, це пов'язано з формуванням певних стабільних агрегатів, для яких не відбувається подальше руйнування в масштабах часу проведення експерименту. Для врахування цієї особливості використаємо за опорну точку для розпаду агрегатів значення, яке легко отримати за останніми точками експериментальної залежності для конкретного досліду.

Таким чином, вираз для K_2 матиме вигляд:

$$K_2 = \begin{cases} k_{2.1} 4\pi R_{pl}^2 \left(N - N_{end}\right)^{2/3} + k_{2.2} \pi R_{aggr}^2 A^2 , & N - N_{end} > 0 \\ 0 , & N - N_{end} \le 0 \end{cases} \tag{5}$$

де R_{pl} та R_{aggr} – радіуси тромбоцита та агрегату відповідно; N – кількість тромбоцитів в агрегаті. Внеском другого доданка на початку досліду, коли $N - N_{end} \le 0$, можна знехтувати, адже ймовірність

зіткнень агрегатів значно залежить від їх розміру (квадратично) і, з іншого боку, малі агрегати менш схильні до поверхневих руйнувань унаслідок зіткнень, що не було враховано окремо.

Для розгляду оборотної агрегації врахування інактивації тромбоцитів є обов'язковим. Механізми дезагрегації не є остаточно вивченими. Але, базуючись на твердженні про те, що інактивація настає через певний час для тромбоцитів, які не зазнали взаємодії з великими концентраціями індуктора, або на припущенні про вплив різних біологічно активних речовин, концентрації яких змінюються за рахунок вибіркової секреції з самих клітин, можна зробити висновок, що константа реакції, яка відповідає інактивації, збільшується з часом від початку досліду. Ми припустили, що цей процес є подібним до хімічних реакцій першого роду, адже зіткнення тромбоцитів не є необхідною умовою їх інактивації, тому швидкість буде залежати лише від одного динамічного параметра системи – загальної кількості активованих тромбоцитів P_{act}.

Ми розглянули декілька варіантів залежності для швидкості перетворення K_3. Вони мали забезпечувати зростання константи швидкості реакції, проте обмежувати її одиницею для утримання швидкості перетворення у фізично обґрунтованих межах. Однак на піку агрегації кількість активованих тромбоцитів P_{act} знижується до значень, близьких до 0 ($A = P_0 / N_{\max}$), і потім тримається таких значень до кінця досліду. Відповідно, обмежувальну роль для інактивації відіграє швидкість дезагрегації. Майже всі тромбоцити, що дезагрегуються, за будь якого варіанту часової залежності K_3 інактивуються найближчим часом. Унаслідок цього значних відмінностей між різними варіантами залежності K_3 від часу немає (Рис. 2), і тому залежність була обрана з міркувань найпростіших розрахунків:

$$K_3 = \begin{cases} P_{act}\left(t/\tau\right), & t/\tau < 1 \\ P_{act}, & t/\tau \geq 1 \end{cases} \qquad (6)$$

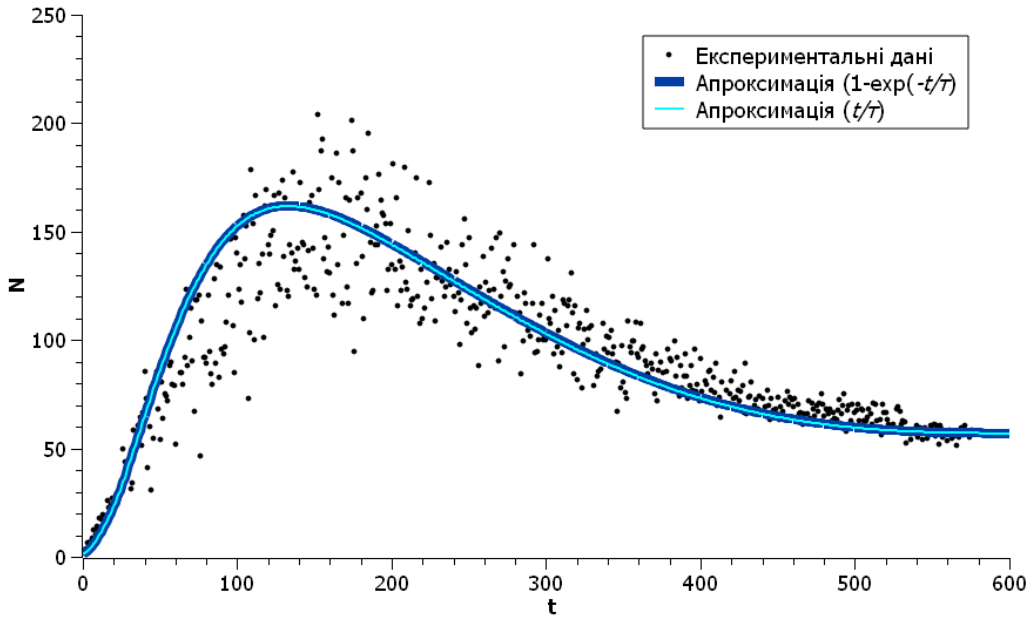

Рис. 2. Зміна усередненої кількості тромбоцитів в агрегаті з часом.
Експериментальні дані позначено точками, суцільні лінії ─ для наближення експериментальної кривої за допомогою моделі з двома варіантами часової залежності K_3.

Fig. 2. The change in the average number of platelets in aggregate over time.
Experimental data are marked with dots, solid lines – approximation of the experimental curve using a model with two variants of K_3 time dependence.

Для експериментальних даних усереднену кількість тромбоцитів в агрегаті визначали за таким рівнянням:

$$\Delta D = \nu\pi R_{pl}^2 l P_0 \left(\frac{N - N^{2/3}}{N_{\max}} \right) \tag{7}$$

Для спрощення аналізу результатів уведімо параметр k_2, який залежить від статичних параметрів досліду та кінетичних констант руйнування агрегатів унаслідок відривання тромбоцитів від поверхні агрегату $k_{2.1}$ та зіткнень агрегатів між собою $k_{2.2}$:

$$k_2 = 4k_{2.1} + \frac{P_0}{N_{\max}} k_{2.2} \tag{8}$$

Параметр k_2 можна використовувати для порівняння кривих, які було отримано за близьких умов досліду. Або можна зафіксувати коефіцієнт для впливу зіткнень агрегатів $k_{2.2}$ і спостерігати за змінами $k_{2.1}$.

Нарешті, з урахуванням усіх вищезазначених особливостей, швидкості перетворень K_1, K_2 і K_3 матимуть вигляд:

$$\begin{cases} K_1 = k_1 \pi R_{pl}^2 \left(\dfrac{1 + N^{1/3}}{2} \right)^2 P_{act} A \\ K_2 = \begin{cases} k_2 \pi R_{pl}^2 \left(N - N_{end} \right)^{2/3} \dfrac{P_0}{N_{\max}}, & N - N_{end} > 0 \\ 0, & N - N_{end} \le 0 \end{cases} \\ K_3 = P_{act}\left(t / \tau \right), \quad \tau \ge t_{end} \end{cases} \tag{9}$$

РЕЗУЛЬТАТИ

На Рис. 3. відображено залежності від часу для усередненої кількості тромбоцитів в агрегаті $N(t)$ та оптичної щільності $D(t)$, а також зображено експериментальні послідовності точок, до яких наближаються вказані теоретичні криві. Відповідні значення шуканих параметрів k_1, k_2 і τ та умови проведення досліду (температура *T*) зазначено в Табл.1. За температури *T* збагачену тромбоцитами плазму було витримано 10 хвилин перед початком досліду, до всіх зразків у якості індуктора додавали розчин АДФ концентрацією 5мкМ.

Таблиця 1. Умови досліду та параметри, розраховані за рівняннями (7)–(9) моделі для експериментальних даних, наведених на Рис. 3.
Table 1. Experimental conditions and model parameters calculated by equations (7)–(9) for the experimental data shown in Fig. 3.

	T, °C	k_1, м$^{-2}$·с$^{-1}$·кл$^{-1}$	k_2, м$^{-2}$·с$^{-1}$·кл$^{-1/3}$	τ, с
Ряд 1	20	200	$3{,}5 \cdot 10^9$	$10 \cdot 10^3$
Ряд 2	37	740	$4{,}2 \cdot 10^9$	$5 \cdot 10^3$
Ряд 3	29	1000	$5{,}0 \cdot 10^9$	$6 \cdot 10^3$

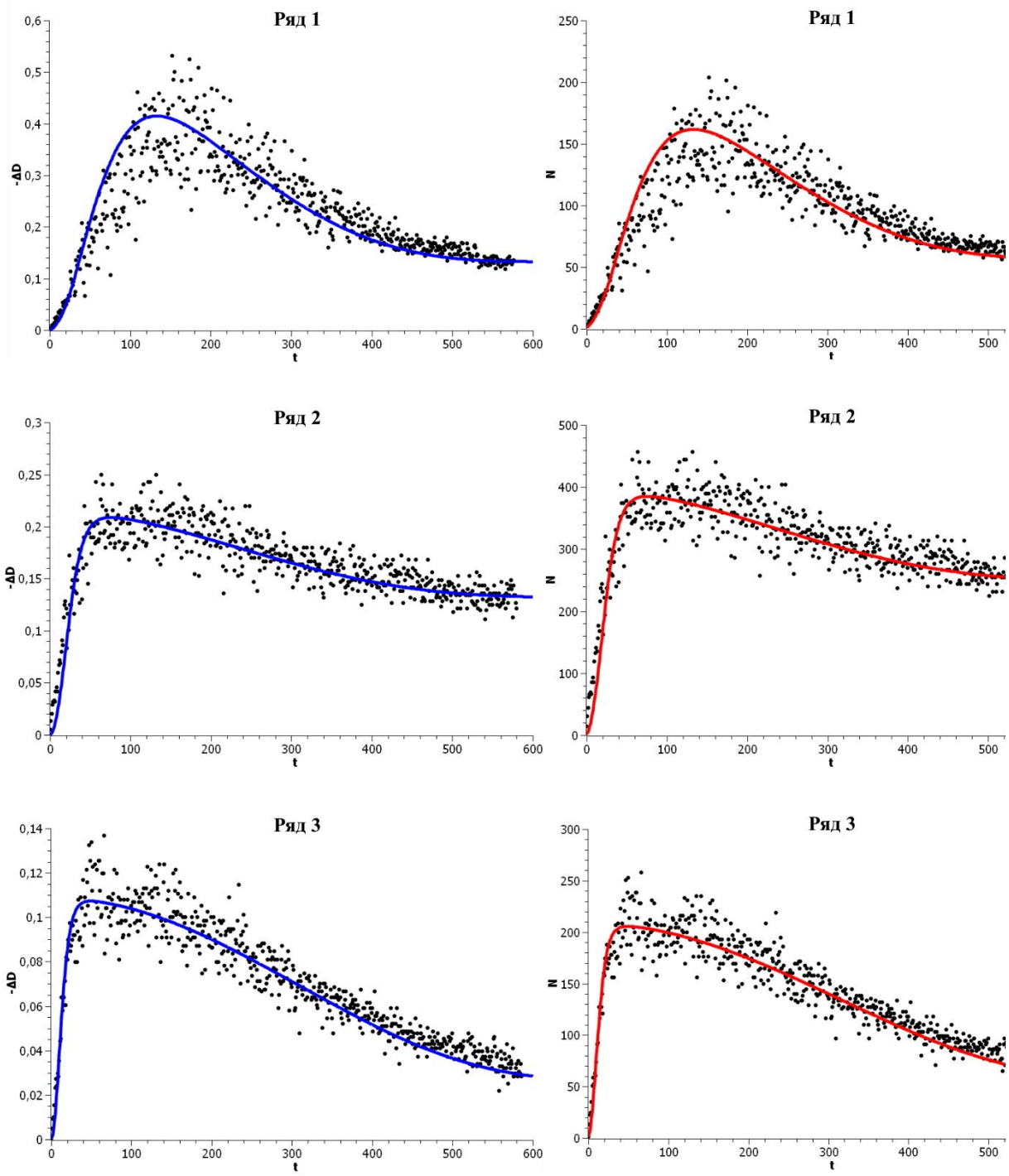

Рис.3. Кінетичні залежності оптичної густини та кількості тромбоцитів в агрегаті. Експериментальні дані – точки, суцільні лінії – теоретичні криві, отримані оптимізацією параметрів моделі (7) – (9).

Fig.3. Kinetics of optical density and number of platelets in aggregate. Experimental data – points, solid lines – theoretical fitting by the model with equations (7)-(9).

Слід зазначити, що для різних кривих відбулася зміна k_1 на один порядок, а k_2 не більше, ніж на 60%. Тому через не дуже високу чутливість у разі необхідності виявлення невеликих ефектів бажано попередньо провести фільтрацію експериментальних даних.

ВИСНОВКИ

Пропонована модель задовільно описує експериментальні залежності від часу розміру агрегатів, отримані за допомогою методу світлорозсіювання, і є придатною для дослідження оборотної агрегації тромбоцитів і особливо – стадії дезагрегації клітин.

Для задовільного опису оборотної агрегації тромбоцитів було виконано корегування доданку дезагрегації та введено додатковий параметр, що відповідає інактивації. Цей параметр, як і спосіб задання доданку інактивації, має значно менший вплив на залежності, ніж кінетичні константи.

Кількісне відображення перебігу агрегації визначається величиною кінетичної константи k_1 та значенням параметра k_2, який є збірною характеристикою інактивації внаслідок спонтанного відривання тромбоцитів з поверхні агрегатів та їх руйнування через зіткнення.

КОНФЛІКТ ІНТЕРЕСІВ

Автори повідомляють про відсутність конфлікту інтересів.

Author's ORCID ID

Берест В. П. https://orcid.org/0000-0001-7779-154X

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Самаль АБ, Черенкевич СН, Хмара НФ. Агрегация тромбоцитов: методы изучения и механизмы. Минск: Университетское, 1990. 104 с.
2. Brass, LF, Diamond, SL. Transport physics and biorheology in the setting of hemostasis and thrombosis. J Thromb Haemost 2016; 14: 906– 17. https://doi.org/10.1111/jth.13280
3. Kaplan ZS, Jackson SP. The role of platelets in atherothrombosis. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2011;2011:51-61. https://doi.org/10.1182/asheducation-2011.1.51 PMID: 22160012.
4. Michelson AD. Methods for the Measurement of Platelet Function, The American Journal of Cardiology, Volume 103, Issue 3, Supplement, 2009, Pages 20A-26A, https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2008.11.019.
5. Lin, J, Sorrells, MG, Lam, WA, Neeves, KB. Physical forces regulating hemostasis and thrombosis: Vessels, cells, and molecules in illustrated review. Res Pract Thromb Haemost. 2021; 5:e12548. https://doi.org/10.1002/rth2.12548
6. Vasilev GA, Filkova AA, Sveshnikova AN. Study of Reversible Platelet Aggregation Model by Nonlinear Dynamics. Mathematics. 2021; 9(7):759. https://doi.org/10.3390/math9070759
7. Crowl L, Fogelson AL. Analysis of mechanisms for platelet near-wall excess under arterial blood flow conditions. Journal of Fluid Mechanics. Cambridge University Press; 2011;676:348–75. https://doi.org/10.1017/jfm.2011.54
8. Filkova AA, Martyanov AA, Garzon Dasgupta AK, Panteleev MA, Sveshnikova AN. Quantitative dynamics of reversible platelet aggregation: mathematical modelling and experiments. Sci Rep. 2019 Apr 17;9(1):6217. https://doi.org/10.1038/s41598-019-42701-0 PMID: 30996289; PMCID: PMC6470167.
9. Гаташ С.В., Берест В.П., Воробейчик М.В. Математическая модель динамики агрегации тромбоцитов. Определение зависимости кинетических параметров от температуры // Вісн. Харк. ун-ту.- 1999.- № 434. Біофізичний вісн. Вип.3.- С.71-77.

REFERENCES

1. Samal' AB, Cherenkevich SN, Hmara NF. Agregacija trombocitov: metody izuchenija i mehanizmy [Platelet aggregation: methods of study and mechanisms]. Minsk: Universitetskoe. 1990. 104 p. [In Russian].
2. Brass, LF, Diamond, SL. Transport physics and biorheology in the setting of hemostasis and thrombosis. J Thromb Haemost 2016; 14: 906– 17. https://doi.org/10.1111/jth.13280
3. Kaplan ZS, Jackson SP. The role of platelets in atherothrombosis. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2011;2011:51-61. https://doi.org/10.1182/asheducation-2011.1.51 PMID: 22160012.
4. Michelson AD. Methods for the Measurement of Platelet Function, The American Journal of Cardiology, Volume 103, Issue 3, Supplement, 2009, Pages 20A-26A, https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2008.11.019.
5. Lin, J, Sorrells, MG, Lam, WA, Neeves, KB. Physical forces regulating hemostasis and thrombosis: Vessels, cells, and molecules in illustrated review. Res Pract Thromb Haemost. 2021; 5:e12548. https://doi.org/10.1002/rth2.12548
6. Vasilev GA, Filkova AA, Sveshnikova AN. Study of Reversible Platelet Aggregation Model by Nonlinear Dynamics. Mathematics. 2021; 9(7):759. https://doi.org/10.3390/math9070759
7. Crowl L, Fogelson AL. Analysis of mechanisms for platelet near-wall excess under arterial blood flow conditions. Journal of Fluid Mechanics. Cambridge University Press; 2011; 676:348–75. https://doi.org/10.1017/jfm.2011.54
8. Filkova AA, Martyanov AA, Garzon Dasgupta AK, Panteleev MA, Sveshnikova AN. Quantitative dynamics of reversible platelet aggregation: mathematical modelling and experiments. Sci Rep. 2019 Apr 17;9(1):6217. https://doi.org/10.1038/s41598-019-42701-0 PMID: 30996289; PMCID: PMC6470167.
9. Gatash SV, Berest VP, Vorobeichik MV. Mathematical model for the dynamics of platelet aggregation. Finding temperature dependences of kinetic parameters // Visnyk Kharkivskogo Universytetu. 1999. № 434. Biofizicny visnyk. Iss. 3. P.71-77. [in Russian]