



Физфак МГУ



ФНКЦ ДГОИ  
имени Д. Рогачева

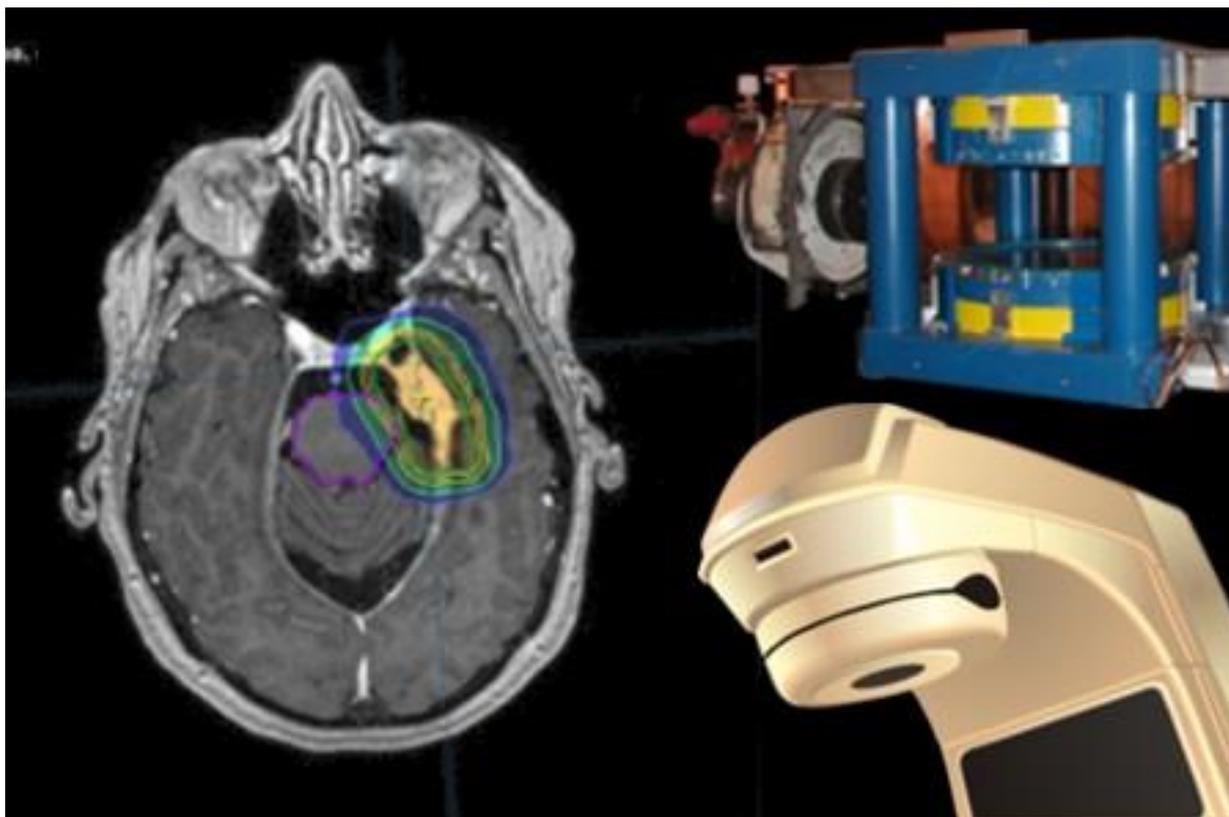
# Медицинская физика: заглянуть за горизонт



Михаил Александрович Пантелеев

*МГУ им. М.В. Ломоносова  
ФНКЦ ДГОИ им. Д. Рогачева  
ЦТП ФХФ РАН  
МФТИ*

# Часть 1. Медицинская физика



<http://www.oncology.med.ualberta.ca/Education/Undergraduate/MedicalPhysics/Pages/default.aspx>

# Немного определений

- Что такое медицинская физика?
- Чем медицинский физик отличается от инженера по медицинским приборам?
- Чем медицинская физика отличается от биологической физики?
- Почему о медицинской физике начали говорить сейчас?

# Медицинская физика

```
graph TD; A([Медицинская физика]) --> B[Диагностика]; A --> C[Понимание]; A --> D[Лечение:]; C --> B; C --> D;
```

## Диагностика

- Визуализация
- ФД
- Компьютерная физика

## Понимание

- Медицинская биофизика

## Лечение:

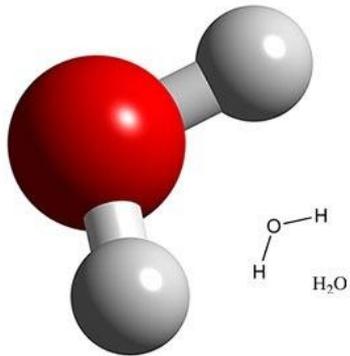
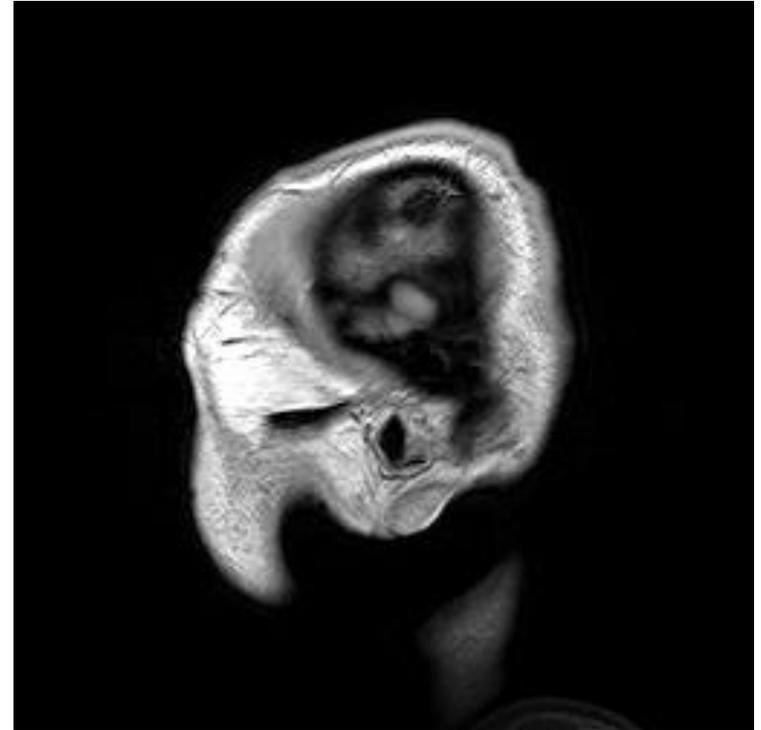
- Лазерная медицина
- Ядерная медицина
- Биоматериалы и искусственные органы
- Компьютерная физика

# Перфокор (ИПЛИТ РАН)

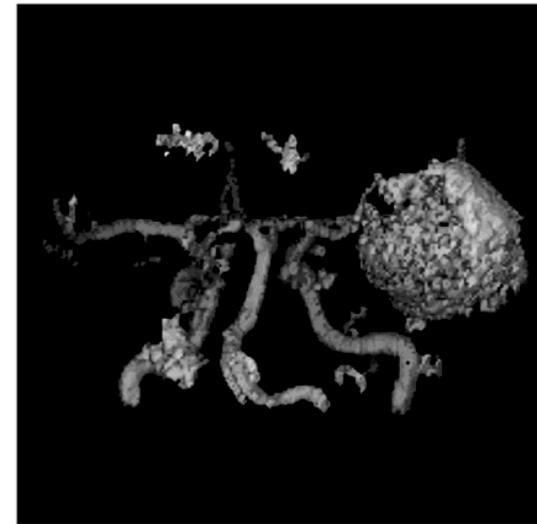
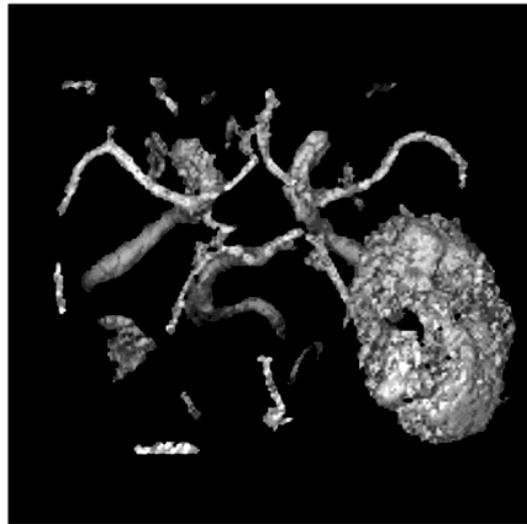


Интеллектуальная медицинская система «[Перфокор](#)» для трансмиокардиальной лазерной реваскуляризации. Премия правительства РФ за 2003 г. в области науки и техники. Лауреаты Премии: проф. И.Ю.Сигаев, академик В.Я.Панченко, академик Л.А. Бокерия, проф. И.И.Беришвили, д.б.н. М.Н.Вахромеева, к.т.н. В.А.Ульянов

# МРТ и его возможности

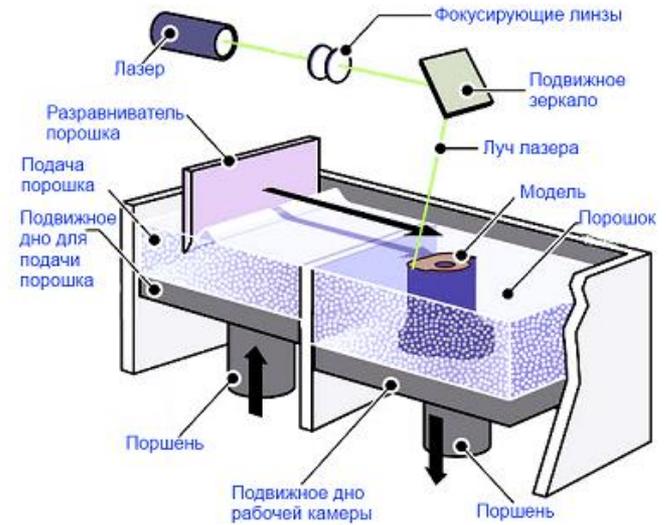


# МРТ и его возможности

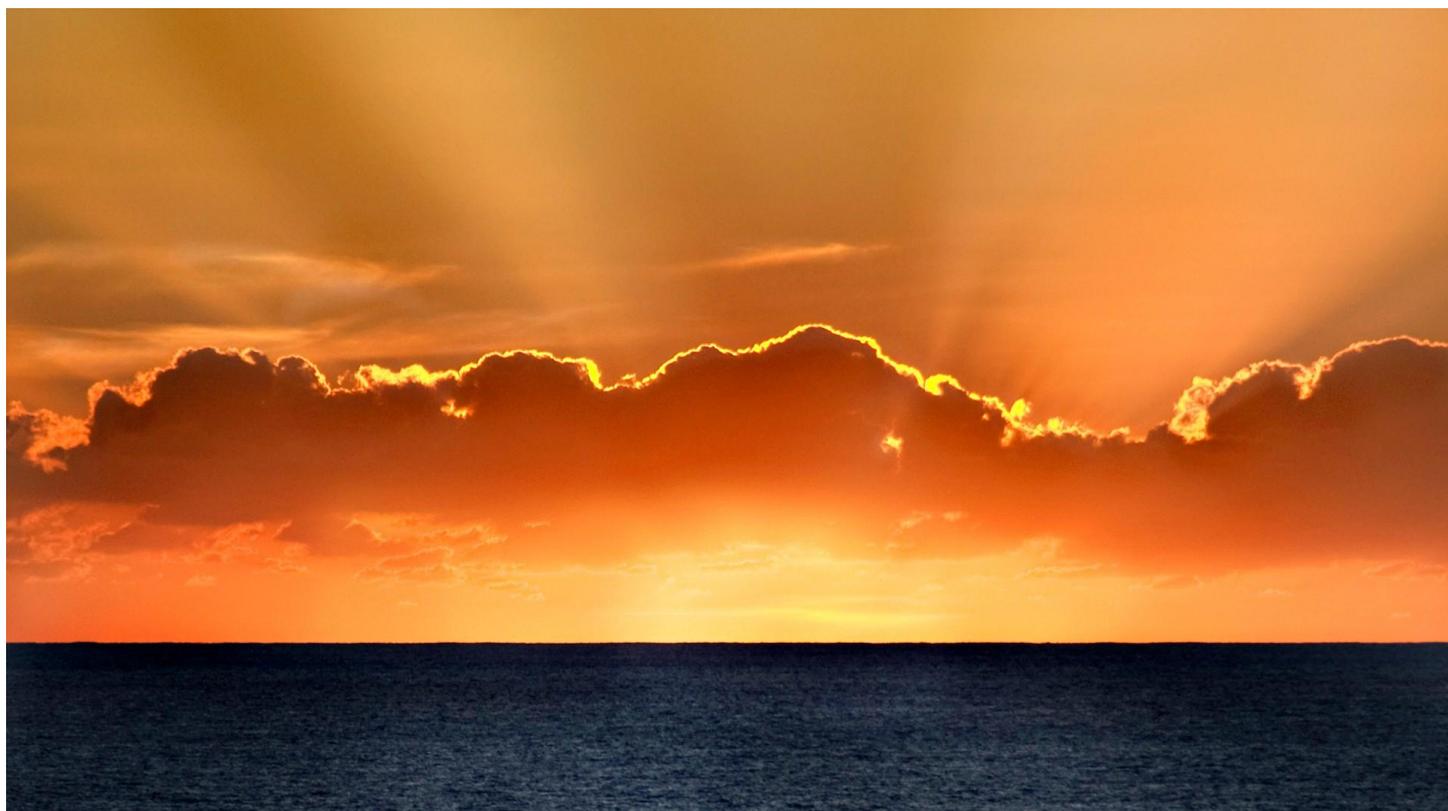


3D-TOF

# Лазерная стереолитография (ИПЛИТ РАН)

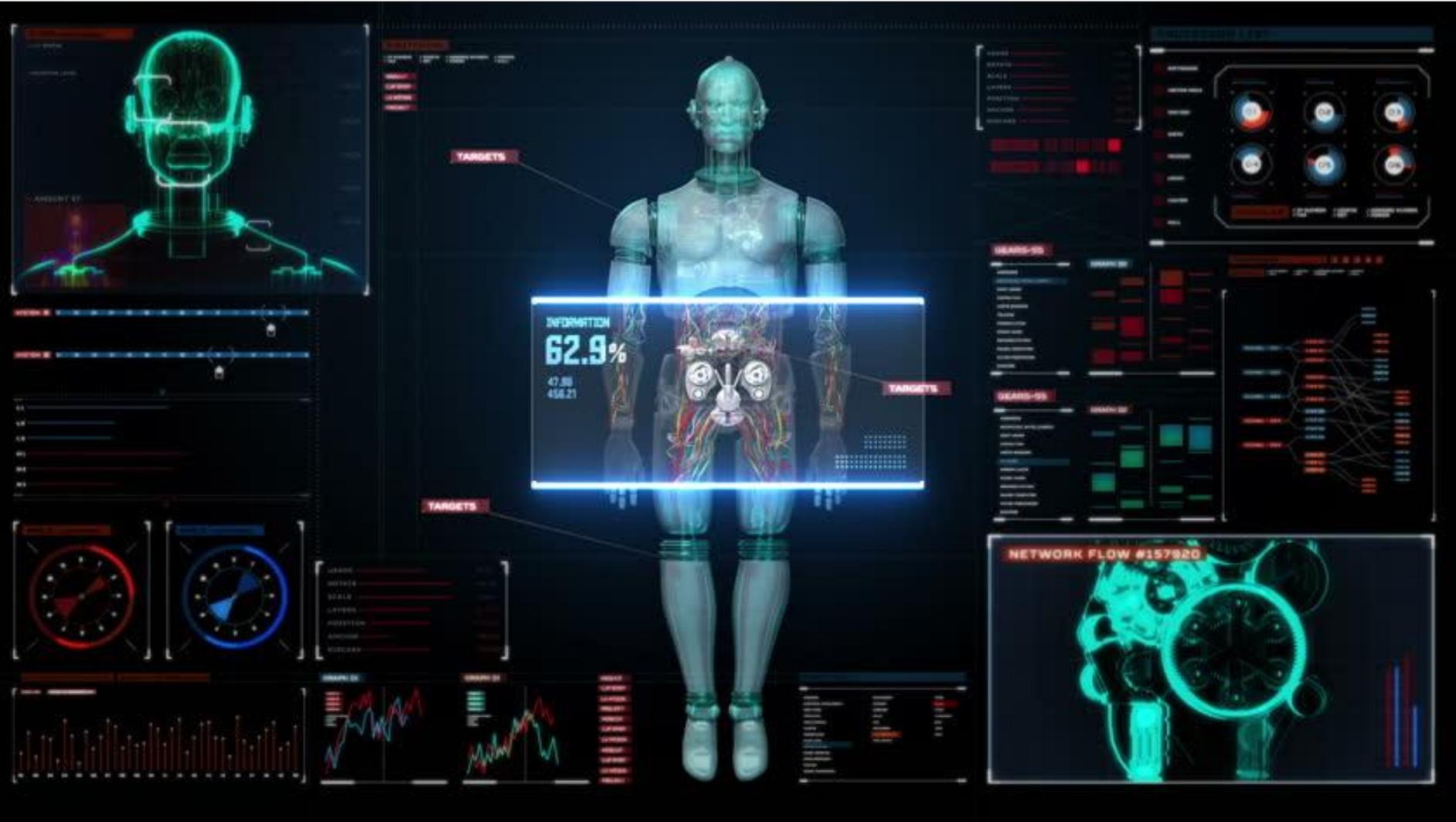


## Часть 2. За горизонтом



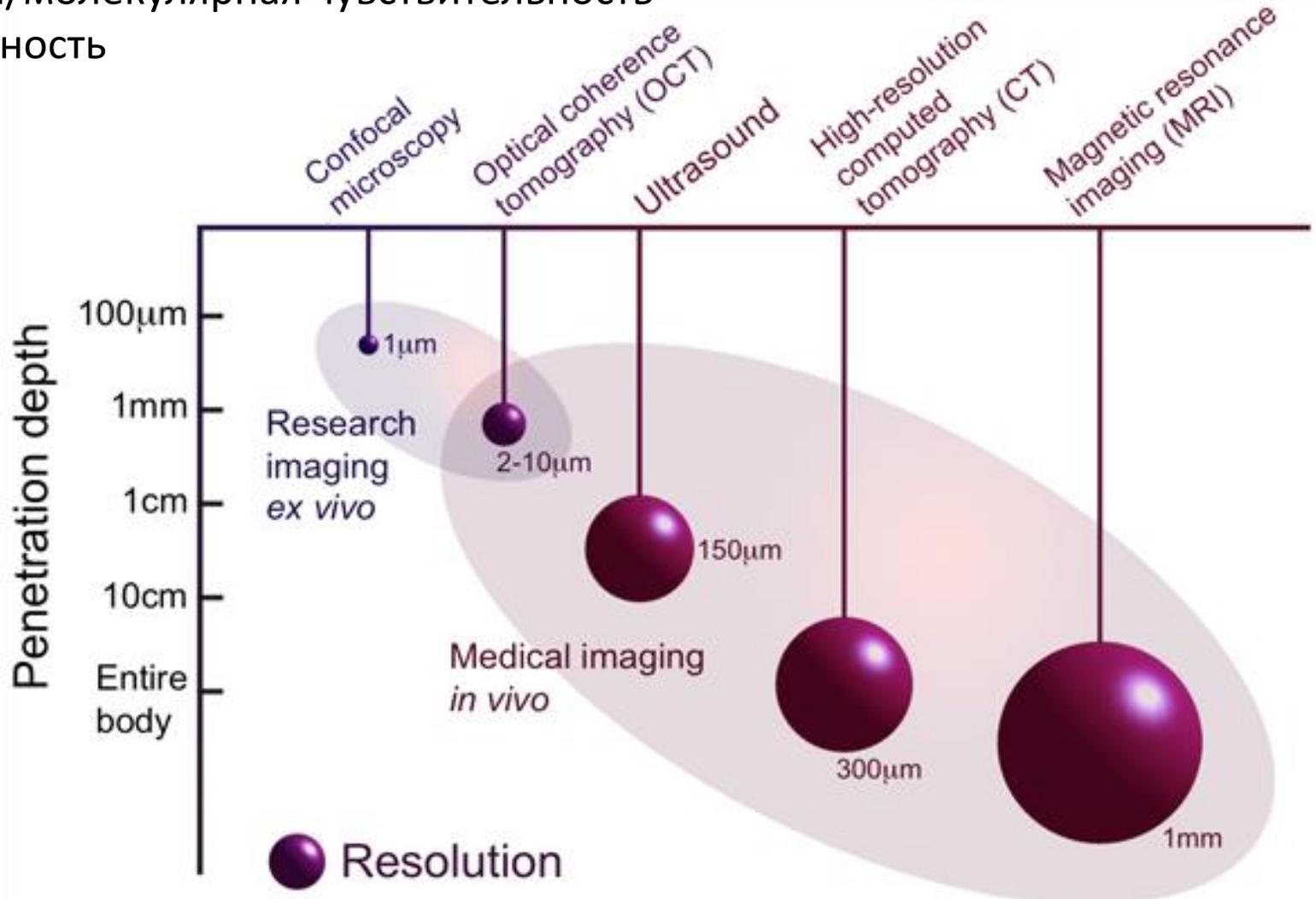
<http://www.oncology.med.ualberta.ca/Education/Undergraduate/MedicalPhysics/Pages/default.aspx>

# Проблема 1. Пределы сканирования

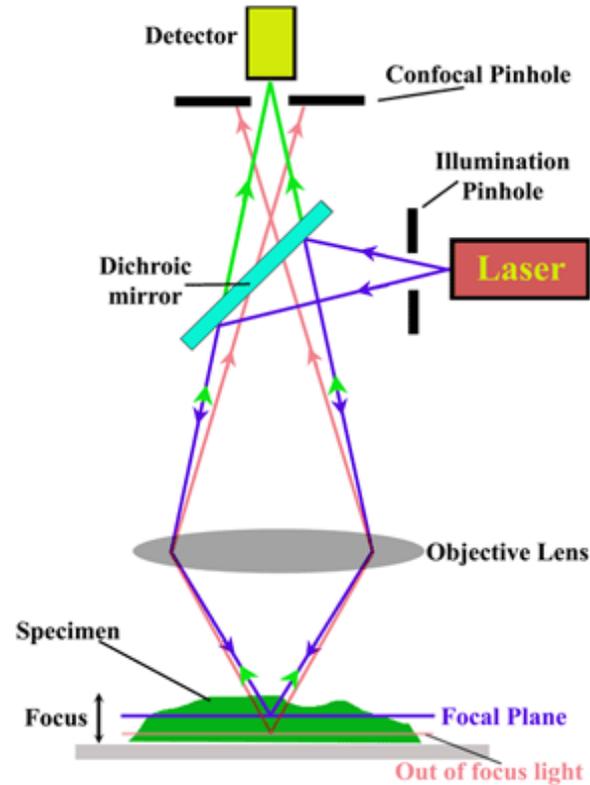


# Ограничения:

- Пространственное разрешение
- Глубина проникновения
- Временное разрешение
- Клеточная/молекулярная чувствительность
- Специфичность



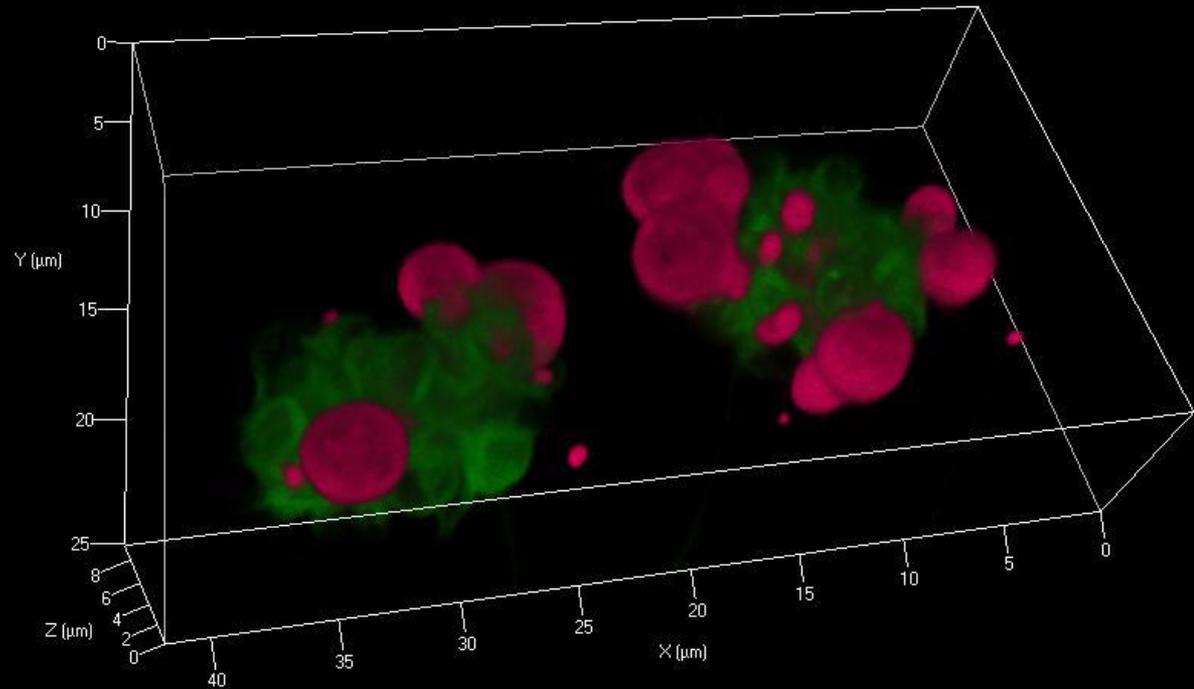
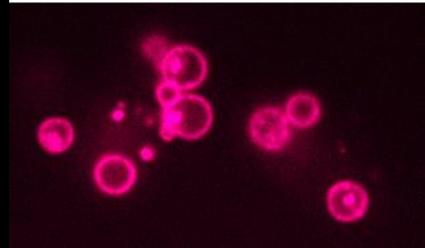
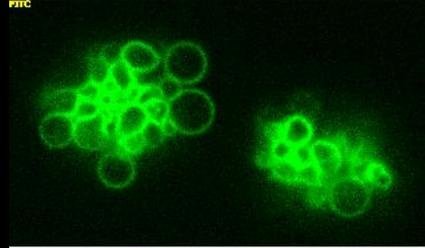
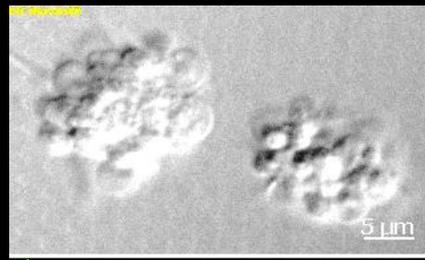
# Конфокальная микроскопия



# Non-uniform binding of annexin V to procoagulant platelets

3D reconstruction

Red: Annexin V



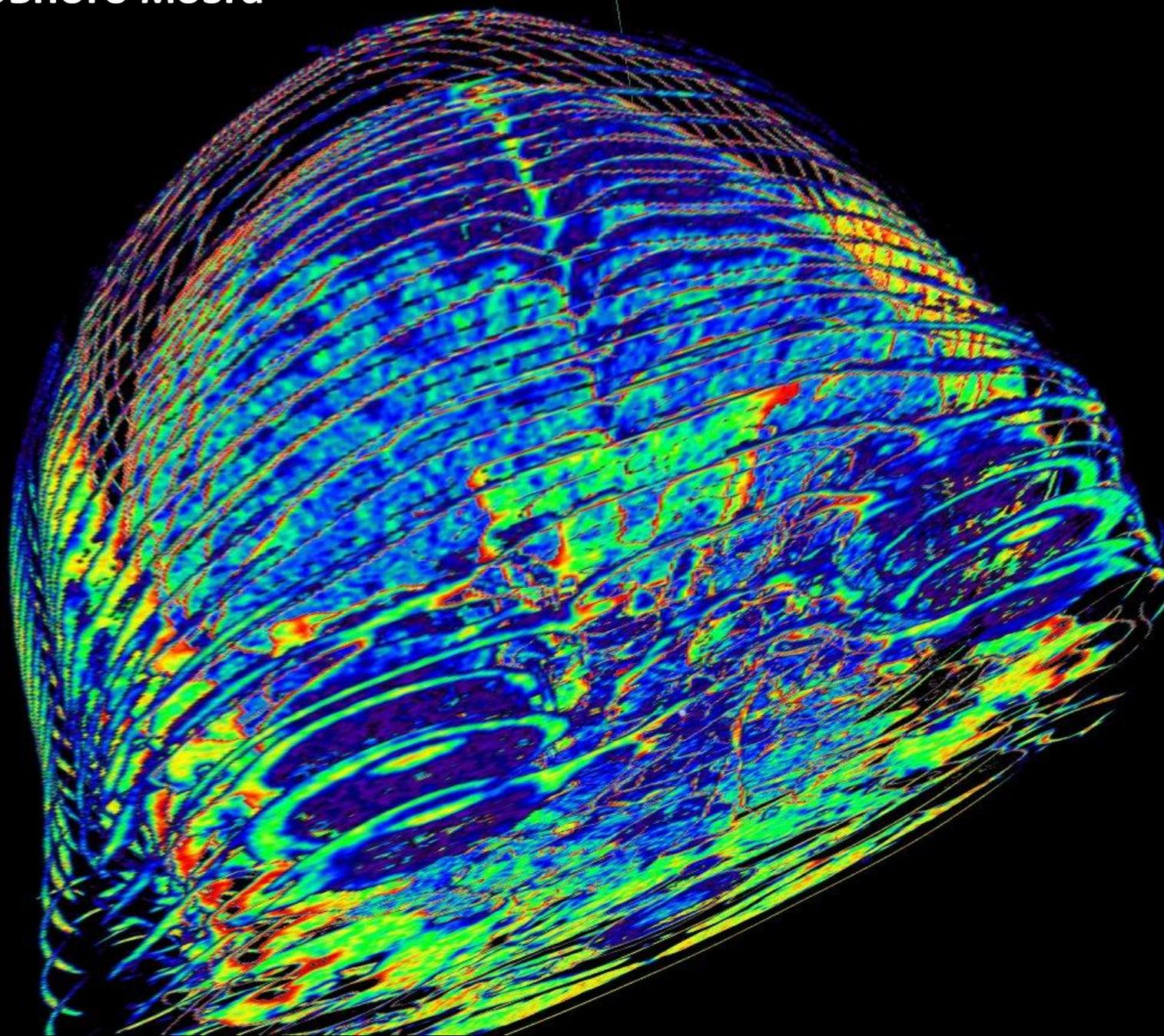
Supplement video 2

## Asynchronous mitochondria depolarization

Green: TMRM

Red: Annexin V

# КТ головного мозга



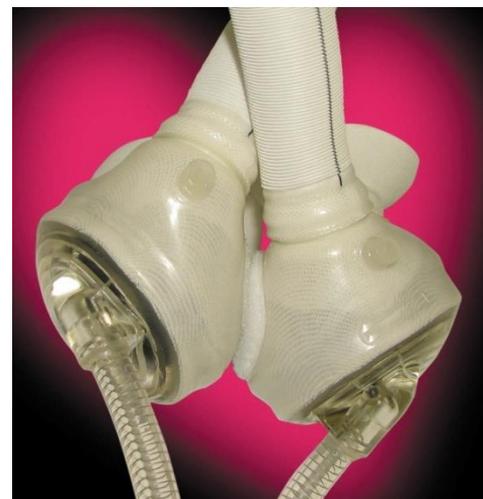
## Проблема 2. Биосовместимость





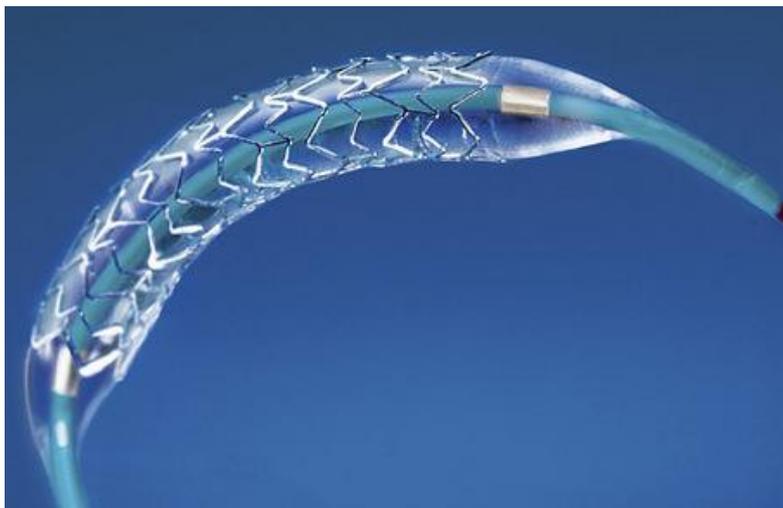
**Венозный катетер**

<http://www.bardaccess.com/picc-powerhohn.php>



**Искусственное сердце TAH-t**

[http://www.micromedcv.com/united\\_states/newsroom/press\\_releases/090809\\_micromed.html](http://www.micromedcv.com/united_states/newsroom/press_releases/090809_micromed.html)



**Коронарный стент**

[http://www.nj.com/news/index.ssf/2008/09/study\\_heart\\_attack\\_patients\\_wi.html](http://www.nj.com/news/index.ssf/2008/09/study_heart_attack_patients_wi.html)



**Кардиостимулятор**

<http://www.medicalexpo.com>

# Популярные имплантируемые устройства

Венозные катетеры

Кардиостимуляторы

Искусственные сердца и клапаны

Коронарные стенты

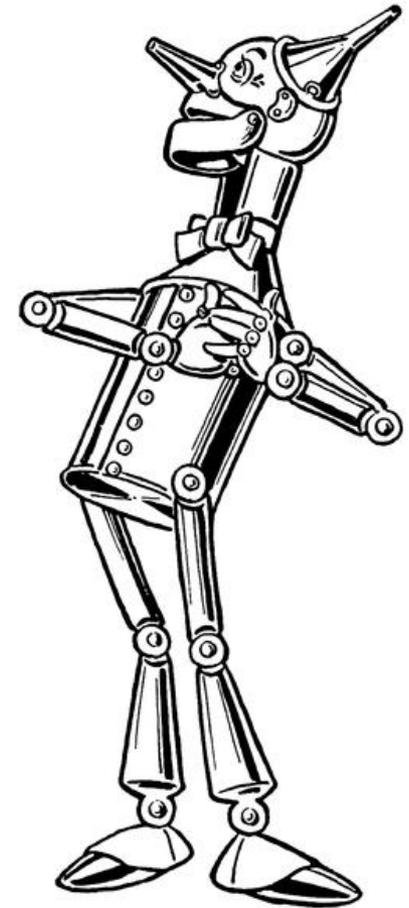
Кохлеарные и ортопедические имплантаты

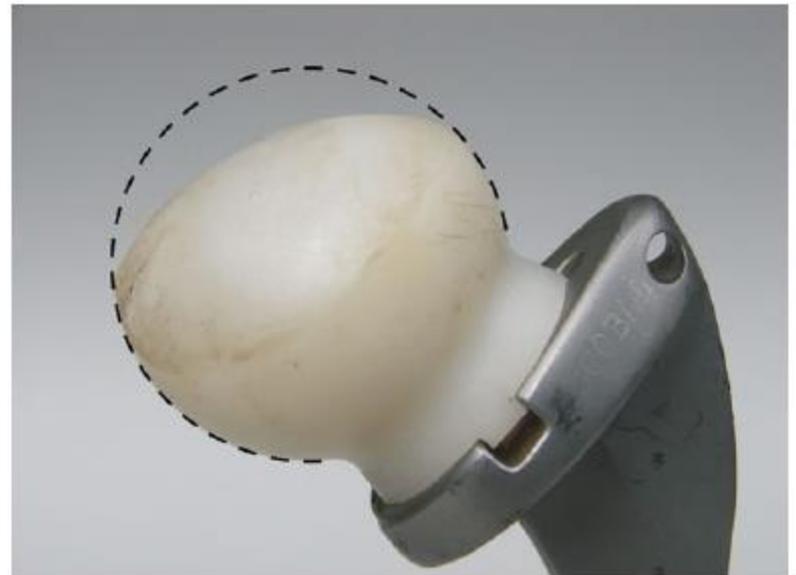
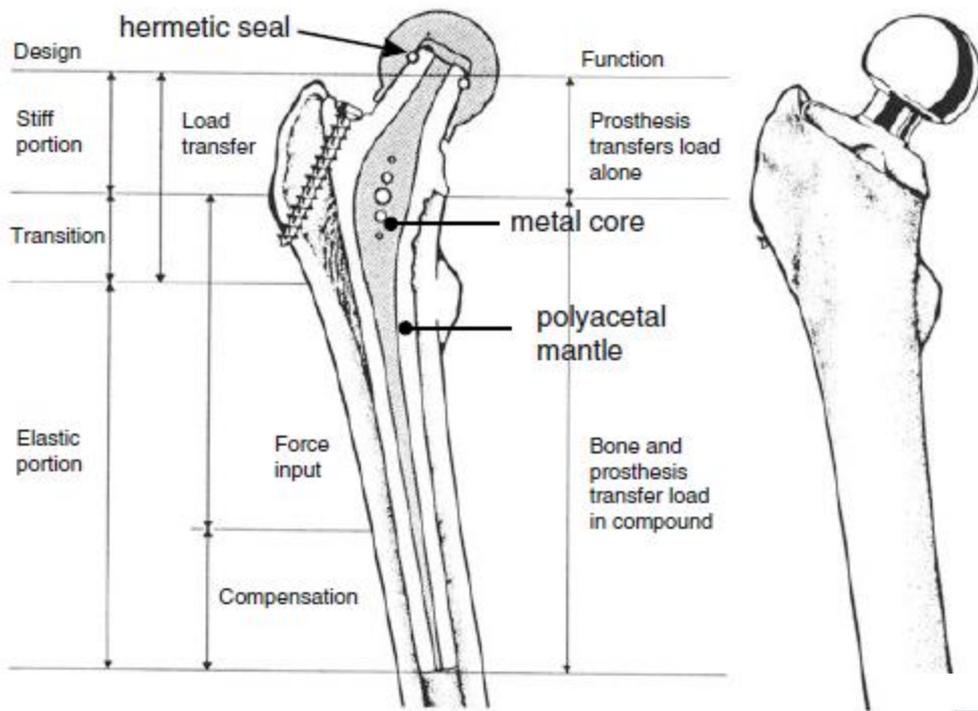
Дефибрилляторы

Биоматериалы при реконструкции

Биосенсоры глюкозы и лекарств

Вживляемые чипы для идентификации и контроля перемещения



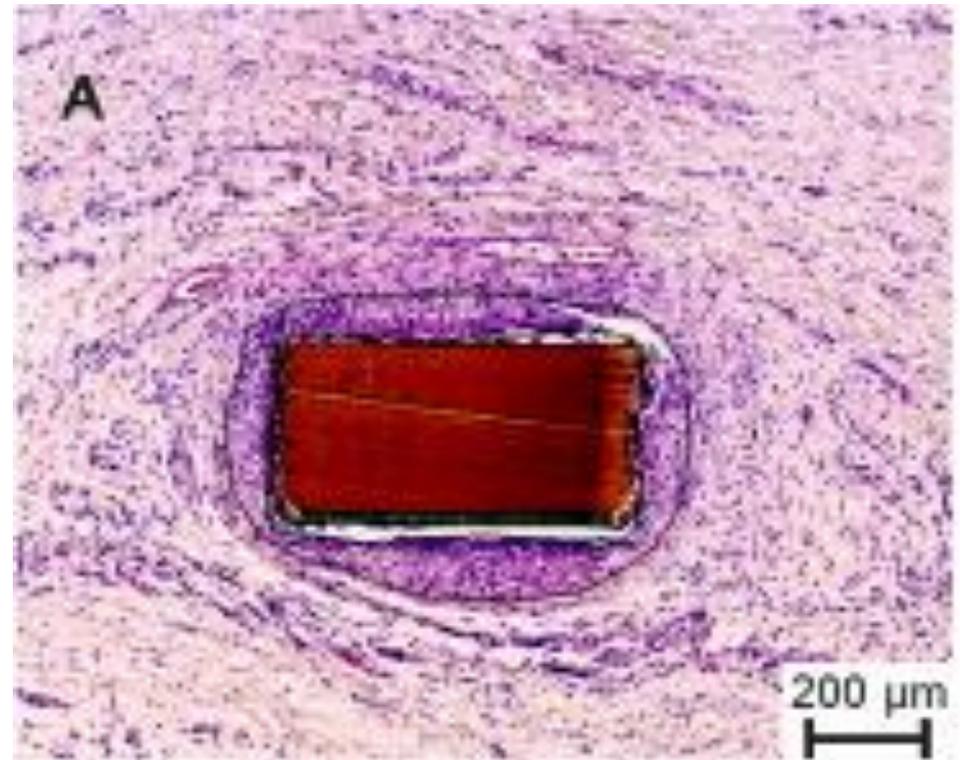


# Защитная реакция организма

1. Активация свертывания
2. Адгезия клеток и воспаление
3. Фиброз
4. Минерализация

## Клиника:

Тромбоэмболия  
Воспаление  
Фиброз  
Минерализация  
Кровотечения  
Инфекция



# Проблема 3: Криобиология



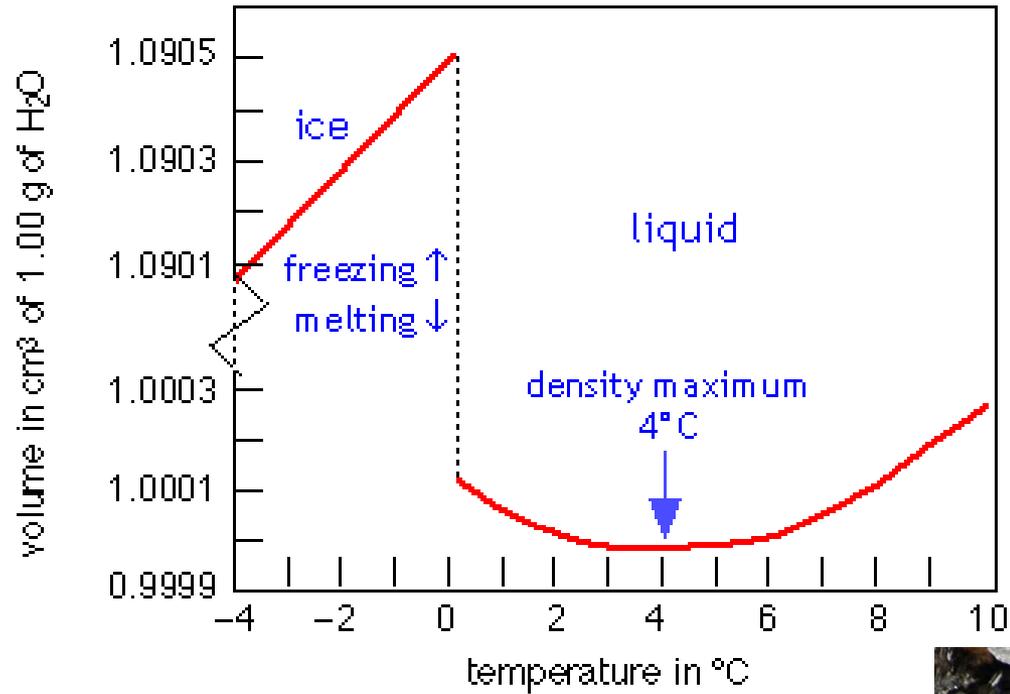
# Реальные успехи криоконсервирования

- До середины XX-го века: все умирает при заморозке
- 1949: криоконсервирование спермы (Polge, UK)
- 1950: распространение технологии на эритроциты
- 1950-1980: криоконсервирование почти любых клеток
- 1970-е: разработка методов для эмбрионов
- 1984: криоконсервирование человеческого эмбриона (Trounson, Australia)

Органы и организмы продолжают умирать



# Проблема: кристаллы льда



# Варианты защиты

1. Криопротекторы
2. Программная заморозка
3. Витрификация?
4. Электромагнитные поля?
5. Давление?
6. Компьютерный дизайн криопротекторов?

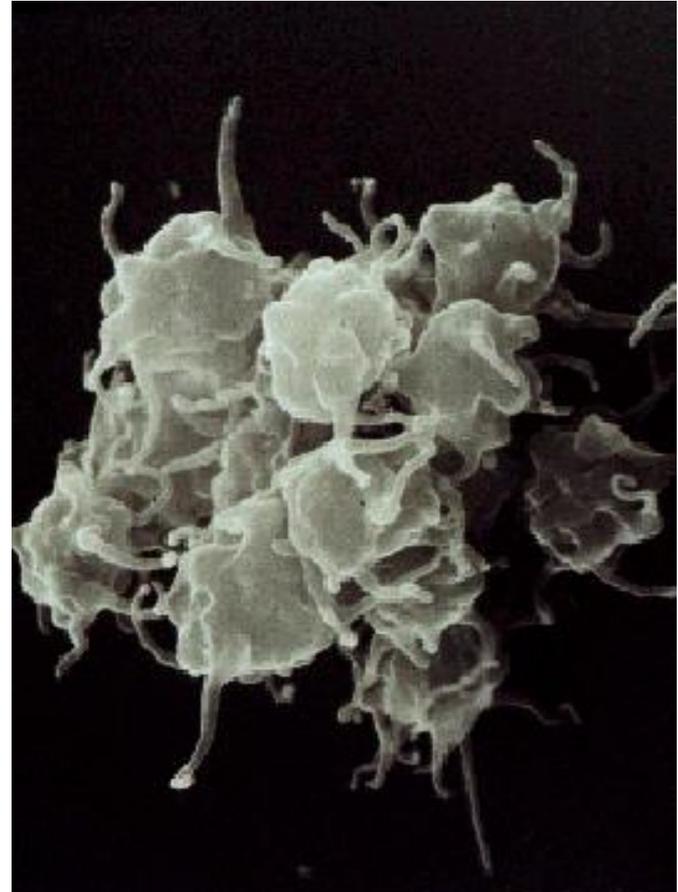
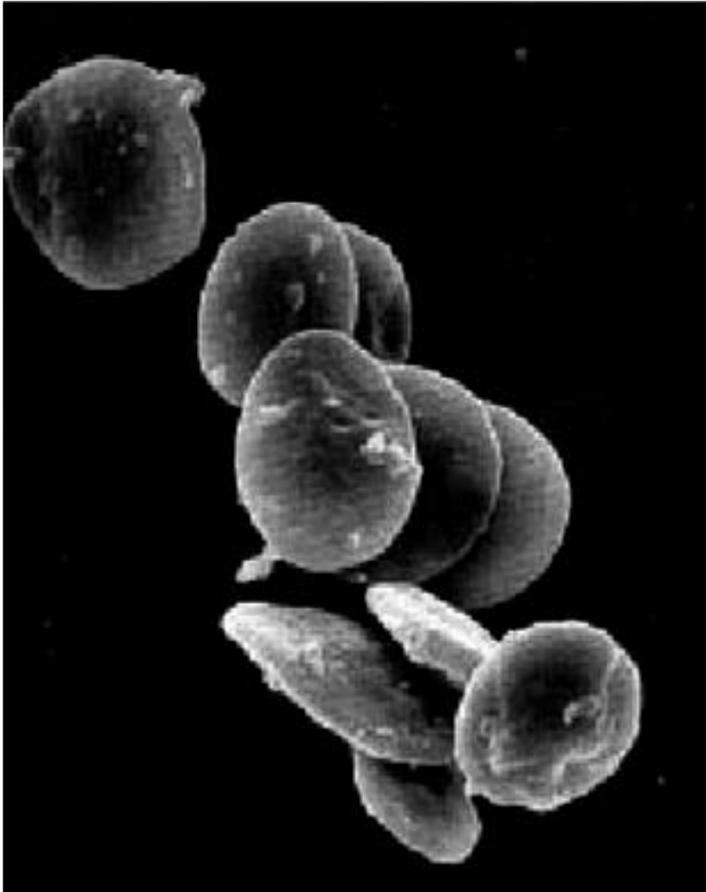




## Часть 3. Чем занимаемся мы

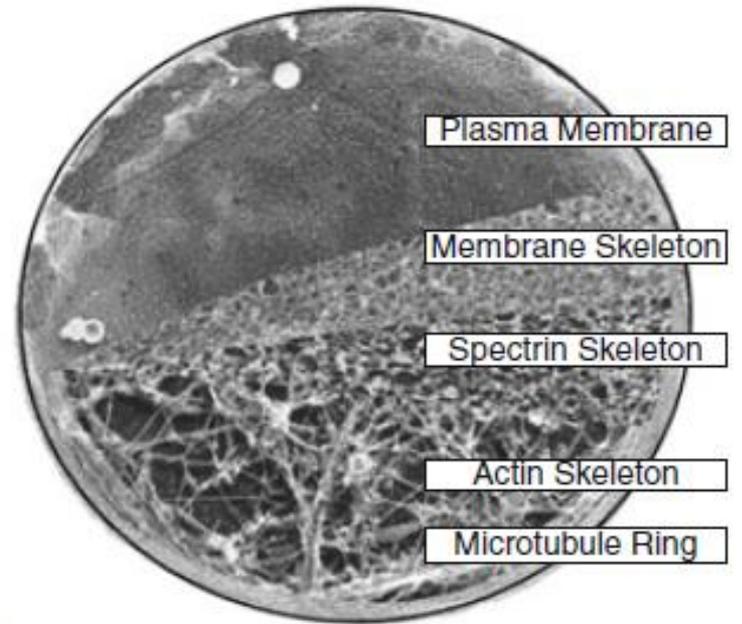
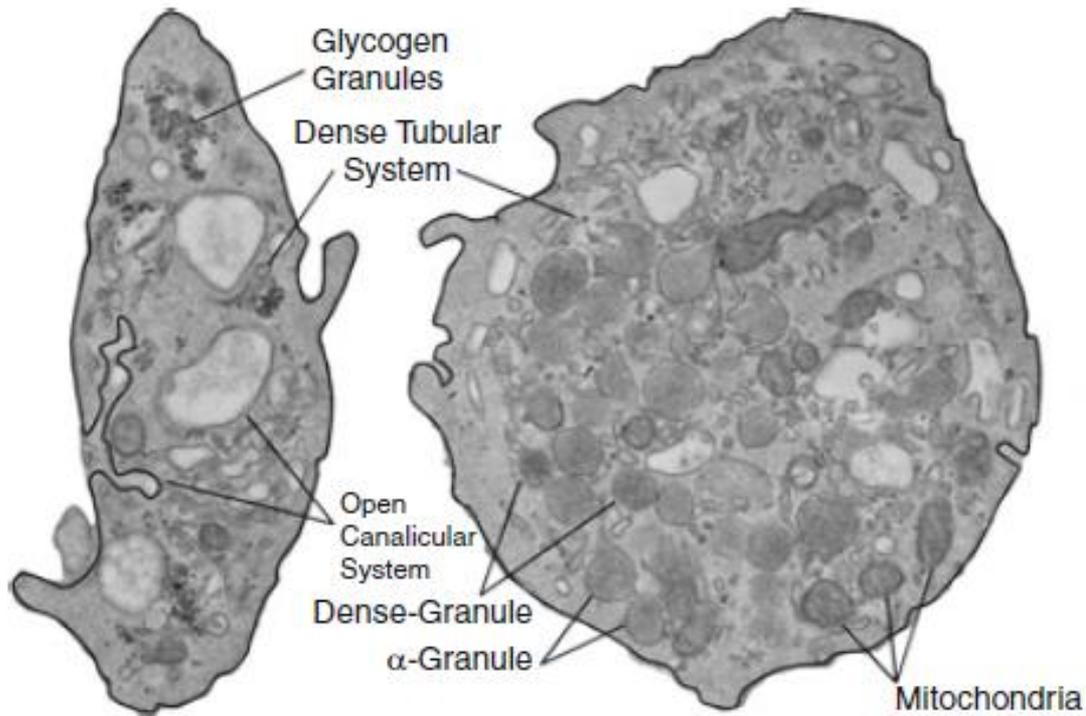


# Тромбоциты: до и после активации

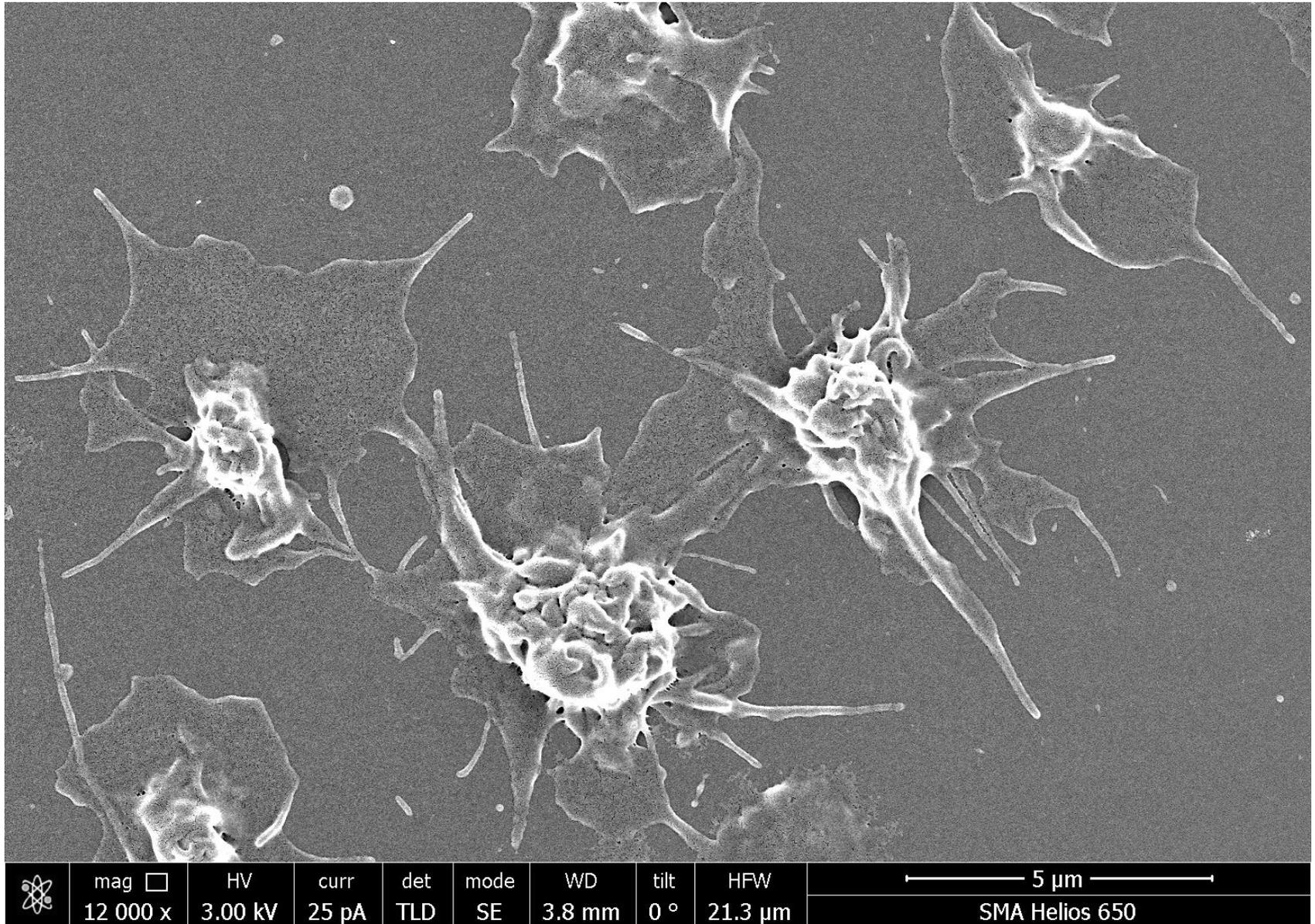


Ohlmann et al. Blood 2000, 96(6): 2134-2139

# Тромбоциты

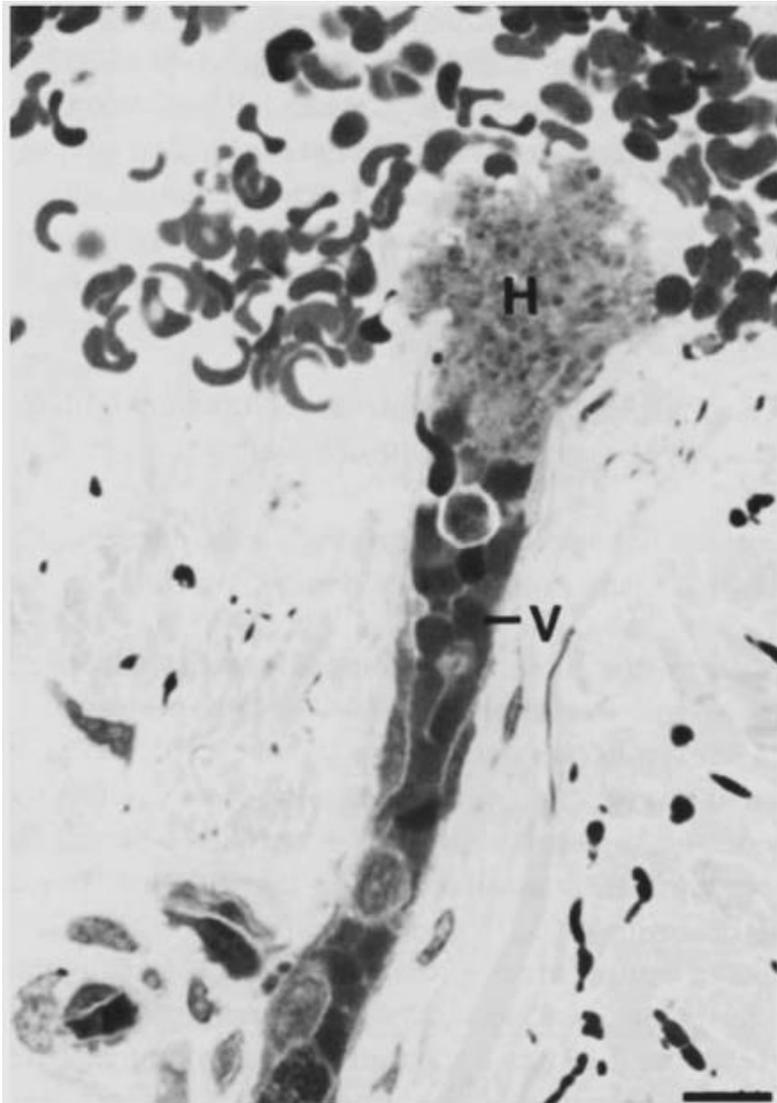


# Активированные тромбоциты



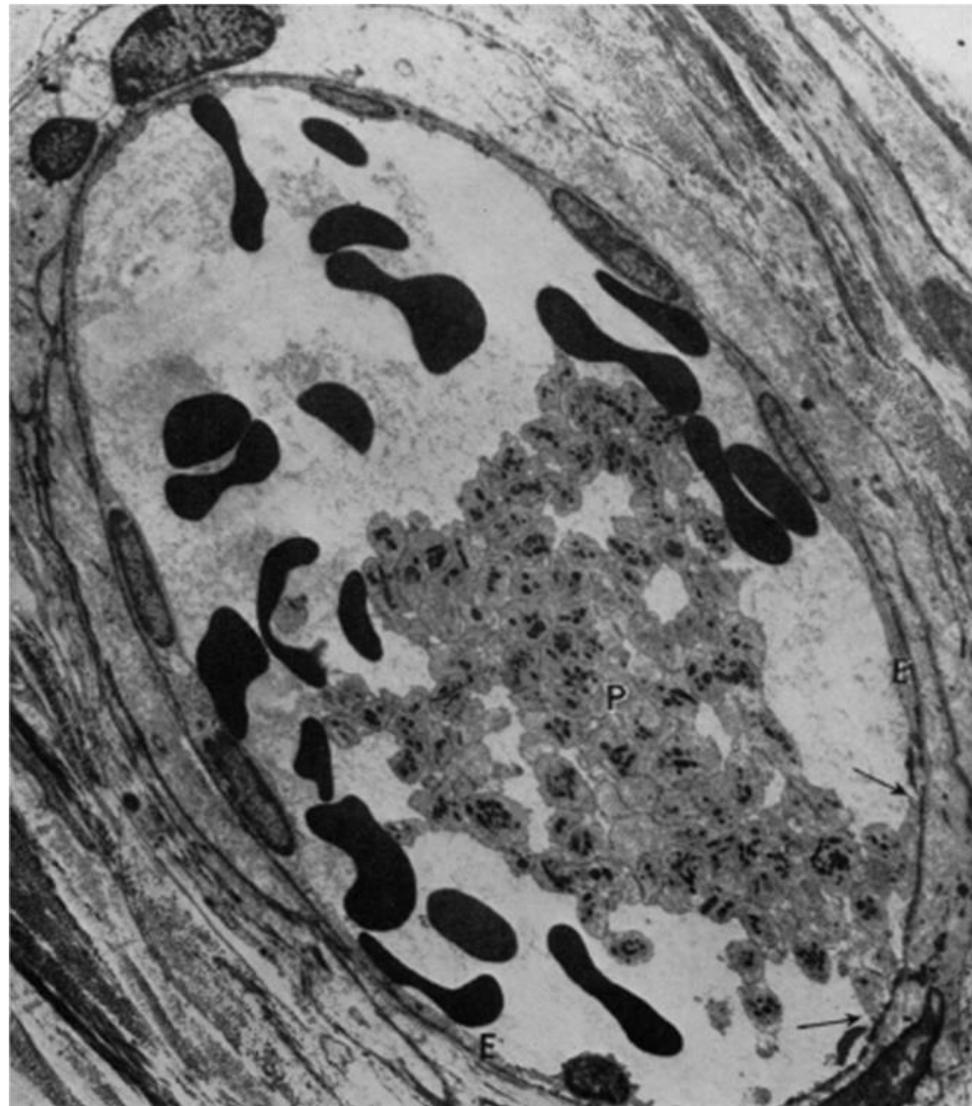
Сергей Обыденный, 2013

# Гемостаз и тромбоз



Гемостатический агрегат

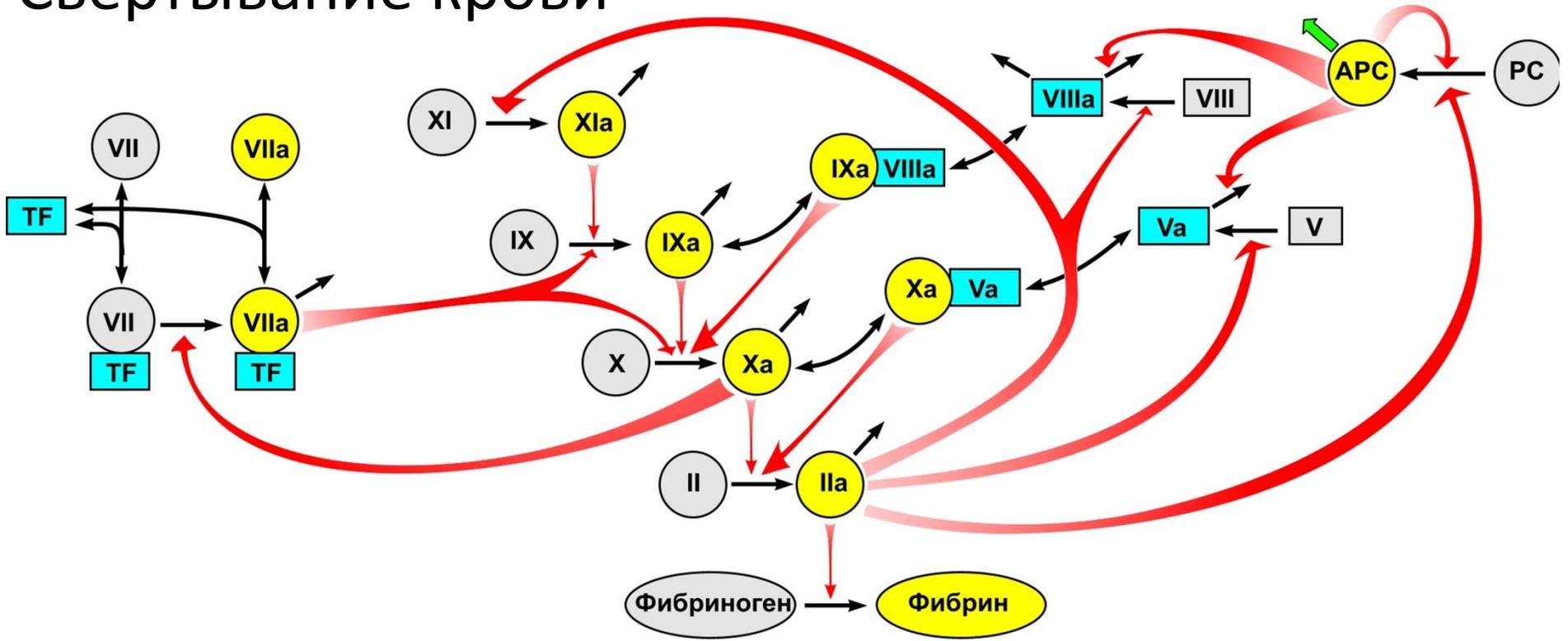
Br J Haematol 1984; 58: 741-753



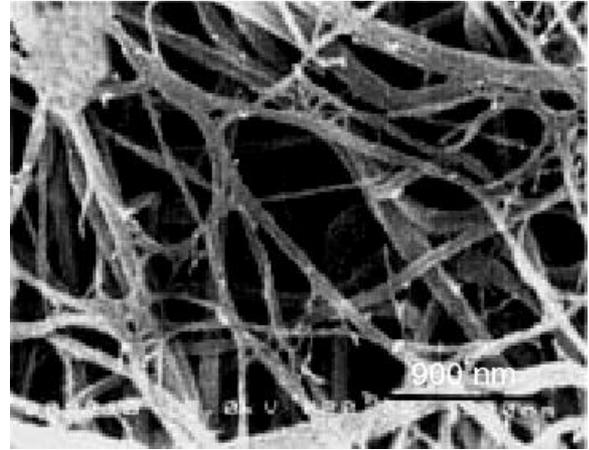
Внутрисосудистый тромб

Br J Exp Pathol 1964; 45: 467-474

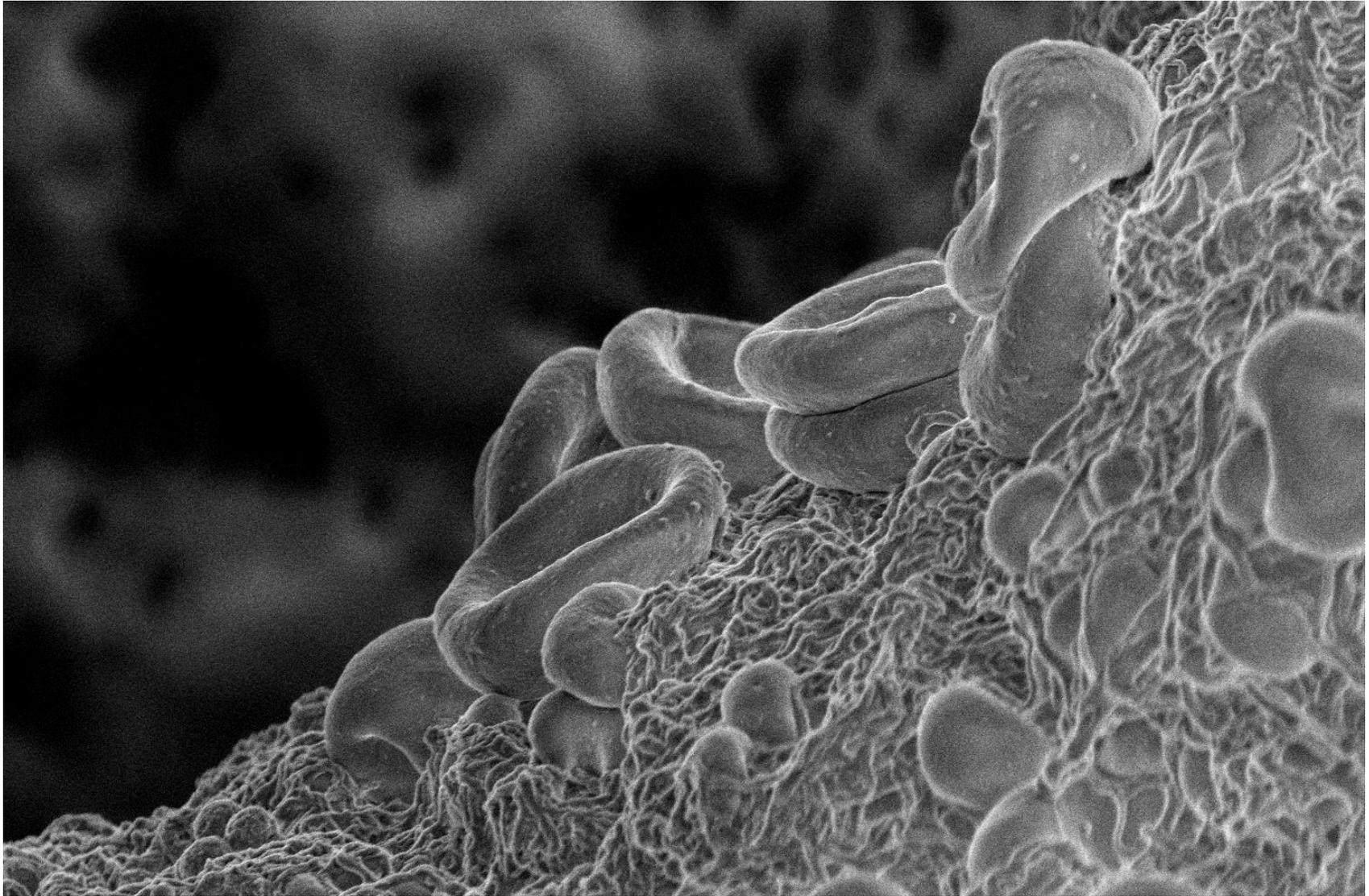
# Свертывание крови



- VIIa фермент
- Va кофактор
- VII зимоген
- V прокофактор
- XIa ингибирование
- VII → VIIa активация



# Сгусток в цельной крови



	mag <input type="checkbox"/>	HV $\updownarrow$	curr	det	mode	WD	tilt	HFV	5 $\mu\text{m}$	
	10 000 x	2.00 kV	25 pA	TLD	BD	4.1 mm	0 °	25.6 $\mu\text{m}$	SMA Helios 650	

# Как оно все в итоге работает: тромбоз

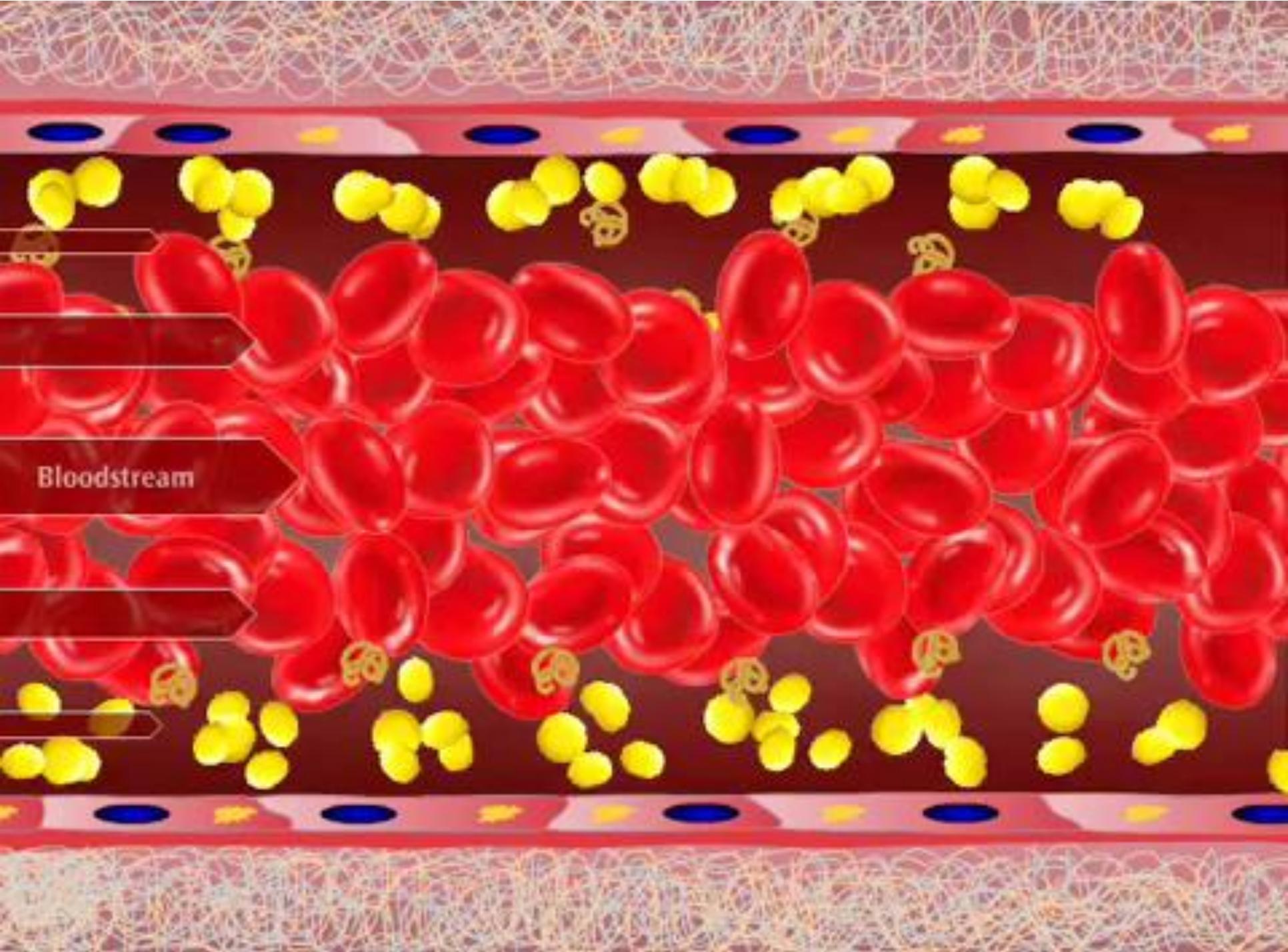
Supplemental Video 2:  
Fibrin formation following laser-induced injury  
in a mouse cremaster arteriole



# Гемостаз и тромбоз

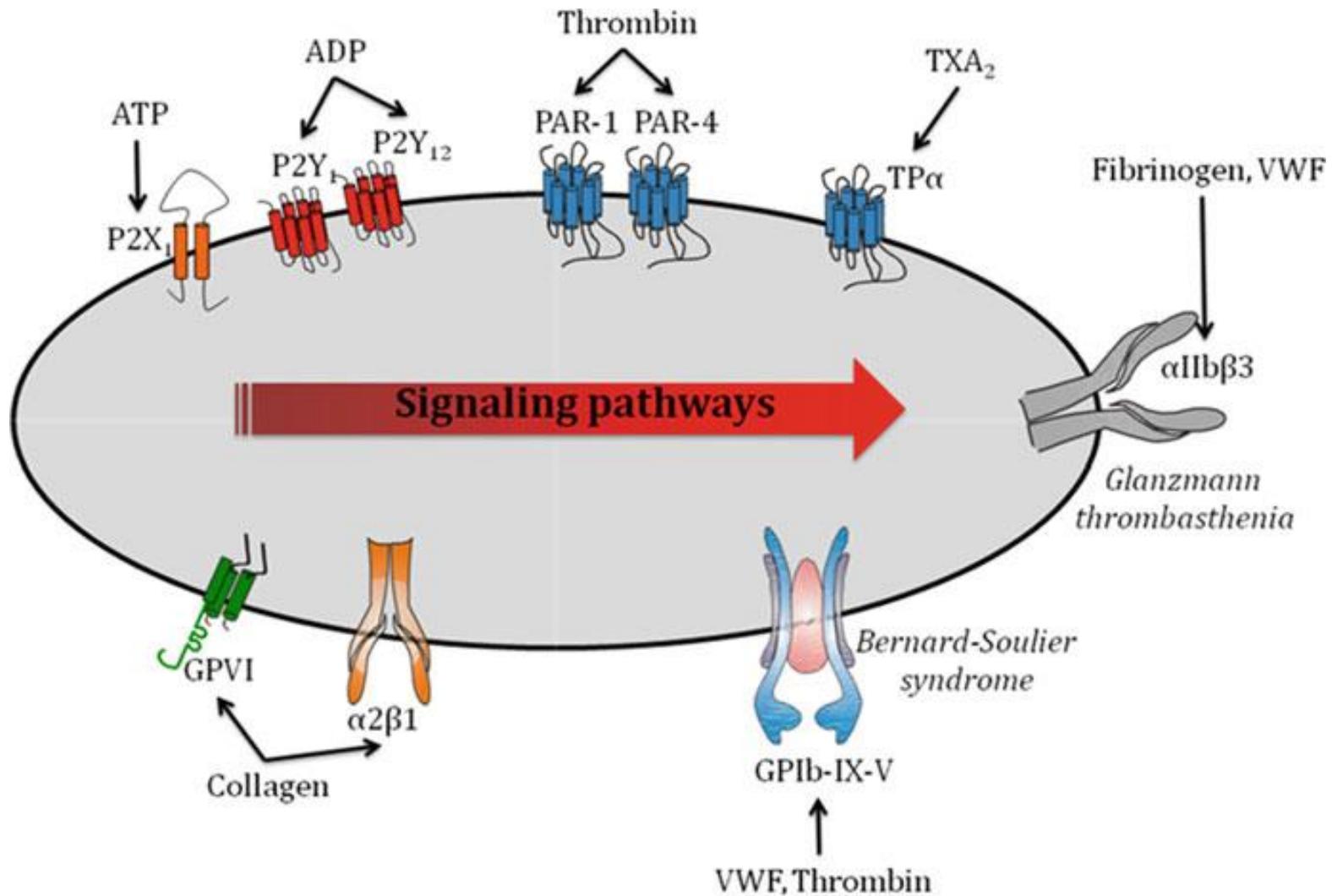
- Тромбозы и кровотечения - ведущая причина смертности и инвалидности в современном мире
- Наследственные нарушения (гемофилии, тромбофилии и т.п.) вносят относительно малый вклад.
- Зато тромбозы и кровотечения непрерывно возникают при самом широком круге заболеваний, состояний и процедур: инфаркты, ишемические и геморрагические инсульты, онкологические заболевания, сепсис, беременность, хирургические операции, травмы, аутоиммунные заболевания, побочные эффекты лекарственных препаратов и т.п.
- Современные методы диагностики не детектируют риски тромбозов и кровотечений.
- Все лекарства, которые улучшают гемостаз - вызывают тромбозы.
- Все лекарства, которые лечат тромбозы - вызывают кровотечения.

**Почему?**

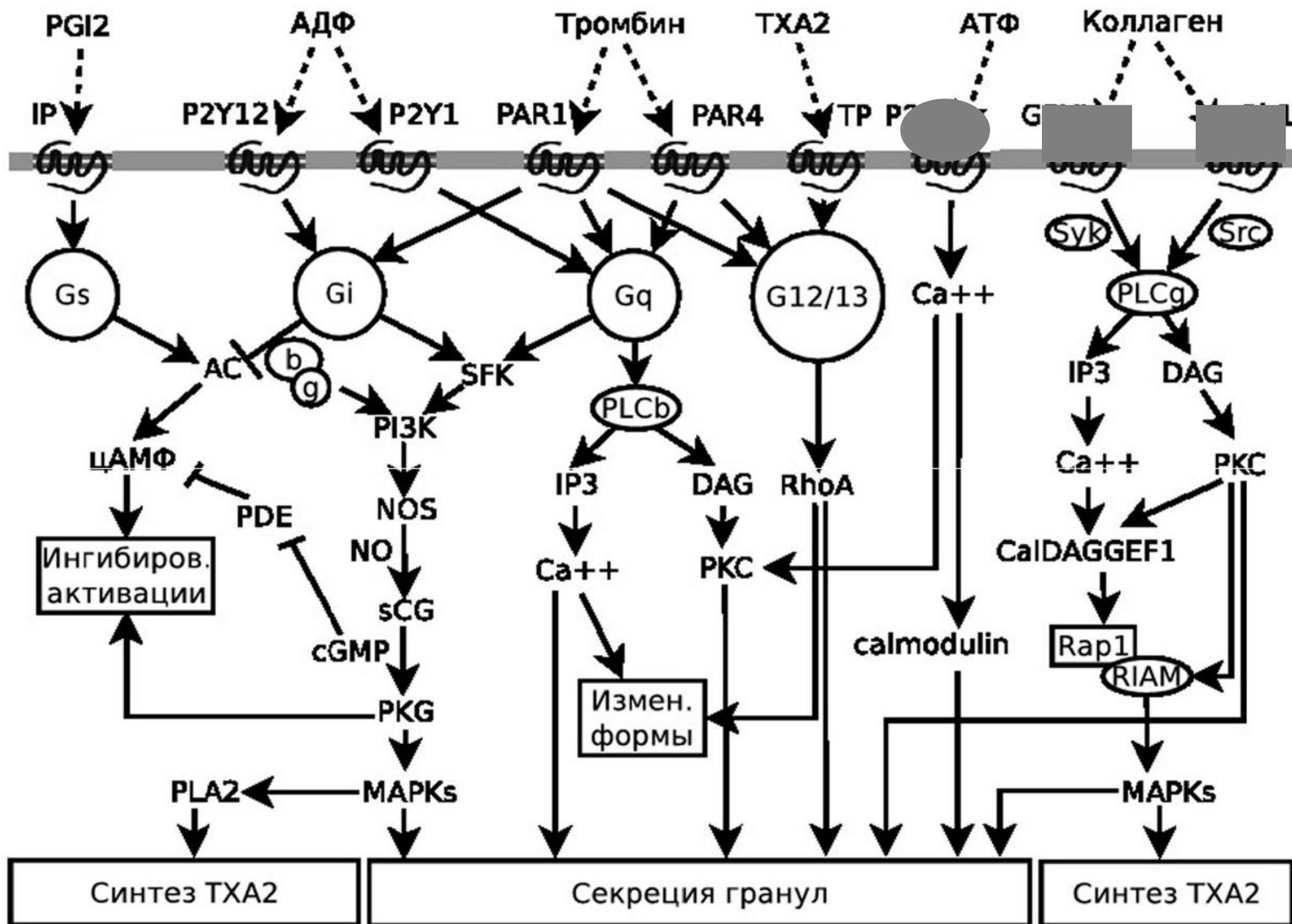


Bloodstream

# Активация тромбоцита

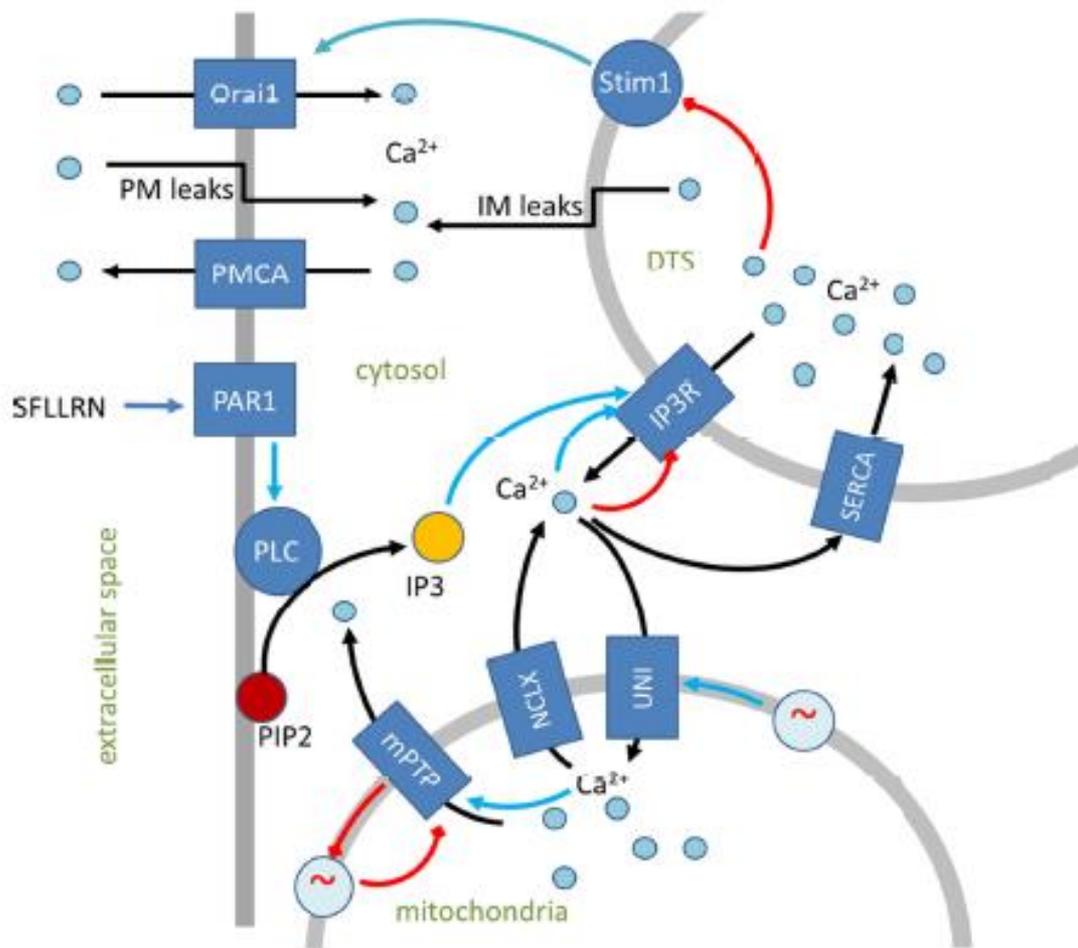


# Главные пути рецепции и сигнализации



# Активация тромбоцита через PAR1

Figure 1



Supplement video 1

**Activation of platelets  
with 10 nM of thrombin**

Green: Fura red

Red: Annexin V

25 times faster

Obydennyi et al. JTH 2016

Sveshnikova et al. Mol Biosyst 2015

# Часть модели: рецептор PAR1

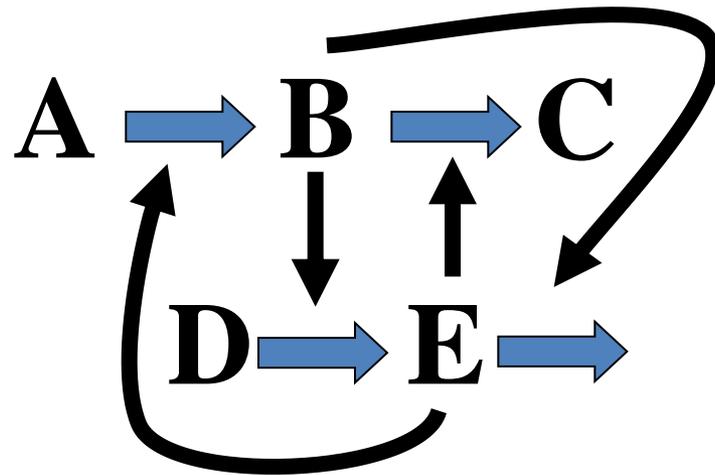
Reaction	Flux, compartment	Parameters
$PAR1 + Thr \leftrightarrow PAR1^*$	$k[PAR1][Thr] - k_m[PAR1^*], PM$	$k = 0.03(nM \cdot s)^{-1}, k_m = 0.001s^{-1}$
$PAR1^* \rightarrow$	$k[PAR1^*], PM$	$k = 20s^{-1}$
$GqGTP \rightarrow GqGDP$	$k[GqGTP], PM$	$k = 0.02s^{-1}$
$PLCGqGTP \rightarrow PLCGqGDP$	$k[PLCGqGTP], PM$	$k = 15s^{-1}$
$PAR1^*Gq + GTP \leftrightarrow PAR1^*GqGTP$	$k[PAR1^*Gq][GTP] - k_m[PAR1^*GqGTP], PM$	$k = 1(\mu M \cdot s)^{-1}, k_m = 0.1s^{-1}$
$PAR1^*Gq + GDP \leftrightarrow PAR1^*GqGDP$	$k[PAR1^*Gq][GDP] - k_m[PAR1^*GqGDP], PM$	$k = 1(\mu M \cdot s)^{-1}, k_m = 5s^{-1}$
$PAR1^* + GqGDP \leftrightarrow PAR1^*GqGDP$	$k[PAR1^*][GqGDP] - k_m[PAR1^*GqGDP], PM$	$k = 100(\mu M \cdot s)^{-1}, k_m = 1s^{-1}$
$PAR1^*GqGTP \rightarrow PAR1^* + GqGTP$	$k_m[PAR1^*GqGTP], PM$	$k_m = 2s^{-1}$
$PLCGqGTPPIP2 \rightarrow PLCGqGTP + IP3$	$k[PLCGqGTPPIP2], PM$	$k = 320s^{-1}$
$PLCGqGTP \leftrightarrow PLC + GqGTP$	$k[PLCGqGTP] - k_m[PLC][GqGTP], PM$	$k = 5s^{-1}, k_m = 500(\mu M \cdot s)^{-1}$
$PLCGqGTPPIP2 \leftrightarrow PIP2 + PLCGqGTP$	$k[PLCGqGTPPIP2] - k_m[PIP2][PLCGqGTP], PM$	$k = 1s^{-1}, k_m = 1000(\mu M \cdot s)^{-1}$
$PLCGqGDP \leftrightarrow PLC + GqGDP$	$k[PLCGqGDP] - k_m[PLC][GqGDP], PM$	$k = 10^5s^{-1}, k_m = 10^{-4}(\mu M \cdot s)^{-1}$
$IP3 \leftrightarrow PIP2$	$k[IP3] - k_m[PIP2], PM$	$k = 0.17s^{-1}, k_m = 1.8 \cdot 10^{-5}s^{-1}$

e.g.

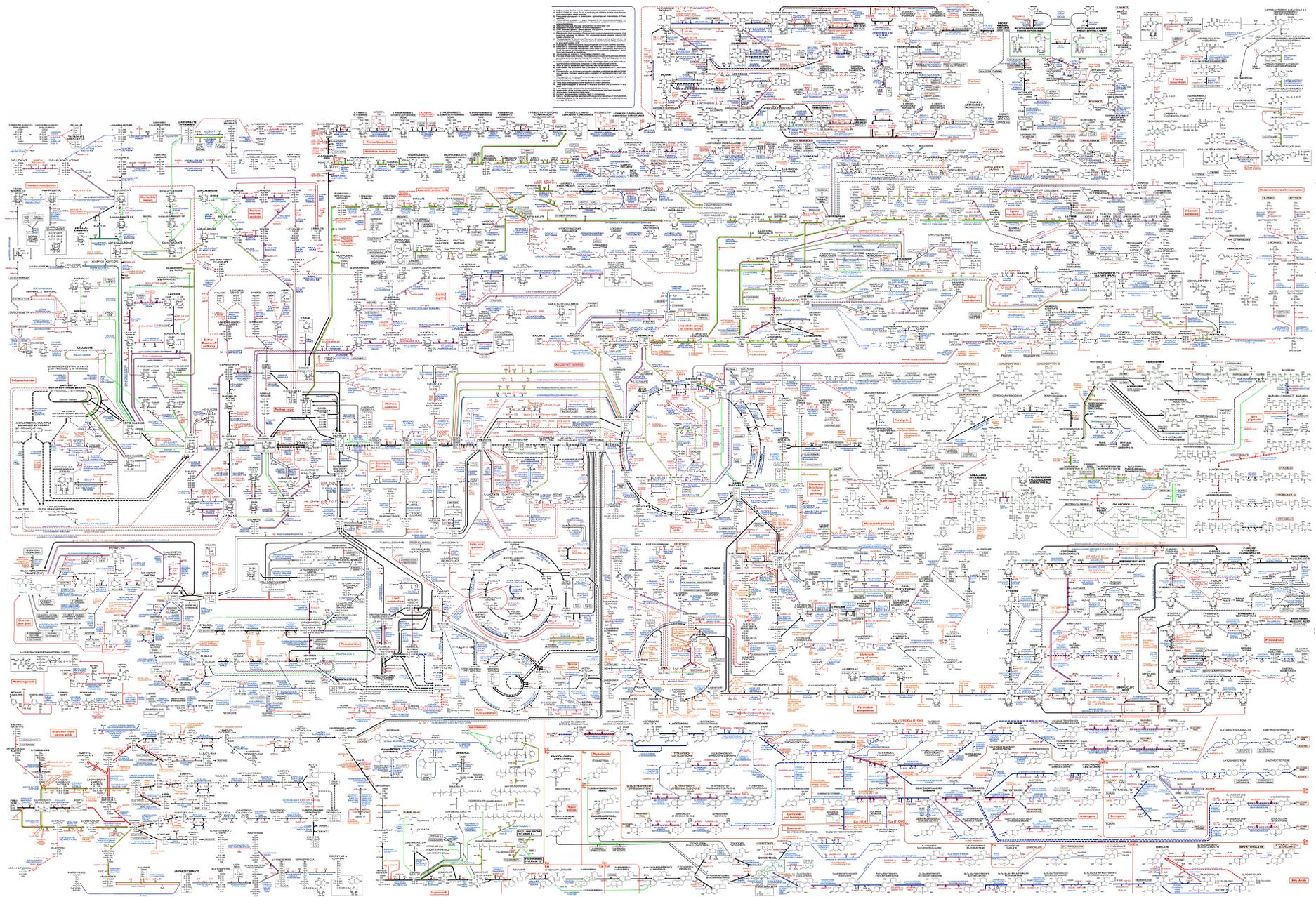
$$\frac{d}{dt} [PLCGqGDP] = k[PLCGqGTP] - (k[PLCGqGDP] - k_m[PLC][GqGDP])$$

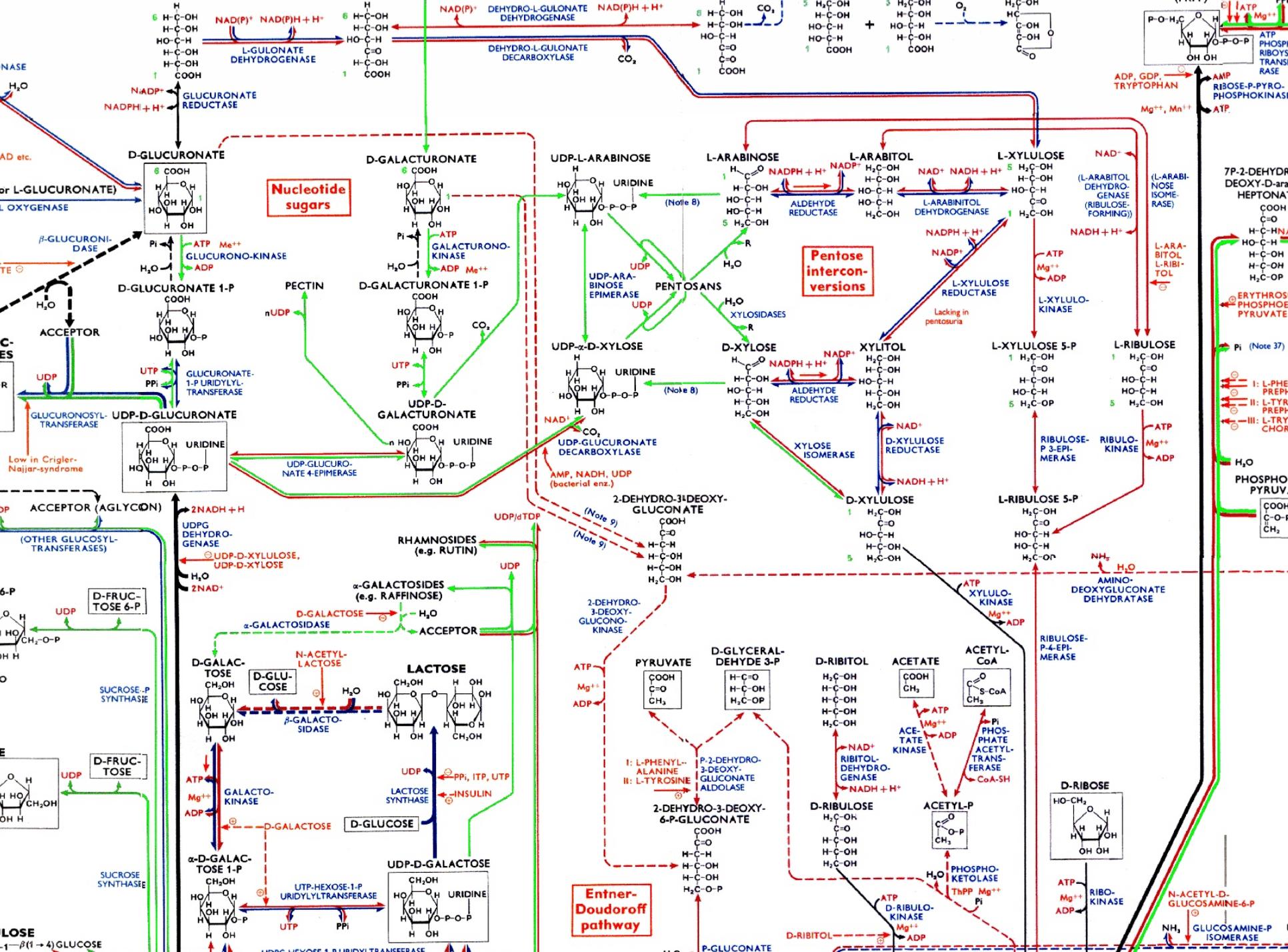
# **Проблема биологической сложности**

На что действовать в такой системе?

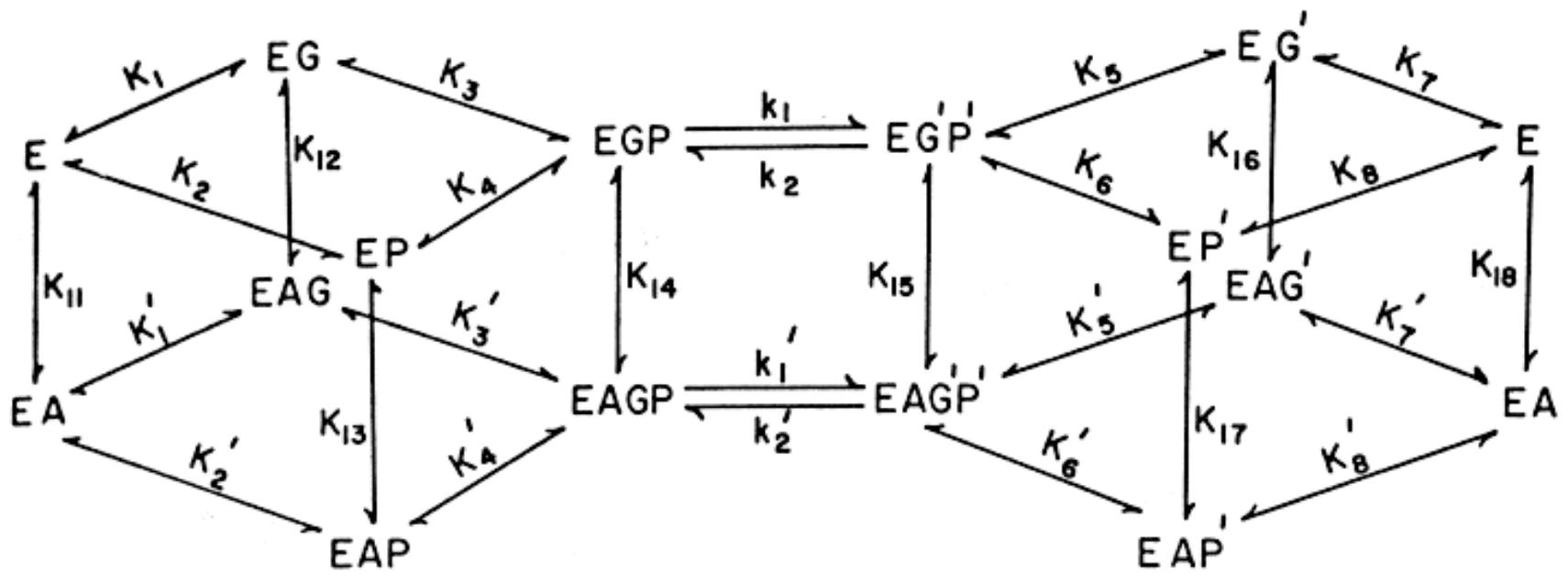


# Метаболизм





# Одна реакция в метаболизме



**Центральная проблема современной биологии  
и медицины — не знание, а понимание**

**Как же его добиться?**

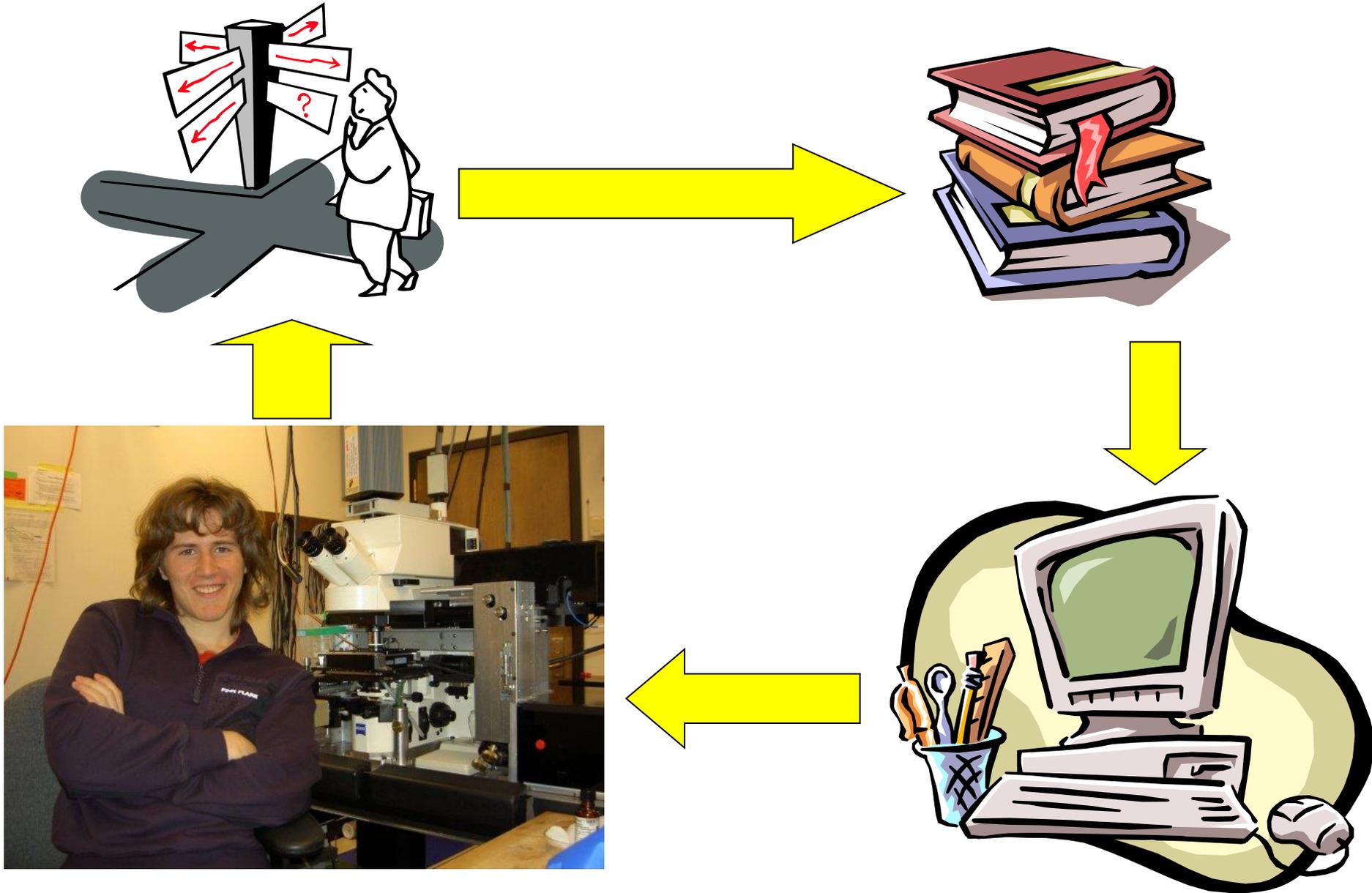
# Проблема биологической сложности

1. Большое количество компонентов в системах
2. Изобилие связей между компонентами на разных уровнях организации
3. Плохая охарактеризованность (причем практически перманентная)
4. Плохая воспроизводимость экспериментов и разброс между индивидуумами
5. Сложность составных частей
6. Комбинаторная сложность
7. Нестационарность во времени
8. Пространственная неоднородность, компартменты, диффузия

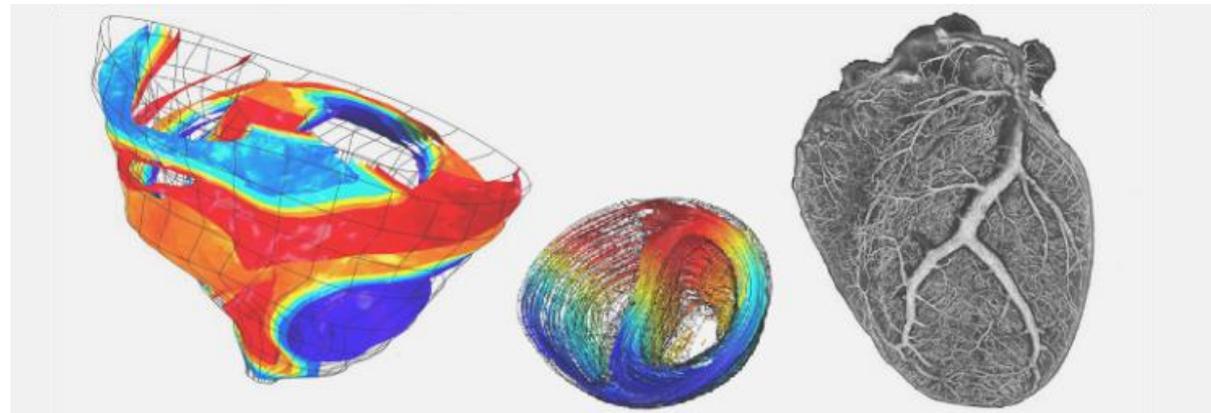
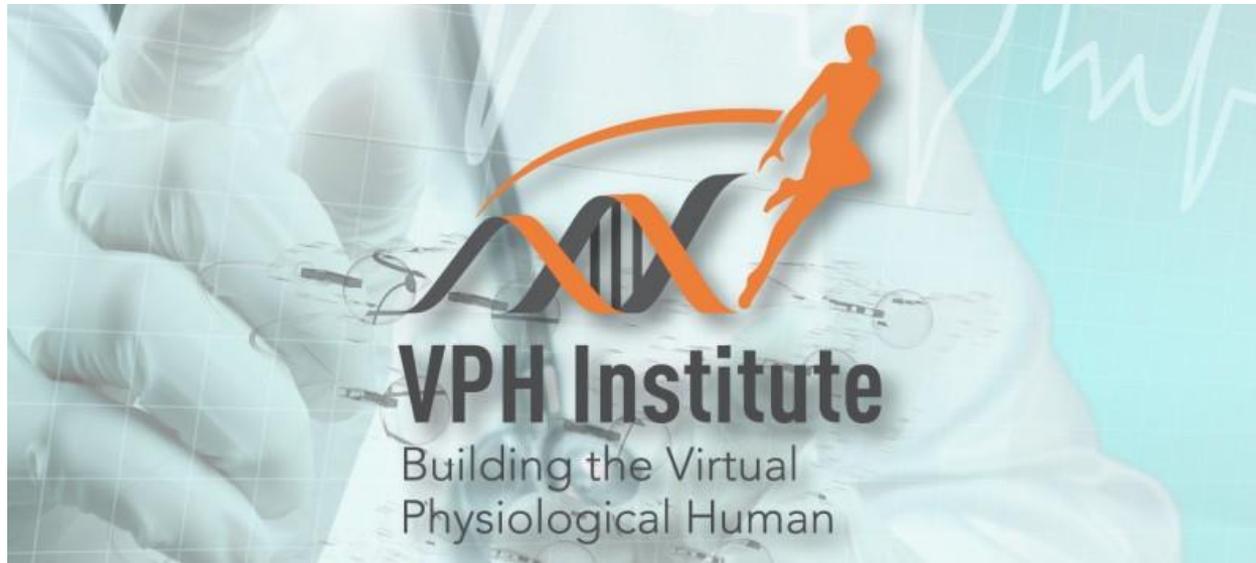
# Что такое системная биология?

1. **Использование особенностей биологических систем: устойчивость, модульность, функциональность, многомасштабность, иерархичность - и, в конечном итоге, простота**
2. Сочетание теории и эксперимента
3. Специализированные приемы моделирования и исследования моделей
4. Специализированный дизайн экспериментов
5. Использование вычислительных методов и баз данных
6. Использование высокопроизводительных экспериментальных методов

# Цикл системной биологии



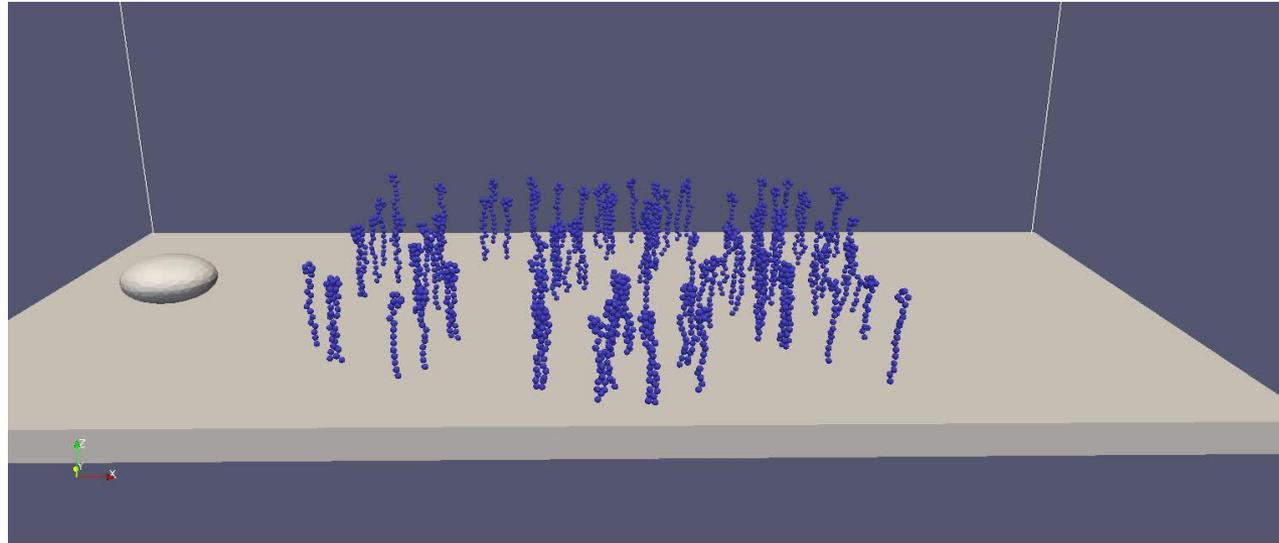
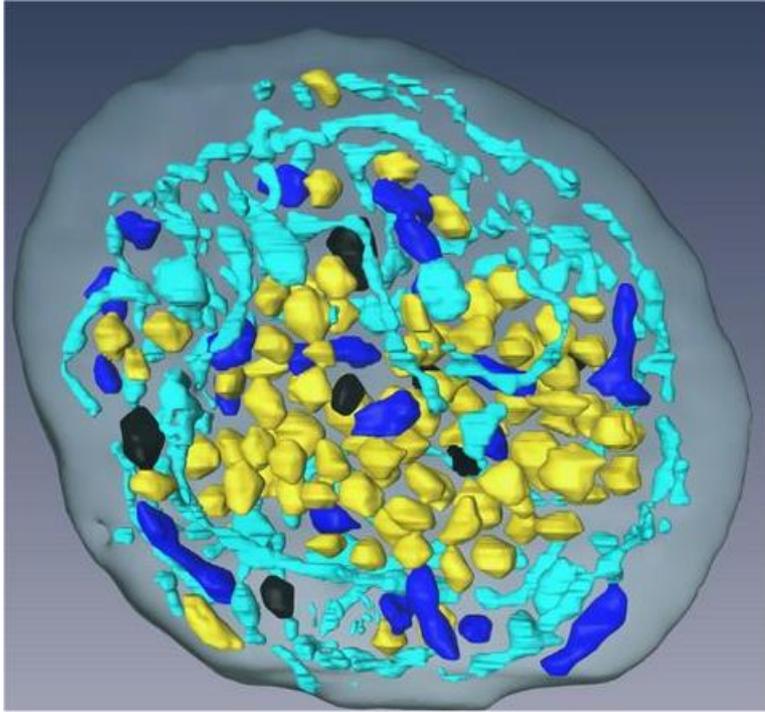
# Проект 1: Virtual physiological human



**"THE VIRTUAL PHYSIOLOGICAL HUMAN: 10 YEARS AFTER"**

*by Marco Viceconti & Peter Hunter*

# Проект 2: Virtual platelet



**Пример: свертывание крови**

1. Clotting initiation:

$$\text{VIIa-TF: } \frac{dx_{7-3}}{dt} = (k_1 \cdot x_7 \cdot x_3 - k_{-1} \cdot x_{7-3}^F) - h_2 \cdot x_{10-7-3} \cdot i_2 \quad (\text{S38})$$

$$\text{VII-TF: } \frac{dy_{7-3}}{dt} = (k_1 \cdot y_7 \cdot x_3 - k_{-1} \cdot y_{7-3}) \quad (\text{S39})$$

$$\text{TF: } \frac{dx_3}{dt} = - (k_1 \cdot x_7 \cdot x_3 - k_{-1} \cdot x_{7-3}^F) - (k_1 \cdot y_7 \cdot x_3 - k_{-1} \cdot y_{7-3}) \quad (\text{S40})$$

$$\text{VIIa: } \frac{dx_7}{dt} = - (k_1 \cdot x_7 \cdot x_3 - k_{-1} \cdot x_{7-3}^F)$$

$$\text{VII: } \frac{dy_7}{dt} = - (k_1 \cdot y_7 \cdot x_3 - k_{-1} \cdot y_{7-3})$$

2. The cascade backbone:

$$\text{Xa: } \frac{dx_{10}}{dt} = \frac{k_6}{K_6} \cdot y_{10} \cdot x_{7-3}^F - (h_4 \cdot i_1 + h_5 \cdot i_6 + h_6 \cdot i_7 + h_7 \cdot i_{10}) \cdot x_{10}^F - h_8 \cdot i_1 \cdot x$$

$$\text{X: } \frac{dy_{10}}{dt} = - \frac{k_6}{K_6} \cdot y_{10} \cdot x_{7-3}^F$$

$$\text{IIa: } \frac{dx_2}{dt} = k_{12} \cdot p \cdot x_{10}^F \cdot y_2 + \frac{k_{13} \cdot x_{10-5}^B \cdot y_2^B}{p} - (h_9 \cdot i_1 + h_{10} \cdot i_6 + h_{11} \cdot i_7 + h_{12} \cdot i_{10} +$$

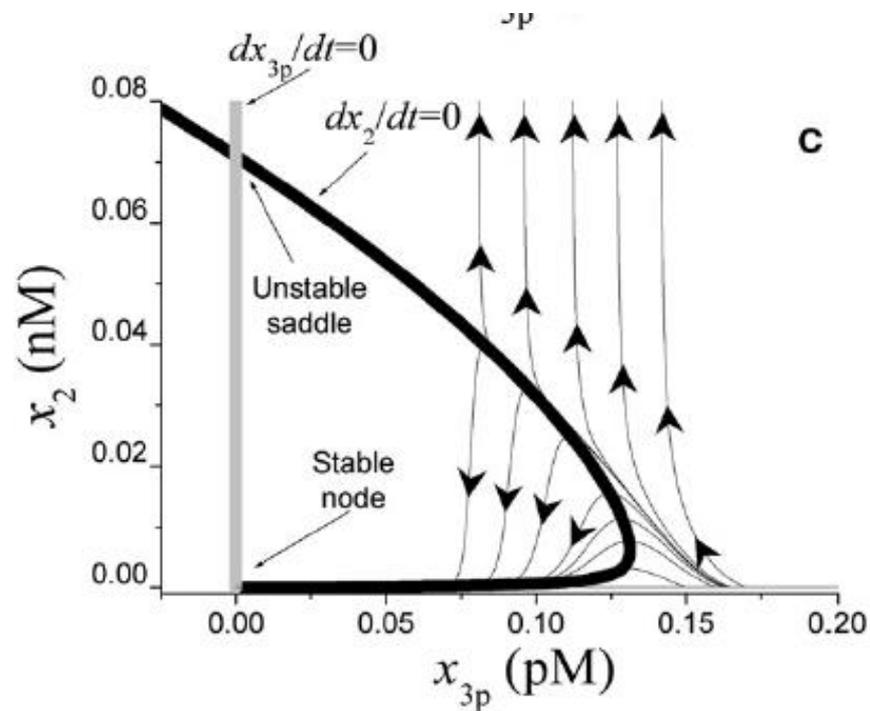
$$\text{II: } \frac{dy_2}{dt} = -k_{12} \cdot p \cdot x_{10}^F \cdot y_2 - \frac{k_{13} \cdot x_{10-5}^B \cdot y_2^B}{p}$$

$$\text{Fibrin: } \frac{dx_1}{dt} = \frac{k_{14}}{K_{14}} \cdot y_1 \cdot x_2^F$$

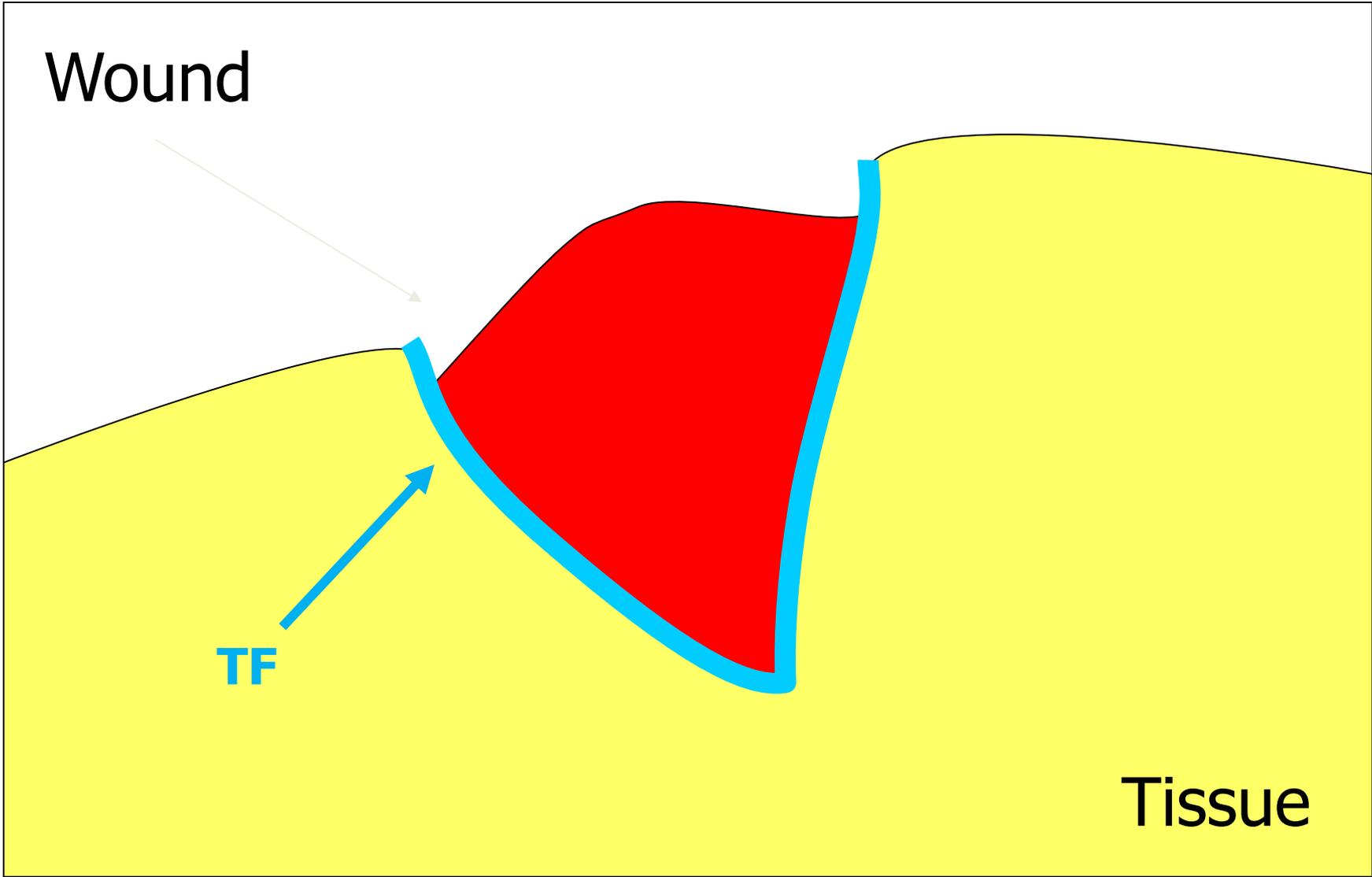
$$\text{Fibrinogen: } \frac{dy_1}{dt} = - \frac{k_{14}}{K_{14}} \cdot y_1 \cdot x_2^F \quad (\text{S48})$$

3. Positive feedback loops:

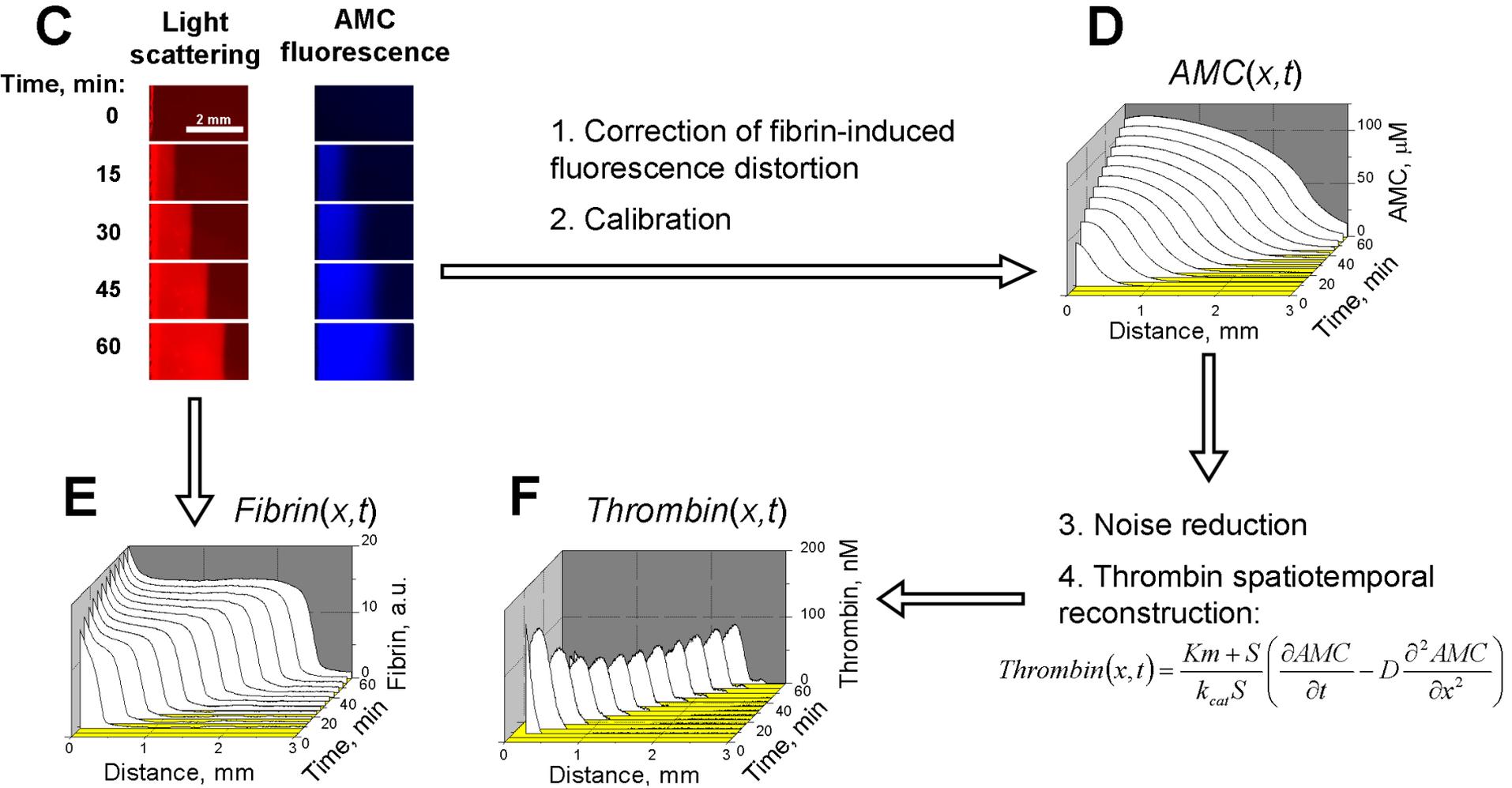
$$\text{Va: } \frac{dx_5}{dt} = \frac{k_{16} \cdot y_5 \cdot x_2^F}{K_{16} + x_2^F} \quad (\text{S49})$$



# How it might be imagined in vivo



# Восстановление распределения тромбина



# Time- and space-resolved imaging of clot growth and thrombin activity in blood plasma

t = 50 min

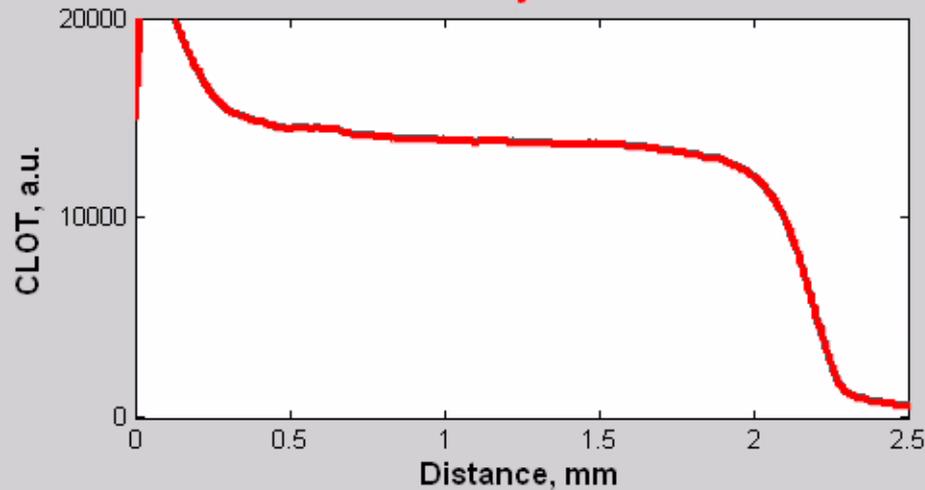
Images of fibrin clot



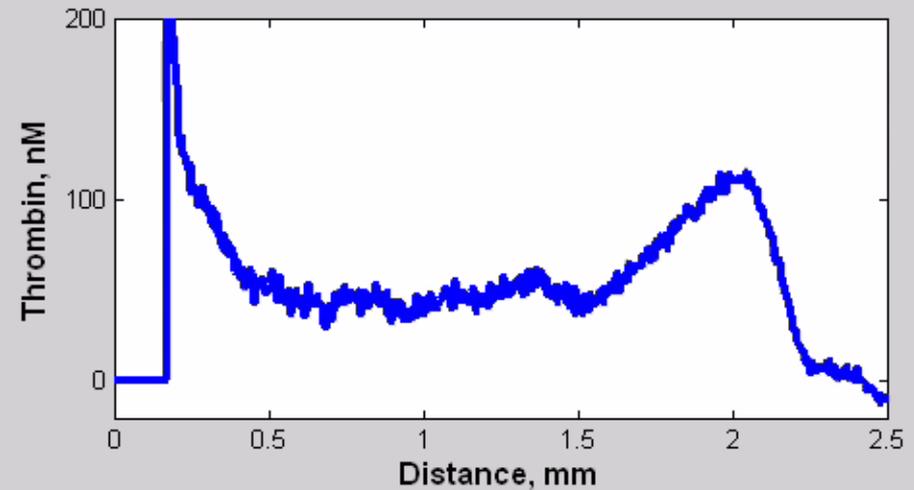
Images of AMC

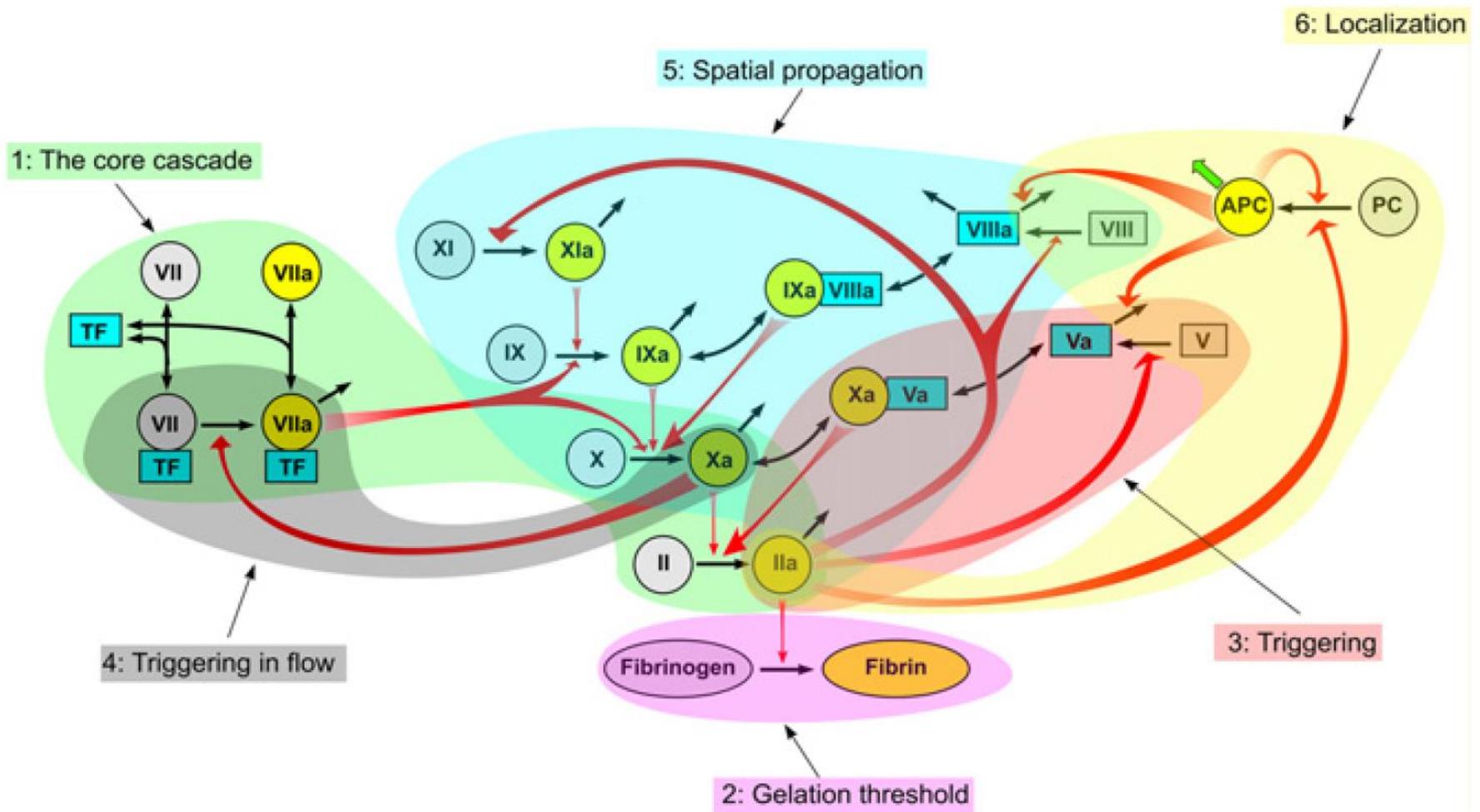


Intensity of clot

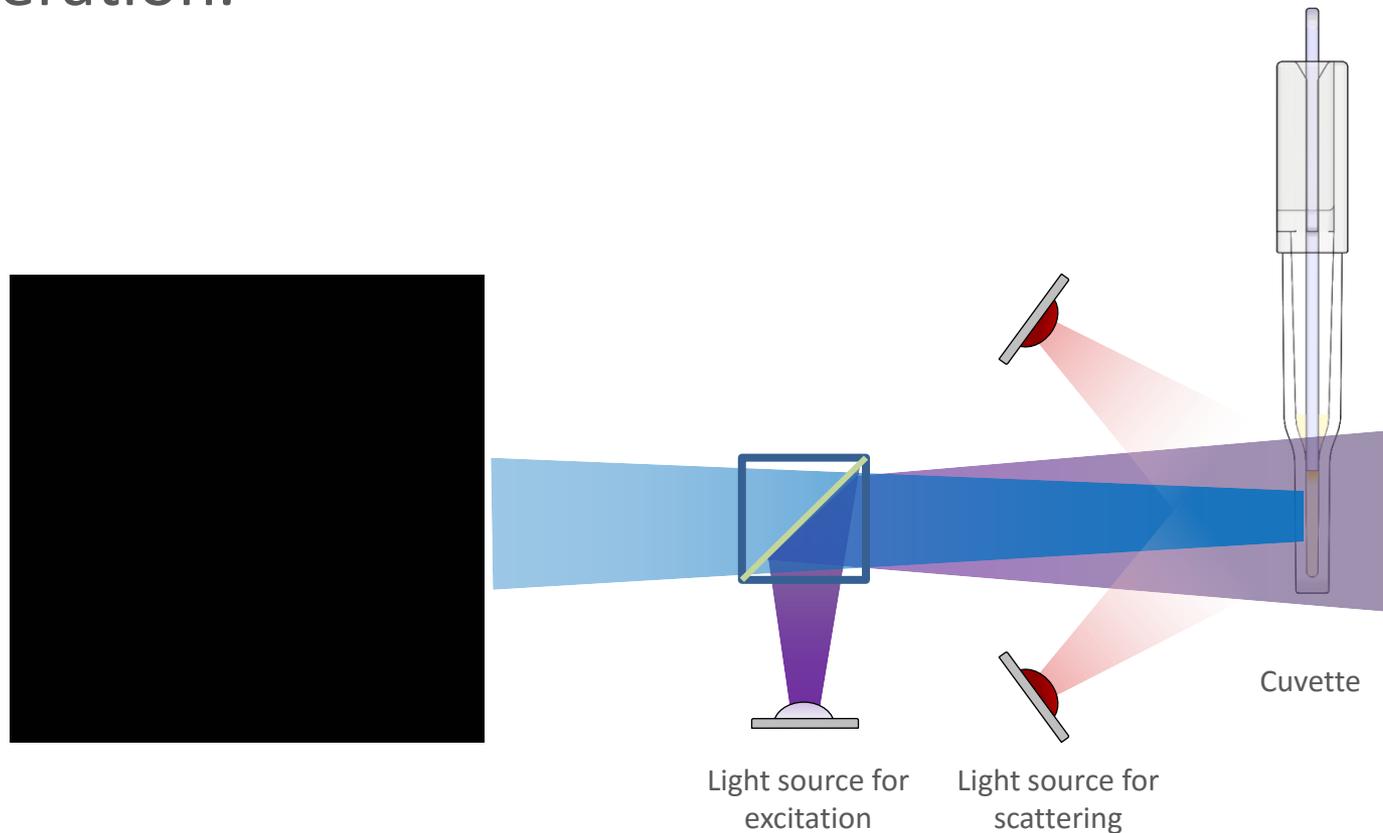


Thrombin concentration

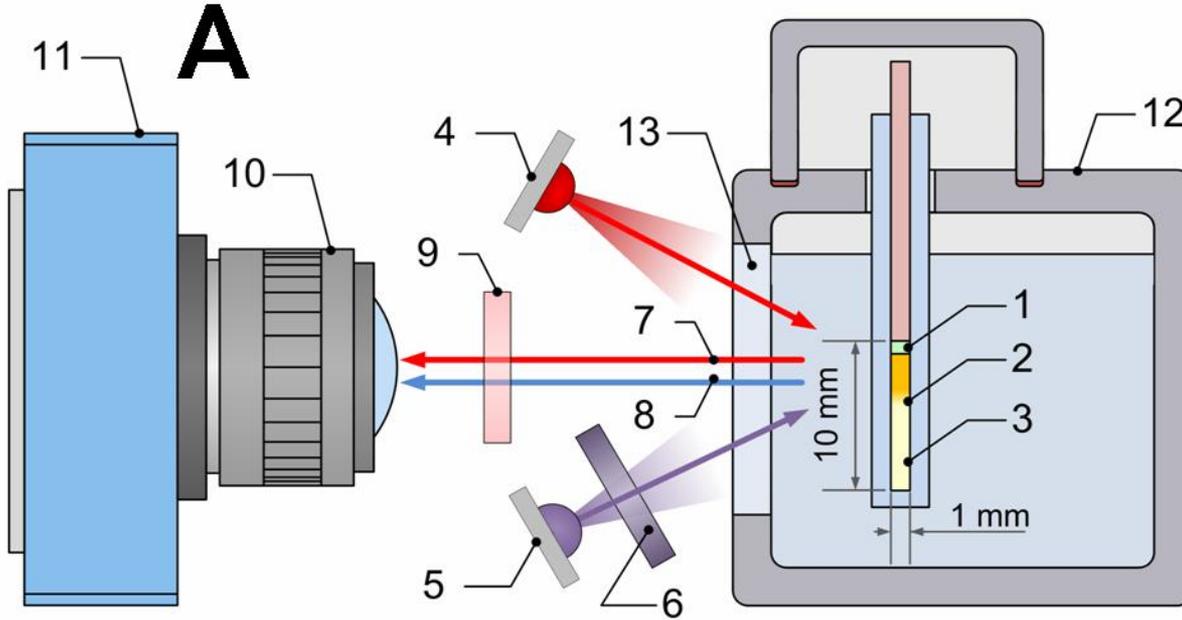




Thrombodynamics 4D utilizes methods of fluorescent microscopy to register the spatial dynamics of thrombin generation.



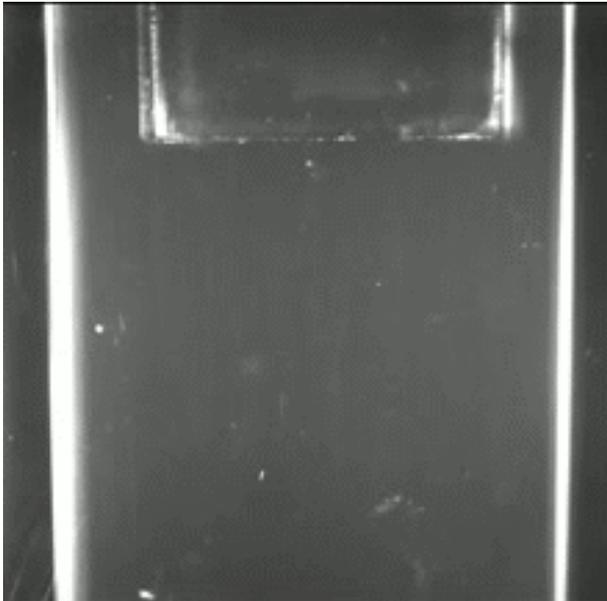
# Thrombodynamics device



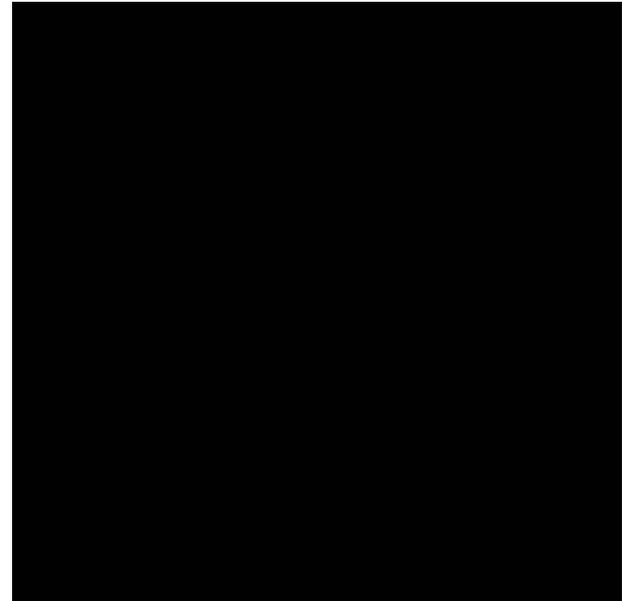
- 1 – immobilized tissue factor
- 2 – growing fibrin clot
- 3 – blood plasma
- 4 – 625 nm LEDs
- 5 – 365 nm LEDs
- 6 – excitation filter
- 7 – light scattered by fibrin
- 8 – AMC fluorescence
- 9 – multiband emission filter
- 10 – macro lens
- 11 – CCD camera
- 12 – water thermostat
- 13 – window

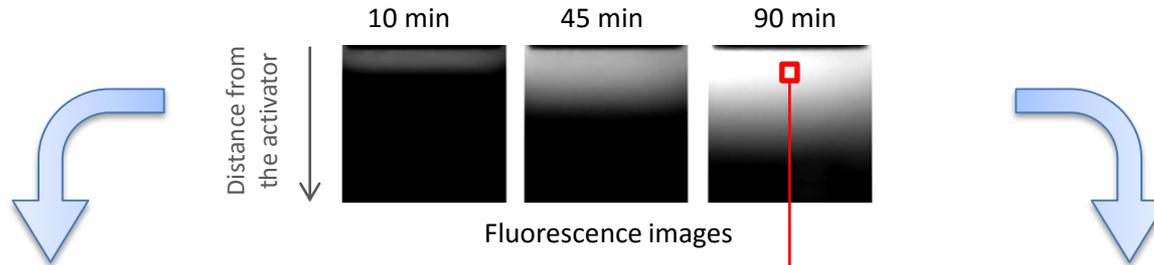
TD4D additionally allows monitoring of spatial dynamics of thrombin generation.

**Fibrin** clot propagation in  
(light scattering registration)

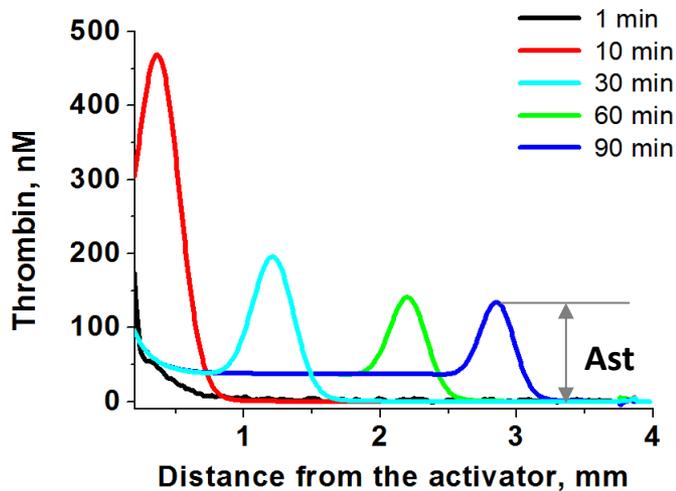


**Thrombin** generation  
(fluorescent signal registration)





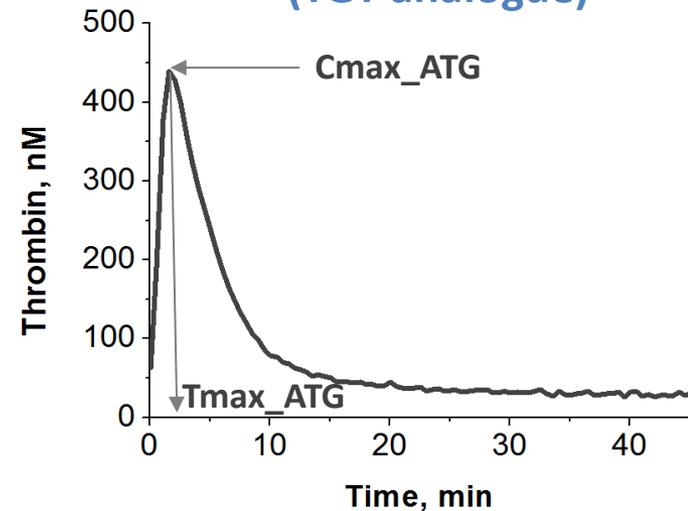
## Spatial thrombin propagation from coagulation activator



### Main parameters of spatial thrombin generation:

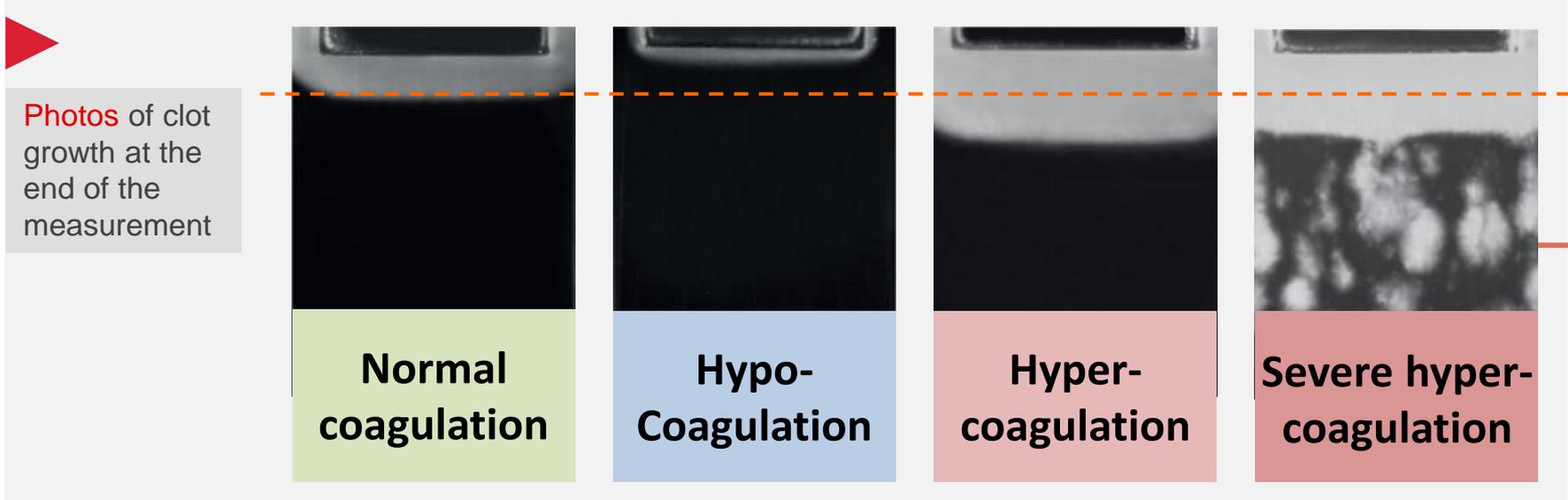
- Stationary amplitude of thrombin peak (Ast)
- Rate of thrombin peak propagation (Vt)

## Thrombin generation on activating surface (TGT analogue)



### Main parameters of activator thrombin generation:

- Maximum thrombin concentration (Cmax\_ATG)
- Time to peak (Tmax\_ATG)

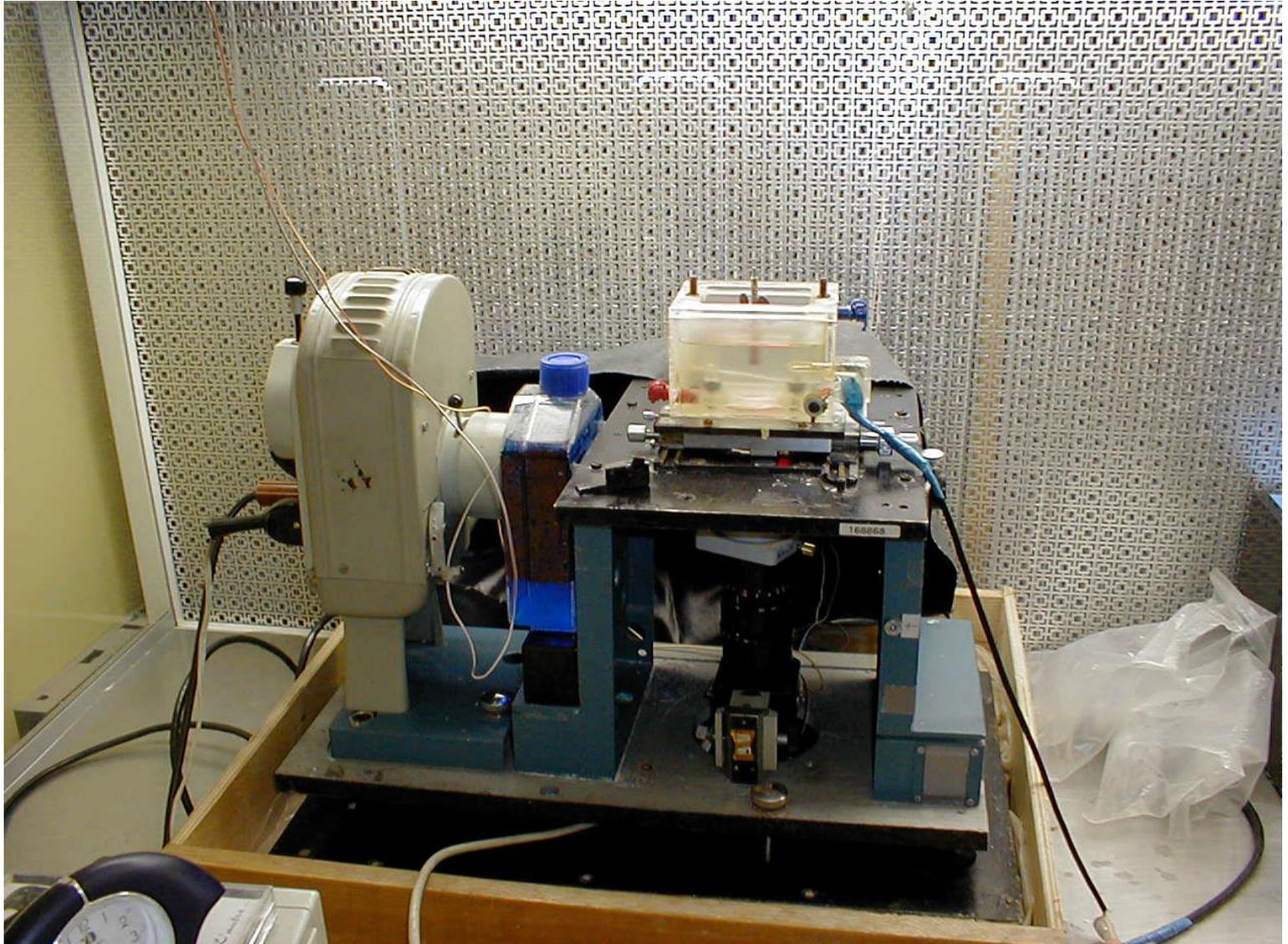


## Test results

Rate of clot growth <b>V</b> , [ $\mu\text{m}/\text{min}$ ]	[20 – 29]	15	40	38
Clot size <b>CS</b> , [ $\mu\text{m}$ ]	[800 – 1200]	400	2000	1600
Spontaneous clots formation time, <b>Tsp</b> , [min]	> 30	-	-	15

Appearance of spontaneous clots indicates dramatic increase of procoagulant potential and high thrombosis risk.

С этого мы начинали...  
(ГНЦ РАМН, 1999 год)



И вот что получилось  
(анализатор тромбодинамики, ООО Гемакор)



# Итак, что нас ждет за горизонтом?

- **Визуализация:** путь к молекулярным сканерам, способным сканировать весь организм
- **Криобиология:** остановка биологического времени для органов и организмов
- **Биосовместимость:** снятие барьеров в плане искусственных органов
- **Системная биология:** не просто "виртуальная физиология", но ключ к реальному пониманию живых систем и секретам регенерации и старения

**Спасибо за внимание!**

