

УДК 532.5+539.3

DOI: <https://doi.org/10.17721/1812-5409.2022/1.4>

Батюк Л. В.¹, к. ф.-м. н., доцент,
Кізілова Н. М.², д. ф.-м. н., проф.

L. V. Batyuk¹, PhD, docent,
N. M. Kizilova², DSc, prof.

Моделювання осциляції поверхонь клітин крові як заповнених рідиною багатошарових в'язкопружних оболонок

Modeling of blood cell surface oscillations as fluid-filled multilayer viscoelastic shells

¹ Харківський національний медичний
університет, 61022, м. Харків, пл. Свободи, 2,

² Харківський національний університет
ім. В.Н. Каразіна, 61022, м. Харків,
пл. Свободи, 4, e-mail: n.kizilova@gmail.com
liliyabatyuk24@gmail.com

¹ Kharkov National Medical University, 61022,
Kharkov, Nauki av., 2,

² V.N. Karazin Kharkov National University, 61022,
Kharkov, Svobody sq., 4,

e-mail: n.kizilova@gmail.com
liliyabatyuk24@gmail.com

Запропонована нова реологічна модель еритроцита як багатошарової оболонки, яка включає цитоскелет, ліпідний шар, глікокалікс і гідратний шар як в'язкопружні тіла Максвелла. Досліджені властивості моделі при ізотонічних, ізометричних і динамічних експериментах. Досліджуються осциляції поверхонь еритроцитів або інших клітин крові у наближенні заповнених в'язкою рідиною багатошарових оболонок з в'язкопружних матеріалів. Розглянута задача про розповсюдження малих збурень вздовж поверхні клітини. Отримані розв'язки задачі у вигляді хвиль Юнга і Ламе. Запропонований метод ідентифікації параметрів еритроцитів із даних експериментальних вимірювань розповсюдження хвиль на основі запропонованої моделі для цілей клінічної діагностики захворювань з використанням мікрокраплі крові пацієнта.

Ключові слова: Еритроцити, Математичне моделювання, Багатошарові оболонки, Вільні коливання, Вимушені коливання.

Rheological properties of the red blood cells (RBC) determine their movement in the larger and smaller blood vessels, oxygen and carbon dioxide delivery to/from the cells. Those properties vary significantly with age and health state of an organism. In this paper a new rheological model of RBC as a thin multilayer shell, which includes the cytoskeleton, lipid bilayer, glycocalyx, and hydrate shell as Maxwell's viscoelastic bodies is proposed. Mechanical properties of the rheological model in isotonic, isometric and dynamic experiments are studied. The oscillations of the surfaces of erythrocytes or other cells in the approximation of multilayer viscoelastic shell filled with a viscous fluid are investigated. The expressions for the dynamic Young's modules and viscosity/fluidity coefficients as functions of the viscoelastic and geometric parameters of the layers are obtained. The problem of propagation of small perturbations along the cell surface is considered. The solutions of the problem in the form of Young and Lamé waves are obtained. The method of identification of the erythrocyte parameters from the experimental measurements of the wave propagation on the basis of the developed mathematical model for the purposes of clinical diagnostics of diseases with use of a microdrop of blood of the patient is proposed.

Key Words: Erythrocytes, Mathematical modeling, Multilayer shells, Free oscillations, Forced oscillations.

Статтю представив член-кореспондент НАН України Жук Я.О

1. Вступ. Еритроцити крові людини являють собою в'язкопружні оболонки, які заповнені концентрованим розчином гемоглобіну з в'язкістю $\mu_{\text{тв}} = 7 \cdot 10^{-3} \text{ Па} \cdot \text{с}$ [1]. Форма еритроцитів залежить від різних факторів і може бути двовігнутою, дископодібною, сферичною або напівсферичною. Численні експериментальні дослідження показали, що пружні модулі E_{1-3} , модулі зсуву G_{1-3} і

в'язкості мембрани η_m і розчину гемоглобіну усередині є важливими показниками для діагностики захворювань [2]. З часом мембрани стають більш жорсткими, а еритроцити – менш деформівними, тому пружні властивості використовуються, наприклад, для відбраковування «старих» еритроцитів з донорської крові перед її використанням [3]. Оскільки еритроцити часто більші за діаметр капілярів, важливими визначальними факторами мікроциркуляторної функції є деформація поверхні еритроцитів та її зміни з такими патологіями, як серповидноклітинна хвороба та малярія. Було показано, що коливання мембран еритроцитів під час руху залежать від концентрації глюкози в крові, що різко впливає на діелектричні та електричні властивості еритроцитів. В експериментах частота цих коливань експоненціально зменшувалась від 1,2 до 0,85 кГц зі зміною концентрації глюкози від 85 мг/дл до 346,1 мг/дл [4]. Таким чином, параметри коливань еритроцитів, так само як їх діелектричні та електричні властивості можна використовувати для точнішої діагностики цукрового діабету [5]. Важливість пружних властивостей мембран для прикладних застосувань вже давно обговорюється, але останніми роками стало зрозумілим, що в'язкість мембран є дуже важливою для правильного відтворення часу релаксації мембрани на зовнішні стимули [6], що відповідає попереднім теоретичним результатам для сферичних оболонок і рідких крапель [7], у тому числі в зовнішньому ультразвуковому полі [8].

2. Реологічна модель еритроцита. Оскільки еритроцити мають не тільки мембрану, але й цитоскелет, поверхневі структури (глікокалікс) і

де точки позначають похідну за часом,
 $a_1 = \mu_m \mu_g \mu_h (E_c + E_m + E_g + E_h) / a$, $a = E_m E_g E_h$,
 $a_2 = (E_{cgh} E_m \mu_g \mu_h + E_{cmh} E_g \mu_m \mu_h + E_{cmg} E_h \mu_g \mu_m) / a$,
 $a_3 = (E_{ch} E_m E_g \mu_h + E_{cg} E_m E_h \mu_g + E_{cm} E_g E_h \mu_m) / a$,
 $b_1 = (E_m \mu_g \mu_h + E_m \mu_h \mu_g + E_h \mu_g \mu_m) / a$,
 $b_2 = (E_m E_g \mu_h + E_m E_h \mu_g + E_h E_g \mu_m) / a$, $E_{ij} = E_i + E_j$,
 $E_{ijk} = E_i + E_j + E_k$.

При ізотонічному навантаженні $\sigma = \sigma^*$ рівняння (1) дає для деформації мембрани

$$\varepsilon(t) = \frac{\sigma^*}{E_c} + C_1 \exp(\lambda_1 t) + C_2 \exp(\lambda_2 t) + C_3 \exp(\lambda_3 t), \quad (2)$$

де $\lambda_{1,2,3}$ - корені алгебраїчного рівняння

гідратні оболонки складної структури, для обробки і біомеханічної інтерпретації даних експериментів найбільш важливі відповідні багатопарові моделі еритроцитів, які дозволяють адекватно описати не тільки механічні, але й електричні біофізичні властивості клітин [5]. В даній роботі запропоновані нова реологічна модель поверхні еритроцита як паралельного поєднання пружного шару цитоскелету (E_c) з в'язкопружними шарами ліпідного біслоя (E_1, μ_1), глікокаліксу з адсорбованими іонами плазми крові або фізрозчину (E_g, μ_g), і структурованої гідратної оболонки з адсорбованими частинками (E_h, μ_h) (Рис.1).

Ця шарувата поверхня розташована між двох рідин, а саме внутрішнім (in) вмістом клітини ($Hb + H_2O$) і зовнішнім (out) середовищем (плазма крові або фізрозчин). Механічні властивості цієї поверхні можна дослідити в ізометричних (постійне механічне напруження $\sigma = const$), ізотонічних (постійна деформація $\varepsilon = const$) і динамічних (періодична зовнішня сила $f(t) \sim e^{i\omega t}$).

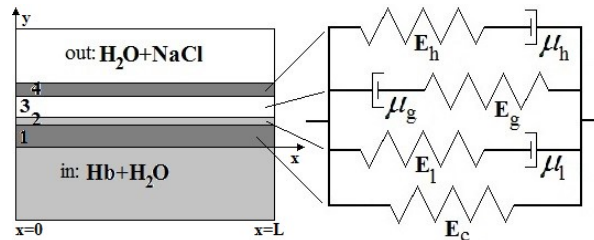


Рис.1. Шарувата схема будови і реологічна модель еритроцита.

Рівняння реологічної моделі (Рис.1) є

$$a_1 \ddot{\varepsilon} + a_2 \dot{\varepsilon} + a_3 \varepsilon + E_c \varepsilon = b_1 \dot{\sigma} + b_2 \sigma + \sigma,$$

$$a_1 \lambda^3 \frac{d^3 \varepsilon}{dt^3} + a_2 \lambda^2 + a_3 \lambda + E_c = 0, \quad (3)$$

а константи $C_{1,2,3}$ обчислюються як

$$\begin{pmatrix} C_1 \\ C_2 \\ C_3 \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} 1 & 1 & 1 \\ \lambda_1 & \lambda_2 & \lambda_3 \\ \lambda_1^2 & \lambda_2^2 & \lambda_3^2 \end{pmatrix}^{-1} \begin{pmatrix} -\sigma^* / E_c \\ 0 \\ 0 \end{pmatrix}.$$

При ізометричному навантаженні $\varepsilon = \varepsilon^*$ рівняння (1) дає для напружень в матеріалі

$$\sigma(t) = \frac{E_c \varepsilon^* \lambda_5}{\lambda_4 - \lambda_5} \exp(\lambda_4 t) + \frac{E_c \varepsilon^* \lambda_4}{\lambda_5 - \lambda_4} \exp(\lambda_5 t) + E_c \varepsilon^*, \quad (4)$$

де $\lambda_{4,5}$ - корені алгебраїчного рівняння

$$b_1 \lambda^2 + b_2 \lambda + 1 = 0.$$

При динамічному навантаженні (1) отримуємо для коливань напружень в матеріалі

$$\sigma(t) = \sigma_0 E(\omega) \exp(i\omega t + i\varphi), \quad (5)$$

де динамічний модуль пружності має вигляд

$$E(\omega) = \frac{\sqrt{A^2 + \omega^2 B^2}}{(1 - b_1 \omega^2)^2 + b_2^2 \omega^2}, \quad (6)$$

де $A = E_c + (b_2 a_3 - a_2 - b_1 E_c) \omega^2 + (a_2 b_1 - a_1 b_2) \omega^4$,
 $B = a_3 - E_c b_2 + (a_2 b_2 - a_3 b_1 - a_1) \omega^2 + a_1 b_1 \omega^4$, а зсув фаз між осциляціями напружень і деформацій $\varphi = \arctg(\omega B / A)$.

3. Постановка задачі. Динамічна поведінка нестисливого в'язкопружного матеріалу описується рівняннями [9].

$$\operatorname{div}(\bar{u}) = 0, \quad (7)$$

$$\rho \frac{\partial^2 \bar{u}}{\partial t^2} = \operatorname{div} \hat{\Sigma} + \bar{F}, \quad (8)$$

де \bar{u} - вектор переміщень, ρ і $\hat{\Sigma} = -p\hat{\delta} + \hat{\sigma}$ - густина і повний тензор напружень, p - гідростатичний тиск, $\hat{\delta}$ - одиничний тензор, $\hat{\sigma}$ - тензор в'язкопружних напружень, \bar{F} - зовнішні сили.

Підставляємо (1) в (8) і з урахуванням (7) отримуємо рівняння у переміщеннях ($\bar{F} = 0$)

$$\left[b_1 \frac{\partial^2}{\partial t^2} + b_2 \frac{\partial}{\partial t} + I \right] \left[\rho \frac{\partial^2 \bar{u}}{\partial t^2} + \nabla p \right] = \left[a_1 \frac{\partial^3}{\partial t^3} + a_2 \frac{\partial^2}{\partial t^2} + a_3 \frac{\partial}{\partial t} + E_c \right] \Delta \bar{u}, \quad (9)$$

Розглянемо полосу матеріалу $\{x \in [0, L], y \in [0, H]\}$ (Рис.1), на кінці $x=0$ якої генерується мале збурення $p_0(t), u_0(t)$, яке Ньютона. Розв'язки (11) відповідали двом швидким рідинним модам (хвилі Юнга) і двом повільним пружним модам (хвилі Ламе). Усі обчислені залежності із задовільною точністю (<5.4%) відповідають даним експериментів [6-8].

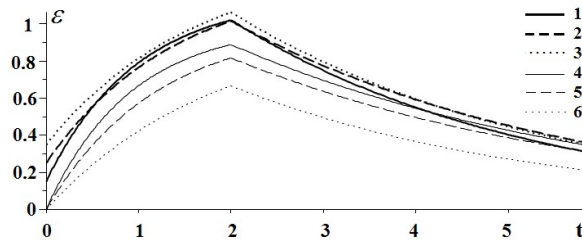


Рис.2. Залежності $\varepsilon(t)$ при навантаженні ($\sigma = \sigma^*$) і

розвантаженні ($\sigma = 0$) моделі для $E_c = 10^8$ (1-3) і

$$E_c = 10^6$$
 (4-6), $E_m = 10^6, \mu_m = 10^{-2}$ (1,4),

$$E_m = 10^7, \mu_m = 0.1$$
 (2,5), $E_m = 10^8, \mu_m = 1$ (3,6).

$\varepsilon(t) = \varepsilon_0 \exp(i\omega t)$ (вимушені коливання) із моделі розповсюджується вздовж полоси у вигляді хвилі, що біжить $\{\bar{u}(t, x, y) = u(y) \exp(i\omega(t - x/c))\bar{e}, p(t, x, y) = p_0 \exp(i\omega(t - x/c))\}$. Підстановка цих виразів у (9) дає ЗДР другого порядку для $u(y)$

$$u'' + u \left(\rho \omega^2 [A + iB] - \frac{\omega^2}{c^2} \right) = -\frac{i\omega}{c} [A + iB] p_0, \quad (9)$$

де $A + iB = \frac{(1 - b_1 \omega^2) + i\omega b_2}{(E_c - a_2 \omega^2) + i\omega(a_3 - a_1 \omega^2)}$, розв'язок якого з урахуванням кінематичних граничних умов на поверхнях розділу є

$$u(y) = ((d_1 + d_2 \lambda_6) e^{\lambda_6 y} - (d_1 - d_2 \lambda_6) e^{-\lambda_6 y} - 2\lambda_6 d_2) / 2\lambda_6, \quad (10)$$

$$\text{де } d_1 = \frac{u_0 \mu_{Hb}}{H a_3}, \quad d_2 = \frac{i\omega c [A + iB] p_0}{\rho \omega^2 c^2 [A + iB] - \omega^2},$$

$$\lambda_6 = \sqrt{(\omega^2 - \rho \omega^2 c^2 [A + iB])} / c, \text{ а для визначення}$$

швидкості розповсюдження хвилі маємо дисперсійне співвідношення $c = c(\omega)$ у вигляді

$$(d_1 - d_2 \lambda_6) = (d_1 + d_2 \lambda_6) \exp(2\lambda_6 H). \quad (11)$$

4. Результати і обговорення. Чисельні розрахунки кривих навантаження-розвантаження (2), (4), вимушених коливань (5), а також частотної залежності динамічного модуля пружності (6) і швидкості розповсюдження малих збурень (11) проводилися з використанням значень $\{E_c, E_1, E_g, E_h, \mu_1, \mu_g, \mu_h, H\}$, властивих компонентам поверхні еритроцитів в фізіологічних діапазонах $E_j \in [10^3; 10^8]$ Па, $\mu_j \in [10^{-3}; 10^1]$ Па·с. Рівняння (11) є алгебраїчним рівнянням 4-го порядку, розв'язки якого обчислювалися модифікованим методом

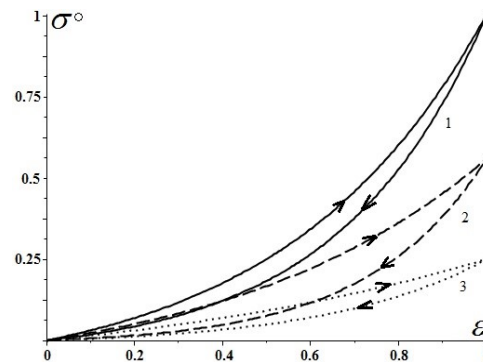


Рис.3. Залежності $\sigma(\varepsilon)$ при навантаженні-розвантаженні моделі для $E_{c,g,h} = 10^4$ (1), 10^6 (2), 10^8 (3).

5. Висновки. Запропонована модель описує в'язкопружну поведінку мембран еритроцитів як шаруватих оболонок і дозволяє виявити вплив змін пружностей і в'язкостей кожного

шару у зв'язку з будь-якими змінами стану швидкостей хвиль Юнга і Ламе на різних частотах можуть використовуватися для вимірювань в'язко пружних параметрів поодиноких еритроцитів для цілей медичної діагностики захворювань і впливу проведеного лікування на стан пацієнта. Подальша розробка деталей методу і його перевірка на результатах

і учасникам конференції за увагу до роботи і стимулююче обговорення результатів.

Список використаних джерел

1. Formaggia L. Cardiovascular Mathematics. Modeling and Simulation of the Circulatory System / L. Formaggia, A. Quarteroni, A. Veneziani – Springer-Verlag Mailand, 2009. – 522 p.
2. Puig-de-Morales-Marinkovic M. Viscoelasticity of the human red blood cell / M. Puig-de-Morales-Marinkovic, K.T. Turner, J.P. Butler, et al. // Am. J. Physiol. – 2007. – Vol.293. – P.597–605.
3. Islamzada E. Deformability based sorting of stored red blood cells reveals donor-dependent aging curves / E. Islamzada, K. Matthews, Q. Guo, et al. // Lab Chip. – 2020. – Vol.20. –P. 226-235.
4. Abdalla S. Effect of erythrocytes oscillations on dielectric properties of human diabetic-blood / S. Abdalla // AIP Advances. – 2011. – Vol. 1, 012104.
5. Batyuk L. Modeling of dielectric permittivity of the erythrocytes membrane as a three-layer model / L. Batyuk, N. Kizilova // In: *Development trends in medical science and practice*. Riga: “Baltija Publishing”. – 2018. –P. 18-37.
6. Guglietta F. On the effects of membrane viscosity on transient red blood cell dynamics / Guglietta F., Behr M., Biferale L., et al.// *Soft Matter*. – 2020. – Vol. 16. – P. 6191-6205.
7. Su T.C. The effect of viscosity on free oscillations of fluid-filled spherical shells / T.C. Su // *Journal of Sound and Vibration*. –1981. – Vol.74. – P. 205-220.
8. Johansen K. Theory of red blood cell oscillations in an ultrasound field // K. Johansen, E. Kimmel, M. Postema – *Archives of Acoustics*. – 2017. – Vol. 42. – P. 121–126.
9. Dill E.H. *Continuum Mechanics. Elasticity, Plasticity, Viscoelasticity/* E.H. Dill. – CRC Press. –2006. –368 p.

організму людини. Отримані значення експериментів складе тему наступних досліджень авторів.

Результати роботи були викладені у доповіді на VI Міжнародній науковій конференції «Сучасні проблеми механіки» (Київ, 30–31 серпня 2021 р.). Автори щиро вдячні організаторам

References

- 1.FORMAGGIA, L., QUARTERONI, A., VENEZIANI, A. (Eds.) (2009) *Cardiovascular Mathematics. Modeling and Simulation of the Circulatory System*. Springer-Verlag.
- 2.PUIG-DE-MORALES-MARINKOVIC, M., TURNER, K.T., BUTLER, J.P., et al. (2007) Viscoelasticity of the Human Red Blood Cell. *Am. J. Physiol.* Vol.293. P.597–605.
- 3.ISLAMZADA, E., MATTHEWS, K., GUO, Q., et al. (2020) Deformability based sorting of stored red blood cells reveals donor-dependent aging curves. *Lab Chip*. Vol.20. P. 226-235.
- 4.ABDALLA, S. (2011) Effect of erythrocytes oscillations on dielectric properties of human diabetic-blood. *AIP Advances*. Vol. 1, 012104.
- 5.BATYUK, L., KIZILOVA, N. (2018) Modeling of dielectric permittivity of the erythrocytes membrane as a three-layer model. In: *Development trends in medical science and practice*. Riga: “Baltija Publishing”. P. 18-37.
- 6.GUGLIETTA, F., BEHR, M., BIFERALE L., et al. (2020) On the effects of membrane viscosity on transient red blood cell dynamics. *Soft Matter*. Vol. 16. P. 6191-6205.
- 7.SU, T.C. (1981) The effect of viscosity on free oscillations of fluid-filled spherical shells. *Journal of Sound and Vibration*. Vol.74. P. 205-220.
- 8.JOHANSEN, K., KIMMEL, E., POSTEMA, M. (2017) Theory of red blood cell oscillations in an ultrasound field. *Archives of Acoustics*. Vol. 42. P. 121–126.
- 9.DILL, E.H. (2006) *Continuum Mechanics. Elasticity, Plasticity, Viscoelasticity*. CRC Press.

Надійшла до редколегії 17.12.2021