

УДК 531/532:577.3

Н. Н. КИЗИЛОВА, В. А. ЧЕРЕВКО

Харьковский национальный университет им. В. Н. Каразина, Украина

МАТЕМАТИЧЕСКИЕ МОДЕЛИ АГРЕГАЦИИ БИОЛОГИЧЕСКИХ МАКРО- И НАНОЧАСТИЦ

Обсуждаются особенности агрегации микро- и наноразмерных частиц – молекул, молекулярных структур, клеток и внеклеточных образований в биологических жидкостях. Приведен краткий обзор существующих математических моделей кинетики агрегации частиц и эффективной вязкости суспензий. Предложена континуальная модель суспензии с несколькими сортами агрегирующих частиц. Проведены сравнительные расчеты кинетики агрегации для модельной системы.

Биологические жидкости представляют собой взвеси клеток, неорганических молекул и структур в дисперсионной фазе, которая представлена водными растворами неорганических веществ в малых концентрациях. Размеры клеток составляют ~3–20 мкм, а органических молекул – ~5–100 нм, поэтому биожидкости можно рассматривать как нанодисперсные коллоиды. Взвеси клеток (кровь, бактерии, одноклеточные водоросли) представляют собой суспензии, частицы которых могут образовывать агрегаты и микроструктуры. Агрегация приводит к изменению вязкости, тепло- и электропроводности жидкости, ее оптических свойств, поэтому теоретическое и экспериментальное исследование процессов агрегатообразования и связанных с ним изменений реологии имеет большое значение для целей медицинской диагностики, управления микробиологическими реакторами, очистке воды и пр. [1]. При этом наряду с дискретными моделями имеются их континуальные аналоги, позволяющие описать свойства биожидкостей как вязкоупругих сплошных сред. В последние годы в связи с большим интересом к кинетическим процессам и физическим свойствам наножидкостей широко используются методы молекулярной динамики.

1 Модель Эйнштейна и ее обобщения. Рассмотрим систему, состоящую из водного раствора минеральных веществ с плотностью ρ_f , проявляющего свойства несжимаемой ньютоновской жидкости с динамической вязкостью μ_f , в котором взвешены частицы со средним диаметром d_s и плотностью ρ_s . Массовая концентрация частиц $C = M_s / M$ может отличаться от их объемной концентрации $H = V_s / V$, где M и V – масса и объем системы, а индекс s относится к взвешенной фазе, поскольку объем и масса агрегатов могут меняться различным образом из-за активного транспорта клетками, захвата частиц или пузырьков газа, фазовых переходов. При существенных различиях диаметров частиц можно также ввести в рассмотрение дисперсию D_s диа-

метров, а если форма частиц далека от сферической, то следует ввести безразмерные параметры, характеризующие форму (вытянутость $\chi_1 = d_{\perp} / d_{\parallel}$, закрученность и другие). Помимо этого, можно дополнительно ввести эффективные упругие коэффициенты $E_{1,2,3}$ для деформирующихся частиц (клетки, макромолекулы), степень шероховатости поверхности ν для описания сухого трения между частицами, ион-зависимую активацию α поверхности (клеток, например лейкоцитов, тромбоцитов), которая способствует увеличению адгезивных свойств.

С уменьшением размера частиц увеличивается соотношение поверхность/объем, что приводит к сильному росту поверхностной энергии частиц и усилению агрегации. Для нано- и микрочастиц существенным становится броуновское движение и, соответственно, зависимость физических свойств от температуры. Вязкость μ такой системы можно записать в общем виде

$$\mu = \mu(T, d_s, D_s, \chi_{1,2,3}, \dots, C, H, \rho_s, \rho_f, \mu_f, E_{1,2,3}, \nu, \alpha) \quad (1)$$

и построить соответствующую функциональную зависимость μ от характеристик дисперсной и дисперсионной фаз с помощью методов теории разрывностей и данных соответствующих экспериментов.

При моделировании термических, электрических, магнитных, оптических свойств микро- и наножидкостей в список переменных следует добавить соответствующие физические величины для частиц и несущей жидкости [2].

Исторически первая аналитическая зависимость вида (1) была получена Эйнштейном в 1906 г. как решение задачи для слабokonцентрированной суспензии твердых сфер одинакового радиуса при условии Стоксова обтекания и отсутствия гидродинамического взаимодействия

$$\mu = \mu_f(1 + kC), \quad k = 2,5. \quad (2)$$

Формула (2) дает хорошие результаты при $C < 2\%$, а при больших концентрациях дает заниженные значения эффективной вязкости. Для концентрированных суспензий в 1952 г. Бринкманом была предложена формула:

$$\mu = \mu_f(1 - C)^{-k}, \quad (3)$$

которая используется и для биологических суспензий.

В 1977 г. Бэтчелор предложил модификацию формулы Эйнштейна в виде, который учитывает броуновскую диффузию частиц:

$$\mu = \mu_f(1 + 2,5C + 6,5C^2). \quad (4)$$

Здесь учтены слагаемые второго порядка малости по концентрации. С точностью до малых третьего порядка (4) можно переписать в виде

$$\mu = \frac{\mu_f}{1 - kC}, \quad (5)$$

который представляет собой сумму геометрической прогрессии $\mu = \mu_f(1 + 2,5C + 6,5C^2 + \dots)$, то есть имеет отличия от формулы Бэтчелора в коэффициенте при квадратичном слагаемом.

Для отдельных биожидкостей построены специальные формулы, характерные для определенного типа частиц и условий их взаимодействия. Например, для суспензии крови хорошие результаты дает формула Quemada, которая является обобщением нелинейной модели Кессона с учетом агрегации и деформации частиц:

$$\mu = \frac{\mu_f}{(1 - 0,5kC)^2}, \quad k = \frac{k_0 + k_1\sqrt{\dot{\gamma}/\dot{\gamma}_{cr}}}{1 + \sqrt{\dot{\gamma}/\dot{\gamma}_{cr}}},$$

где $k_{0,1}$ – функции концентрации частиц, их деформируемости k_{def} и агрегируемости k_{agg} ; $\dot{\gamma}$ – скорость сдвиговых деформаций.

Формулы (2)–(5) часто используются и для суспензий несферических частиц, в этом случае используются значения $k \neq 2,5$, которые находятся эмпирическим путем, а k называется фактором формы частиц. Такой подход применяется и при оценке вязкости суспензий нанотрубок как вытянутых цилиндрических частиц [3]. Поскольку в норме биожидкости являются высококонцентрированными суспензиями клеток и макромолекул, то представляет большой интерес разработка моделей поведения таких суспензий с учетом обратимой агрегации частиц в сдвиговом потоке. Следует отметить, что для наноразмерных частиц даже при малых концентрациях $C = 0,01$ – $0,3$ % отмечены заниженные значения вязкости, предсказываемые формулой (2) и нелинейный рост вязкости с увеличением C [4], поэтому в практических целях используются формулы вида $\mu = \mu_f(a + bC + dC^2 + fC^3)$, где эмпирические коэффициенты есть функции температуры, специфичные для конкретной наножидкости [5]. Такой же подход используется и при моделировании течений биожидкостей, которые рассматриваются как растворы полимеров.

Имеются обобщения формул вида (2)–(5) с учетом самоподобной (фрактальной) формы агрегата, что имеет место в случае стационарных течений монодисперсных суспензий частиц специальной формы (эллипсоиды, палочкообразные частицы, диски) [6]

$$\mu = \mu_f \left(1 - \frac{C}{C_{\max}} \left(\frac{d_a}{d_s} \right)^{3-k} \right)^{-kC_{\max}}, \quad (6)$$

где C_{\max} – концентрация частиц при их максимально плотной упаковке; d_a – эффективный размер агрегата; $k < 3$ – его фрактальная размерность.

На основе модели (6) рассматривались задачи о течениях концентрированных суспензий агрегирующих частиц в каналах. Детальный обзор фор-

мул для вязкости суспензий наночастиц в сравнении с данными экспериментов приведен в [7].

2 Модель Смолуховского. Кинетическое уравнение коагуляции было впервые сформулировано в 1915 г. М. Смолуховским для агрегации частиц в коллоидах за счет броуновского движения. Предполагалось, что в системе имеются агрегаты различной массы $m_k = km_0$, кратной массе одиночной частицы m_0 . Под действием броуновского движения пара агрегатов может столкнуться, и имеется некоторая вероятность того, что они слипнутся, образуя новую частицу с массой, равной сумме масс столкнувшихся частиц. Парные столкновения могут приводить к образованию агрегата из k частиц, если сталкиваются и слипаются агрегаты из $k-p$ и p частиц, но могут способствовать и уходу агрегата из класса m_k , если он слипается с агрегатом из p частиц и приобретает массу m_{k+p} . В кинетическом уравнении Смолуховского вводятся соответствующие положительные и отрицательные источники:

$$\frac{dn_k}{dt} = \frac{1}{2} \sum_{p=1}^{k-1} K(k-p, p)n_{k-p}n_p - \sum_{p=1}^{\infty} K(k, p)n_kn_p, \quad (7)$$

где n_k – количественная концентрация агрегатов, состоящих из k частиц, в единице объема среды; $K(k-p, p) = K(p, k-p)$ – вероятность образования агрегата при столкновении $k-p$ и p частиц.

При учете возможности распада агрегатов и обменных взаимодействий (что имеет место в концентрированных суспензиях) модель Смолуховского можно записать в виде, аналогичном (7), где вместо K следует записать вероятности распада агрегата из $k+p$ частиц на два агрегата, состоящих из k и p частиц, а также вероятности слияния агрегатов из $k+p$ и m частиц с последующим отщеплением агрегата из k частиц при обменных взаимодействиях [8].

Полная количественная N и объемная H концентрации агрегатов могут быть вычислены по формулам

$$N = \sum_{j=1}^{\infty} n_j, \quad H = \sum_{j=1}^{\infty} n_j w_j,$$

где w_j – объем агрегата, содержащего j частиц.

Вообще говоря, $w_j \geq j \cdot w_0$, где w_0 – объем одной частицы, поскольку агрегат может содержать внутри себя часть дисперсионной фазы, захваченную и удерживаемую за счет адсорбции, химических связей, электрических и магнитных сил.

При наличии в агрегирующей среде нескольких видов взаимодействий уравнение вида (7), являющееся континуальным аналогом модели Смолуховского и учитывающее как взаимодействия, так и диффузионный перенос, записывается так:

$$\frac{dn_k}{dt} = -\operatorname{div} \bar{J}_k + \Gamma_{k(K)}^+ - \Gamma_{k(K)}^- + \Gamma_{k(L)}^+ - \Gamma_{k(L)}^- + \Gamma_{k(M)}^+ - \Gamma_{k(M)}^-, \quad (8)$$

где знаки «+», «-» соответствуют положительным и отрицательным источникам, индексы (K) , (L) , (M) – столкновениям, распаду и обменным взаимодействиям, \bar{J}_k – вектор диффузионного потока агрегатов из k частиц.

В некоторых случаях в дисперсных системах происходят более сложные обменные взаимодействия, связанные с большей устойчивостью крупных агрегатов, чем мелких, что приводит к необходимости усложнять кинетическую схему [8].

3 Многофазная модель агрегирующей суспензии. Термодинамическая модель двухфазной суспензии агрегирующих частиц, которая использовалась впоследствии для моделирования течений суспензии крови, описана в статье [9]. В данной работе предложена модель суспензии биологических частиц, содержащая агрегирующие частицы разного сорта, например, клетки и наночастицы, введенные для доставки лекарств или сорбционной детоксикации крови и тканей организма. Рассмотрим твердые фазы клеток ($\alpha=1$), наночастиц ($\alpha=2$), взвешенных в несущей жидкости ($\alpha=3$). Система уравнений баланса массы и импульсов фаз имеет вид [9]

$$\frac{\partial \rho^\alpha}{\partial t} + \frac{\partial \rho^\alpha v_j^\alpha}{\partial x_j} = \theta^\alpha, \quad \rho^\alpha \frac{dv_j^\alpha}{dt} = -\frac{\partial P_{jk}^\alpha}{\partial x_k} + \rho^\alpha f_j^\alpha + R_j^\alpha, \quad (9)$$

где $\rho^\alpha, \bar{v}^\alpha, P^\alpha$ – плотности, скорости и тензоры напряжений фаз; $\rho^\alpha = \rho C^\alpha$, \bar{R}^α , θ^α – силы межфазного взаимодействия и скорости межфазного массообмена, причем $\sum_{\alpha=1}^3 \theta^\alpha = 0$; \bar{f}^α – внешние массовые силы.

Кинетику агрегации частиц будем описывать континуальными аналогами модели Смолуховского (7), (8), учитывающими несколько видов взаимодействий:

$$\frac{dN^\alpha}{dt} = -\operatorname{div} \bar{J}_N^\alpha + \Gamma^{\alpha+} - \Gamma^{\alpha-}; \quad \frac{dH^\alpha}{dt} = -\operatorname{div} \bar{J}_H^\alpha + K^{\alpha+} - K^{\alpha-}; \quad \frac{dC^\alpha}{dt} = -\operatorname{div} \bar{J}_C^\alpha, \quad (10)$$

где N, H, C – числовые, объемные и массовые концентрации фаз, причем $C^3=1 - C^1 - C^2$; $K^{\alpha\pm}$ – скорость записывания жидкости в агрегатах; $\bar{J}_{N,H,C}^\alpha$ – соответствующие диффузионные потоки, которые являются линейными функциями градиентов соответствующих термодинамических сил:

$$\bar{J}_\beta = -D_{\beta HH} \nabla H - D_{\beta HC} \nabla C - \frac{D_{\beta HN}}{N} \nabla N - \frac{D_{\beta HI}}{I_e} \nabla I_e, \quad (11)$$

где $\beta = N, H, C, D_{\beta ij}$ – феноменологические коэффициенты; I_e – второй инвариант тензора скоростей деформаций среды, который для сдвиговых течений можно принять равным скорости сдвига.

Из термодинамической теории следует:

$$R^{1,2} = -F^{1,2}(\bar{v}^{1,2} - \bar{v}^3) + p^\alpha \frac{\partial C^\alpha}{\partial t}, \quad F^{1,2} = F^{1,2}(\mu^3, N^{1,2}, C^{1,2}). \quad (12)$$

Подставляя (11)–(12) в (9)–(10), получим уравнения движения фаз. Феноменологические коэффициенты $F^{1,2}$, $D_{\beta ij}$, $\Gamma^{\alpha \pm}$, $K^{\alpha \pm}$ определяются, как указывалось выше, методами теории размерностей с учетом набора возможных параметров, перечисленного в (1). Безразмерные функции, которые входят в $F^{1,2}$ и $D_{\beta ij}$, имеют смысл сопротивления движению агрегатов со стороны суспензии и в их структуру входит вязкость среды μ , поэтому для восстановления вида этих функций можно использовать соотношения (3)–(6) для концентрированных суспензий. В случае, если суспензия движется в неоднородном поле внешних сил (центробежные, электрические, пондеромоторные силы), то набор параметров должен быть дополнен характеристиками неоднородности поля, так как в этом случае к обычному перечню механизмов агрегации (броуновское движение, сдвиговое течение, межчастичное притяжение) добавляется возможность сближения и слияния агрегатов в неоднородном поле. Рассмотрим случай центробежных сил, величина которых задается угловой скоростью ω вращения, например, центрифуги, в которую помещена суспензия. Можно показать, что в этом случае возможны различные комбинации параметров, имеющие нужную размерность. Рассортируем полученные зависимости, например, для $\Gamma^{\alpha \pm}$, по степеням параметра неоднородности поля. Тогда получим:

$$\begin{aligned} \Gamma_1 &= \omega \sqrt[6]{g^3 N^5} f_1; \quad \Gamma_2 = \frac{\rho_s g \sqrt[3]{N} \omega}{\mu_f} f_2; \quad \Gamma_3 = \frac{\sqrt[3]{N^5} k_B T \omega}{\mu_f} f_3; \\ \Gamma_4 &= \rho_s \omega \sqrt[3]{\frac{g^2 N^2}{\mu_f \delta \rho^2}} f_4; \quad \Gamma_5 = \rho_s \omega^2 \sqrt[3]{\frac{g N^2 \mu_f}{\delta \rho^4}} f_5; \\ \Gamma_6 &= k_B T \omega^2 \sqrt[3]{\frac{\delta \rho^4 g^2 N^2 \mu_f}{\mu_f^7}} f_6; \quad \Gamma_7 = \frac{\delta \rho k_B T \omega^2 \sqrt[6]{g^3 N^5}}{\mu_f^2}, \end{aligned} \quad (13)$$

где k_B – постоянная Больцмана; f_{1-7} – безразмерные функции.

4 Численные расчеты для модельной задачи. Рассмотрим случай, при котором захват жидкости в агрегатах пренебрежимо мал и $H^\alpha = C^\alpha$. Проведем численные расчеты по (11) с учетом различных выражений (13). Путем решения задачи о течении суспензии в канале или оседании в контейнере, поме-

щенном с поле центробежных сил, можно определить скорость оседания и, сравнив ее с результатами экспериментов, оценить величины f_{1-7} , которые не могут быть определены методами теории размерностей. Следует отметить, что эти величины могут быть приняты за коэффициент k_{agg} , определяющий агрегируемость частиц. В связи с отсутствием экспериментальных данных о структуре агрегатов, необходимых для (6), использовалась формула (3).

Если переписать (11) в виде уравнений для C^α и среднего объема агрегатов $W^\alpha = C^\alpha/N^\alpha$, то приходим к гиперболической системе уравнений, решение которой может быть найдено методом характеристик. Уравнения характеристик и условия на них для случая неоднородного поля сил выписаны в [10]. На рисунке 1 *а, б* приведены результаты анализа движения агрегатов в условно выделенной трубке, ориентированной вдоль направления центробежной силы. Вертикальная ось – безразмерная координата, отсчитываемая вдоль трубки от ее нижнего сечения, а горизонтальная ось – безразмерное время. При использовании выражений $\Gamma_{1-4} \sim \omega$ и $\Gamma_{5-7} \sim \omega^2$ получены линейные (рисунок 1, *а*) и нелинейные (рисунок 1, *б*) семейства характеристик. В соответствии с [10] значения времени, при которых линейные семейства сходятся в одной точке, а производные по времени от нелинейных достигают максимума, использовались для оценки k_{agg} . Результаты расчетов по различным моделям (13) приведены на рисунке 1, *в*. Выполнено сопоставление численных расчетов с результатами экспериментов по оседанию эритроцитов крови в центрифуге [10]. Всего проводились четыре серии испытаний; образцы крови разных испытуемых отмечены на рисунке 1, *в* различными маркерами. Установлено, что зависимость Γ_4 лучше всего соответствует кинетике оседания клеток крови здорового человека.

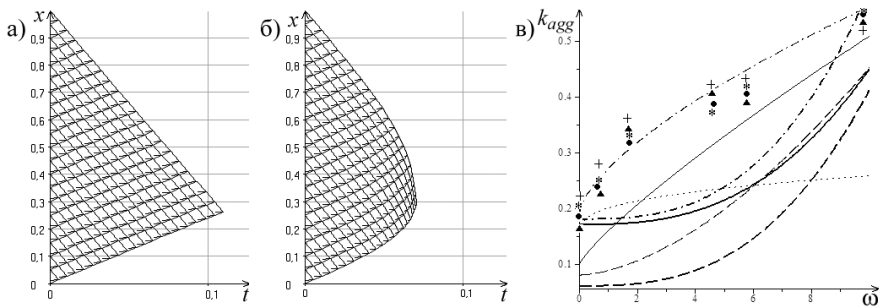


Рисунок 1 – Результаты решения модельной задачи: семейства линейных (*а*) и нелинейных (*б*) характеристик в координатах (x, t) ; зависимости $k_{agg}(\omega)$ (*в*)

Заключение. В работе приведен обзор моделей, описывающих кинетику агрегации в суспензиях биологических нано- и микрочастиц. Предложена континуальная модель и методика численных расчетов по ней. Путем сопос-

тавления результатов расчетов для модельной задачи с данными экспериментов по оседанию крови в вертикальной трубке предложен вид выражения, описывающего кинетику агрегации эритроцитов в суспензии крови в неоднородном поле сил. Результаты могут использоваться для медицинской диагностики.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1 **Левтов, В. А.** Реология крови / В. А. Левтов, С. А. Регирер, Н. Х. Шадрина. – М.: Медицина. – 1982. – 144 с.

2 **Электрореологический эффект** / З. П. Шульман [и др.]. – Минск: Наука и техника. – 1972. – 176 с.

3 **Masoumi, N.** A new model for calculating the effective viscosity of nanofluids / N. Masoumi, N. Sohrabi, A. Behzadmehr // Journal of Physics D: Applied Physics. – 2009. – Vol. 42. – № 5. – Art. 055501. – 6 p.

4 **Effective viscosities and thermal conductivities of aqueous nanofluids containing low volume concentrations of Al_2O_3 nanoparticles** / J.-H. Lee [et al.] // Int. J. Heat Mass Transfer. – 2008. – Vol. 51. – № 11–12. – P. 2651–2656.

5 **Ghadimi, A.** A review of nanofluid stability properties and characterization in stationary conditions / A. Ghadimi, R. Saidur, H. S. C. Metselaar // Intern. J. Heat Mass Transfer. – 2011. – Vol. 54. – P. 4051–4068.

6 **Krieger, I. M.** A mechanism for non-Newtonian flow in suspensions of rigid spheres / I. M. Krieger, T. J. Dougherty // Trans. Soc. Rheol. – 1959. – Vol. 3. – P. 137–152.

7 **Mahbulul, I. M.** Latest developments on the viscosity of nanofluids / I. M. Mahbulul, R. Saidur, M. A. Amalina // Intern. J. Heat Mass Transfer. – 2012. – Vol. 55. – P. 874–885.

8 **Черевко, В. А.** Математические модели агрегации частиц в биокolloидах и суспензиях / В. А. Черевко, Н. Н. Кизилова / Ученый, Учитель, Человек. К 85-летию со дня рождения И. Е. Тарапова. – Харьков: Новое слово, – 2011. – С. 299–320.

9 **Регирер, С. А.** К вопросу о континуальных моделях суспензий / С. А. Регирер // Прикладная математика и механика. – 1978. – Т. 42. – № 4. – С. 679–688.

10 **Дацок, О. М.** Двухфазная модель оседания эритроцитов в неоднородном поле сил / О. М. Дацок, Е. Н. Жолонский, Н. Н. Кизилова // Вестник ХГПУ. – 2002. – № 135. – С. 61–66.

N. N. KIZILOVA, V. A. CHEREVKO

MATHEMATICAL MODELS OF THE BIOLOGICAL MACRO- AND NANOPARTICLES AGGREGATION

The aggregation features of micro- and nano-sized particles – molecules, molecular structures, cells and extracellular structures in biological fluids are discussed. A brief review of the existing mathematical models for the aggregation kinetics of the particles and the effective viscosity of suspensions is presented. There was proposed the continuum model of the suspension with several kinds of aggregate particles. The comparative calculations for the aggregation kinetics of the model system were performed.

Получено 13.07.2014