

НАУЧНЫЕ ПУБЛИКАЦИИ (SCIENTIFIC PUBLICATIONS)

ISSN 2519-8742. Механика. Исследования и инновации. Вып. 14. Гомель, 2021

УДК 532.13:612.111

Л. В. БАТЮК¹, Н. Н. КИЗИЛОВА²

¹Харьковский национальный медицинский университет, Харьков, Украина

²Харьковский национальный университет им. В. Н. Каразина, Харьков, Украина

РЕОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА И МЕХАНИЧЕСКАЯ ПРОЧНОСТЬ МЕМБРАН ЭРИТРОЦИТОВ

Механические свойства мембран эритроцитов и других биологических клеток обеспечивают их прочность, сохранение формы, деформируемость и подвижность при движении с потоком жидкости через кровеносные сосуды, протоки внутренних органов и трубки биомедицинских устройств. Сложные реологические свойства клеток крови связаны с многослойным строением их внешней оболочки. В работе предложена многослойная модель поверхности эритроцита, каждый слой которой обладает вязкоупругими свойствами. Представлены уравнения колебаний поверхности и исследованы собственные частоты колебаний в зависимости от параметров слоев. Полученные результаты могут быть использованы для более точной диагностики состояния как системы крови, так и организма в целом.

Ключевые слова: мембрана, механическая прочность, реологические свойства, вязкоупругость, свободные колебания.

1 Введение. Эритроциты крови представляют огромный интерес с точки зрения их механических свойств для целей диагностики заболеваний как системы крови, так и воспалительных, инфекционных и многих других, которые вызывают изменения формы, механических, электрических и др. физических свойств эритроцитов и эритроцитарных суспензий [1]. Механические свойства связаны со способностью мембран эритроцитов деформироваться и описываются модулями упругости E и вязкостями μ , которые существенно зависят от состава среды и температуры [2]. Измерения с помощью различных микромеханических устройств (атомный силовой микроскоп, микропипетки, микрожидкостные системы, наноиндентация) дают для юных эритроцитов (ретикулоцитов) значения модуля сдвига $H = 2 \cdot 10^{-6}$ Н/м, изгиб-

ной жесткости $C = 1,8 \cdot 10^{-15}$ Н/м, объемной жесткости $B = 2 \cdot 10^{-19}$ Н·м [3, 4]. Важными для целей медицинской диагностики также являются электрические и магнитные свойства эритроцитов и их мембран [5, 6]. Так, измерение диэлектрической восприимчивости ϵ эритроцитов является чувствительным индикатором онкологических заболеваний, а нормализация значений ϵ после проведенной химио- и радиационной терапии позволяет оценить качество последней и давать прогноз развития заболевания [7]. Изменение электро-механических свойств эритроцитов связано, в основном, с изменениями их мембран и примембранных слоев. Так, биохимические изменения, сопровождающие онкологические заболевания, вызывают изменения структуры и механических свойств цитоскелета и гликокаликса [8], а соответствующая химиотерапия восстанавливает механические и электрические свойства клеток.

Жесткость оболочки клеток и поддержание их формы обеспечиваются цитоскелетом 1, представленным сложной пространственной сеткой микротрубочек и микроволокон, которые прикреплены к белкам, встроенным в двойной слой фосфолипидных молекул 2 (рисунок 1). Внешняя поверхность покрыта сложными молекулами, которые образуют пространственную структуру гликокаликса 4, в котором за счет диссоциации, поляризации молекул и захвата ионов образуется пространственно распределенный электрический заряд. Снаружи клетки окружены гидратными оболочками, которые могут иметь разную упаковку, плотность и протяженность [6, 7]. Кроме этого, поверхность «старых» эритроцитов (100–120 сут) может быть «нагружена» холестерином (при его избыточном содержании в крови), токсинами, которые вырабатываются бактериями при различных заболеваниях, а также лекарственными веществами и наночастицами [9]. Все это приводит к изменениям толщины и механических свойств отдельных слоев. Типичные кривые нагрузки-разгрузки мембраны эритроцитов приведены на рисунке 2.

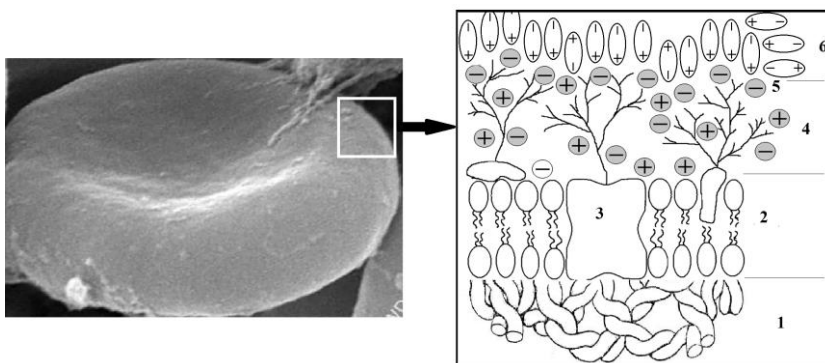


Рисунок 1 – Строение мембраны эритроцитов:
 1 – цитоскелет, 2 – фосфолипидный бислой, 3 – белки, 4 – гликокаликс,
 5 – адсорбированные ионы, 6 – гидратная оболочка

В биофизической и биомеханической литературе большое внимание уделяется математическому моделированию эритроцитов как заполненных жидкостью (концентрированный раствор гемоглобина, плазма крови или физраствор) многослойных оболочек. Рассматривались дискретные модели мембран в виде шариков и пружин (beads and springs models) [10], однослойные тонко- и толстостенные оболочки [11], толстостенные континуальные модели [12], вязкоупругие поверхности [13] и конечноэлементные модели [14].

Предложенные модели не описывают взаимосвязанные изменения механических и электрических свойств эритроцитов, которые наблюдаются при некоторых заболеваниях (воспалительных, инфекционных, онкологических, ишемическом инсульте) [6–9], поэтому разработка такой модели представляет собой актуальную задачу.

2 Математическая постановка задачи. Рассматривается реологическая модель мембраны эритроцита как многослойной поверхности (рисунок 3), где цитоскелет описывается чисто упругой моделью (модуль упругости E_c), а липидный бислой, гликокаликс и гидратный слой описываются двухпараметрическими реологическими моделями Максвелла вязкоупругих жидкостей. Модель включает в себя минимальный набор параметров и учитывает возможное увеличение/уменьшение жесткости и текучести отдельных слоев мембраны при различных изменениях окружающей среды или заболеваниях.

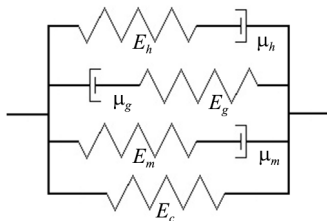


Рисунок 3 – Реологическая модель мембраны эритроцита как многослойной поверхности: E и μ – модуль упругости и вязкость соответственно, индекс c относится к цитоскелету (cytoskeleton), m – липидному бислою (membrane), g – гликокаликсу (glycocalyx), h – гидратной оболочке (hydratic shell)

Динамическое поведение несжимаемого вязкоупругого материала описывается уравнениями классической теории вязкоупругости [12–14].

$$\operatorname{div}(\vec{u}) = 0; \quad (1)$$

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

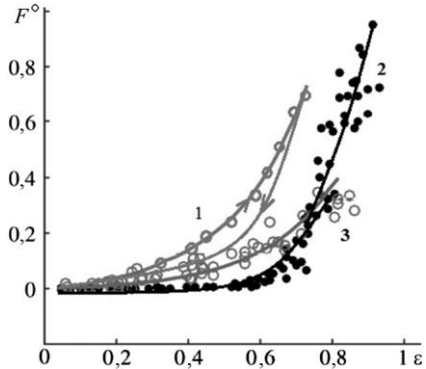


Рисунок 2 – Характерные кривые нагрузки-разгрузки молодых (1) и старых (2) эритроцитов здорового индивиду и переболевшего пневмонией (3); F^0 – нормализованная нагрузка

где \vec{u} – вектор перемещений; ρ и $\hat{\Sigma} = -p\hat{\delta} + \hat{\sigma}$ – плотность и полный тензор напряжений материала; p – гидростатическое давление в материале; $\hat{\delta}$ – единичный тензор; $\hat{\sigma}$ – тензор вязкоупругих напряжений, \vec{F} – внешние силы.

Реологическое соотношение для модели эритроцита (рисунок 3) имеет вид

$$a_1 \frac{d^3 \varepsilon}{dt^3} + a_2 \frac{d^2 \varepsilon}{dt^2} + a_3 \frac{d\varepsilon}{dt} + E_c \varepsilon = b_1 \frac{d^2 \sigma}{dt^2} + b_2 \frac{d\sigma}{dt} + \sigma, \quad (3)$$

где

$$\begin{aligned} a_1 &= \mu_m \mu_g \mu_h (E_c + E_m + E_g + E_h) / a; \quad a = E_m E_g E_h; \\ a_2 &= ((E_c + E_g + E_h) E_m \mu_g \mu_h + (E_c + E_m + E_h) E_g \mu_m \mu_h + (E_c + E_m + E_g) E_h \mu_g \mu_m) / a; \\ a_3 &= ((E_c + E_h) E_m E_g \mu_h + (E_c + E_g) E_m E_h \mu_g + (E_c + E_m) E_g E_h \mu_m) / a; \\ b_1 &= (E_m \mu_g \mu_h + E_m \mu_h \mu_g + E_h \mu_g \mu_m) / a; \quad b_2 = (E_m E_g \mu_h + E_m E_h \mu_g + E_h E_g \mu_m) / a. \end{aligned}$$

При изотоническом нагружении $\sigma = \sigma^* = \text{const}$ из (3) получаем, что деформации мембраны изменяются как

$$\varepsilon(t) = C_1 \exp(\lambda_1 t) + C_2 \exp(\lambda_2 t) + C_3 \exp(\lambda_3 t) + \sigma^* / E_c, \quad (4)$$

где $\lambda_{1,2,3}$ – корни алгебраического уравнения

$$a_1 \lambda^3 \frac{d^3 \varepsilon}{dt^3} + a_2 \lambda^2 + a_3 \lambda + E_c = 0, \quad (5)$$

а постоянные $C_{1,2,3}$ вычисляются как $(C_1, C_2, C_3) = M^{-1}(-\sigma^* / E_c, 0, 0)^T$,

где

$$M = \begin{pmatrix} 1 & 1 & 1 \\ \lambda_1 & \lambda_2 & \lambda_3 \\ \lambda_1^2 & \lambda_2^2 & \lambda_3^2 \end{pmatrix}.$$

При изометрическом нагружении $\varepsilon = \varepsilon^* = \text{const}$ из (3) следует, что напряжения в мембране изменяются как

$$\sigma(t) = \frac{E_c \varepsilon^* \lambda_5}{\lambda_4 - \lambda_5} \exp(\lambda_4 t) + \frac{E_c \varepsilon^* \lambda_4}{\lambda_5 - \lambda_4} \exp(\lambda_5 t) + E_c \varepsilon^*, \quad (6)$$

где $\lambda_{4,5}$ – корни алгебраического уравнения $b_1 \lambda^2 + b_2 \lambda + 1 = 0$.

При динамической нагрузке $\varepsilon(t) = \varepsilon_0 \exp(i\omega t)$ (случай вынужденных колебаний) из (3) получим для колебаний механических напряжений в мембране

$$\sigma(t) = \sigma_0 E(\omega) \exp(i\omega t + i\varphi), \quad (7)$$

где динамический модуль упругости имеет вид

$$E(\omega) = \frac{\sqrt{A^2 + \omega^2 B^2}}{(1 - b_1 \omega^2)^2 + b_2^2 \omega^2}; \quad (8)$$

$$A = E_c + (b_2 a_3 - a_2 - b_1 E_c) \omega^2 + (a_2 b_1 - a_1 b_2) \omega^4;$$

$$B = a_3 - E_c b_2 + (a_2 b_2 - a_3 b_1 - a_1) \omega^2 + a_1 b_1 \omega^4,$$

а сдвиг фаз между осцилляциями напряжений и деформаций $\varphi = \arctg(\omega B/A)$.

Подстановка (3) в (2) с учетом условия (1) дает уравнение динамики

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

где в квадратных скобках записаны линейные дифференциальные операторы.

Сопоставляя (4) и (6) с результатами экспериментальных измерений кривых нагрузки-разгрузки для эритроцитов разного возраста здоровых доноров и больных до и после терапии [6–9], можно провести идентификацию параметров модели (3) для данного индивида. Накопление результатов измерений на больших группах пациентов и здоровых испытуемых позволит выделить наборы параметров $\{E_c, E_m, E_g, E_h, \mu_m, \mu_g, \mu_h\}$, которые отвечают различным состояниям параметров крови (здоровые, больные до и после лечения).

После определения параметров реологической модели (3) могут быть проведены численные расчеты колебаний поверхности эритроцита в результате прохождения волны, вызванной локальным возмущением поверхности (механическим или ультразвуковым), по модели (9). Параметры волны могут быть измерены с помощью микрокиносъемки поверхности эритроцита.

4 Выводы. Предложенная реологическая модель включает все слои, образующие сложную пространственную структуру оболочки эритроцитов и других клеток. Модель позволяет учитывать большие или меньшие упругости и вязкости слоев в результате возрастных изменений, нарушений внутренней среды организма, а также ряда заболеваний (инфекционные, воспалительные, онкологические), вызывающих существенные изменения структуры цитоскелета клетки, гликокаликса и адсорбированных слоев ионов, макромолекул, наночастиц и молекул воды. Полученные выражения для релаксаций деформаций и напряжений при изотонических и изометрических экспериментах соответственно позволяют провести идентификацию всех параметров реологической модели. Полученные выражения для динамического модуля упругости и расчеты параметров волн, распространяющихся по поверхности эритроцита, позволяют предложить новый метод диагностики на одиночной клетке, который может проводиться в лаборатории-на-чипе (lab-on-a-chip).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 Beck, N. Diagnostic hematology / N. Beck. – London : Springer, 2009. – 488 p.
- 2 Elasticity of the red cell membrane and its relation to hemolytic disorders: an optical tweezers study / J. Sleep [et al.] // Biophysical Journal. – 1999. – Vol. 77, no. 6. – P. 3085–3095.
- 3 Measurement of the nonlinear elasticity of red blood cell membranes / Y. K. Park [et al.] // Physical Review. Ser. E. – 2011. – Vol. 83, is. 5. – Paper 051925. – 6 p.

4 Red blood cell stiffness and adhesion are species-specific properties strongly affected by temperature and medium changes in single cell force spectroscopy / D. Baier [et al.] // *Molecules*. – 2021. – Vol. 26, no 9. – Paper 2771. – 13 p.

5 **Kizilova, N.** Electromagnetic properties of blood and its interaction with electromagnetic fields / N. Kizilova // *Advances in Medicine and Biology*. Vol. 137 / ed. by L. V. Berhardt. – Hauppauge, NY : Nova Science Publishers. – 2019. – P. 1–74.

6 **Batyuk, L.** Modeling of dielectric permittivity of the erythrocytes membrane as a three-layer model / L. Batyuk, N. Kizilova // *Development trends in medical science and practice: the experience of countries of Eastern Europe and prospects of Ukraine*. – Riga : Baltija Publishing, 2018. – P. 18–37.

7 **Batyuk, L.** Dielectric properties of red blood cells for cancer diagnostics and treatment / L. Batyuk, N. Kizilova // *Acta Scientific Cancer Biology*. – 2018. – Vol. 2, no. 10. – P. 55–60.

8 **Suresh, S.** Biomechanics and biophysics of cancer cells / S. Suresh // *Acta Biomaterialia*. – 2007. – Vol. 3, is. 4. – P. 413–438.

9 **Batyuk, L.** Protective action of nanodiamonds against influence of ionizing radiation in rats / L. Batyuk, N. Kizilova // *Acta Scientific Cancer Biology*. – 2020. – Vol. 4, no. 3. – P. 3–7.

10 A single-shell model for biological cells extended to account for the dielectric anisotropy of the plasma membrane / V. L. Sukhorukov [et al.] // *Journal of Electrostatics*. – 2001. – Vol. 50, no. 3. – P. 191–204.

11 **Li, H.** Erythrocyte membrane model with explicit description of the lipid bilayer and the spectrin network / H. Li, G. Lykotrafitis // *Biophysical Journal*. – 2014. – Vol. 107, no. 3. – P. 642–653.

12 Continuum modeling of cell membranes / E. Baesu [et al.] // *International Journal of Non-Linear Mechanics*. – 2004. – Vol. 39, is. 3. – P. 369–377.

13 **Kizilova, N.** Flow in compliant tubes: control and stabilization by multilayered coatings / N. Kizilova, M. Hamadiche, M. Gad-el-Hak // *International Journal of Flow Control*. – 2009. – Vol. 1, no. 3. – P. 199–211.

14 **Klöppel, T.** A finite element model for the human red blood cell : PhD Thesis / T. Klöppel. – München : Technische Universität München, 2012. – 191 p.

L. V. BATYUK¹, N. N. KIZILOVA²

¹*Kharkov National Medical University, Kharkov, Ukraine*

²*V. N. Karazin Kharkov National University, Kharkov, Ukraine*

RHEOLOGICAL PROPERTIES AND MECHANICAL STRENGTH OF ERYTHROCYTE MEMBRANES

The mechanical properties of membranes of erythrocytes and other biological cells ensure their strength, shape retention, deformability and mobility while moving with a fluid flow through blood vessels, ducts of internal organs and tubes of biomedical devices. The complex rheological properties of blood cells are associated with the multilayer structure of their outer shell. In this work, a multilayer model of the erythrocyte surface is proposed, each layer of the surface has viscoelastic properties. Equations for surface vibrations are demonstrated and natural frequencies of vibrations are investigated depending on the parameters of the layers. The obtained results can be used for more accurate diagnostics of the state of both the blood system and the body as a whole.

Keywords: membrane, mechanical strength, rheological properties, viscoelasticity, free oscillations.

Получено 18.12.2021