

ОСОБЕННОСТИ РАСЧЕТА ДВУМЕРНОЙ ФОРМЫ ЭРИТРОЦИТА ЧЕЛОВЕКА МЕТОДОМ ЧАСТИЦ

Голочалова А.В.

г. Белгород, ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет»,
03.03.02 – «Физика»

Введение. Эритроциты или красные кровяные тельца (в англоязычных источниках **RBCs**, red blood cells) – это наиболее многочисленные клетки крови, концентрация которых примерно равна $5 \cdot 10^6 \text{ mm}^{-3}$, а занимаемый ими объем составляет 40 – 45 % от общего объема крови [1 – 2]. Поэтому динамика крови, рассматриваемой как суспензии форменных элементов (клеток) крови в плазме, в наибольшей степени определяется свойствами эритроцитов, и в значительно меньшей степени зависит от механических свойств лейкоцитов и тромбоцитов, занимающих только 0.3 % и 0.15 % объема цельной крови соответственно. Это обуславливает актуальность экспериментальных и теоретических исследований движения и деформации отдельного эритроцита, результаты которых могут быть использованы для установления адекватных реологических свойств крови, являющейся неньютоновской жидкостью. В последнее время такое “классическое” обоснование актуальности усиливается предложением использовать эритроциты в качестве контейнеров для лекарственных веществ [3].

Нормальный зрелый эритроцит человека состоит из очень эластичной мембраны и ограниченного ею клеточного бесструктурного содержимого [1]. Мембрана эритроцитов обеспечивает гомеостаз и функциональное состояние эритроцита, и имеет сложную (трехслойную) структуру, включая липидный бислой. Толщина мембраны составляет ~10 нм, а ее массовая доля – не более 3 % от массы всей клетки [2]. Клеточное содержимое зрелого эритроцита человека – это почти насыщенный раствор гемоглобина, придающий эритроциту красный цвет; не содержит ядра и клеточных органелл.

Во взвешенном состоянии в плазме крови или в другом изотоническом растворе эритроцит имеет дисковидную двояковогнутую форму, близкую к осесимметричной и зеркально симметричной относительно средней плоскости эритроцита (рис. 1).

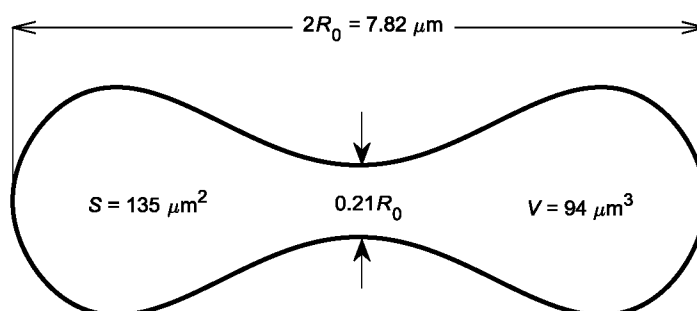


Рис. 1. Геометрические форма и характерные параметры (размер R_0 , площадь S , объем V) “усредненного” эритроцита по данным [4]

Считается, что такая форма эритроцита не деформирована и обусловлена свойствами его мембраны. Последнее подтверждается экспериментально наблюдаемым примерным восстановлением формы и размеров “теней” эритроцитов – эритроцитов, первоначально лишенных гемоглобина в результате гемолиза и вновь заполненных подходящим изотоническим раствором [2]. Дисковидная двояковогнутая форма обеспечивает способность эритроцитов сильно деформироваться без изменения объема и площади поверхности в микрососудах (при диаметре $8 \mu\text{m}$ они могут проходить через капилляры диаметром $3 \mu\text{m}$ и длиной $12 \mu\text{m}$ [2]) и выполнять основную функцию – транспорт газов в системе кровообращения: перенос молекулярного кислорода от легких к тканям тела и перенос диоксида углерода в обратном направлении.

В настоящее время математическое моделирование формы и деформации эритроцита осуществляется на основе континуального и дискретного подходов [5]. В рамках первого подхода мембрана считается двумерной сплошной средой, равновесная конфигурация которой при изотропной нагрузке поддерживается за счет внутренних натяжений, изгибающих моментов и поперечных сил, и рассчитывается на основе различных вариантов нелинейной теории тонкостенных оболочек (см., например, [6]). Второй подход использует представление мембраны системой упруго-связанных мезоскопических частиц, движение которых рассчитывается на основе классической (ньютоновской) механики с учетом сил упругих деформаций растяжения, изгиба, диссипативной силы вязкого трения и условий ограничения на площадь мембраны и объем клетки, моделирующих слабую растяжимость мембраны и несжимаемость клеточного содержимого (см., например, [7]).

В данной работе рассматриваются апостериорные особенности численной реализации двумерной модели формы эритроцита методом частиц.

Основные уравнения. В двумерном случае равновесная форма эритроцита представляется замкнутой цепочкой N одинаковых упруго-связанных мезоскопических частиц в установившихся положениях (рис. 2 а), определяемых из решения системы уравнений движения:

$$m\ddot{\vec{r}}_i = \vec{F}_i - \gamma\vec{v}_i, \quad i = 1, \dots, N \quad (1)$$

с начальными условиями

$$t = 0: \quad \vec{r}_i = \vec{r}_{i0}; \quad \vec{v}_i = \vec{v}_{i0}. \quad (2)$$

Здесь \vec{r}_i , $\vec{v}_i = \dot{\vec{r}}_i$, $\ddot{\vec{r}}_i$ – радиус-вектор, скорость и ускорение i -ой мезоскопической частицы массы m ; $\vec{F}_i = -\frac{\partial(E + \Gamma_s)}{\partial\vec{r}_i}$ – потенциальная сила, действующая на i -ю частицу; $E = E_l + E_b$ – полная энергия упругих

деформаций; $E_l = \frac{1}{2}k_l \sum_{i=1}^N \left(\frac{l_i - l_0}{l_0} \right)^2$ – упругая энергия растяжения; $l_i = |\vec{r}_{i+1} - \vec{r}_i|$, l_0 – текущее и опорное

расстояние между соседними частицами (длина i -й пружины) (рис. 2 б); $E_b = \frac{1}{2}k_b \sum_{i=1}^N \text{tg}^2\left(\frac{\theta_i}{2}\right)$ – упругая

энергия изгиба; $\theta_i = \pi - \theta$ – угол между i -й и $(i+1)$ -й пружинами (рис. 2 в); $\Gamma_s = \frac{1}{2}k_s \left(\frac{s - s_e}{s_e} \right)^2$ –

потенциальная энергия ограничения на площадь; s, s_e – текущая и опорная площадь двумерного эритроцита; γ – вязкость мембраны; k_l, k_b, k_s – константы упругих растяжения, изгиба и ограничения на площадь соответственно; $\vec{r}_{i0}, \vec{v}_{i0}$ – начальные положения и скорости частиц; t – время.

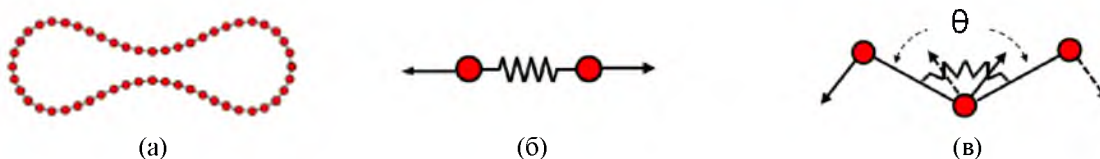


Рис. 2. Двумерная мезоскопическая модель формы эритроцита: (а) замкнутая цепочка упруго-связанных частиц; (б) и (в) деформации растяжения и изгиба цепочки соответственно

Метод решения. Численное решение уравнений движения (1) проводится методом Верле, имеющим 3-й порядок точности по радиус-вектору и 2-й порядок по скорости [8]:

$$\vec{r}_i^{n+1} = \vec{r}_i^n + \vec{v}_i^n \Delta t + \frac{1}{2} \ddot{\vec{r}}_i^n (\Delta t)^2, \quad (3)$$

$$\vec{v}_i^{*n+1} = \vec{v}_i^n + \frac{1}{2} \ddot{\vec{r}}_i^n \Delta t, \quad (4)$$

$$\vec{v}_i^{n+1} = \vec{v}_i^{*n+1} + \frac{1}{2} \ddot{\vec{r}}_i^{n+1} \Delta t, \quad (5)$$

где \vec{v}_i – скорость i -й частицы; Δt – шаг интегрирования по времени; n – номер шага.

Последовательность вычислений в алгоритме:

- 1) задание начальной конфигурации (\vec{r}_i^n ; \vec{v}_i^n) с нулевой скоростью центра масс;
- 2) вычисление ускорений $\ddot{\vec{r}}_i^n$ на n -м временном шаге из (1) с применением конечно-разностных аппроксимаций 2-го порядка точности для расчета антиградиентов потенциальной энергии эритроцита по координатам каждой частицы;
- 3) расчет положений частиц \vec{r}_i^{n+1} и “промежуточных” скоростей \vec{v}_i^{*n+1} на $(n+1)$ -м временном шаге из (3) и (4) соответственно;
- 4) вычисление ускорений $\ddot{\vec{r}}_i^{n+1}$ и скоростей \vec{v}_i^{n+1} на $(n+1)$ -м временном шаге из (1) и (5) соответственно;
- 5) вычисление и сохранение макроскопических величин E_l, E_b, E_s ;
- 6) возврат к шагу 3), если не выполнены условия установления положения каждой из частиц.

Алгоритм реализован в пакете Matlab [9].

Начальные условия (2) конкретизируются заданием нулевых скоростей $\vec{v}_{i0} = 0$ для всех частиц и расположением частиц по эллипсу $\vec{r}_{i0} = r_0 \left[(1 + \delta) \vec{i} \cos \alpha_i + \vec{j} \sin \alpha_i \right]$, где \vec{i}, \vec{j} – орты осей абсцисс и ординат;

$\alpha_i = 2\pi(i-1)/N$; δ – параметр асимметрии начальной конфигурации частиц (при $\delta = 0$ частицы равномерно располагаются на окружности радиуса r_0).

Параметры модели задаются набором значений для двумерной модели эритроцита, приведенными в [10]: $N = 76$; $r_0 = 2.8 \mu\text{m}$; $l_0 = 2 r_0 \sin(\pi/N)$; $s_e = \pi r_0^2 s^*$; $m = 2 \cdot 10^{-4} \text{ g}$; $\gamma = 8.8 \cdot 10^{-7} \text{ N s/m}$; $k_b = 3 \cdot 10^{-12} \text{ N m}$; $k_l = k_b$; $k_s = k_b \cdot 10^4$.

Особенности расчета. Вычислительные эксперименты показали, что

- 1) для достижения устойчивости счета необходимо изменить значения двух параметров модели [10]: $\gamma \rightarrow \gamma \cdot 10^2$ и $k_s \rightarrow k_s \cdot 10^{-2}$;
- 2) шаг интегрирования по времени не должен превышать 10^{-5} s ;
- 3) “правдоподобность” численного решения (расчетной формы) обеспечивается только при $\delta \neq 0$;
- 4) в процессе установления формы полная энергия эритроцита минимизируется (рис. 3);
- 5) минимальное значение энергии определяется упругой энергией изгиба, при практически нулевых энергиях E_l растяжения и E_s ограничения на площадь;
- 6) форма эритроцита при $s^* = 0.5$ качественно соответствует экспериментально наблюдаемой.

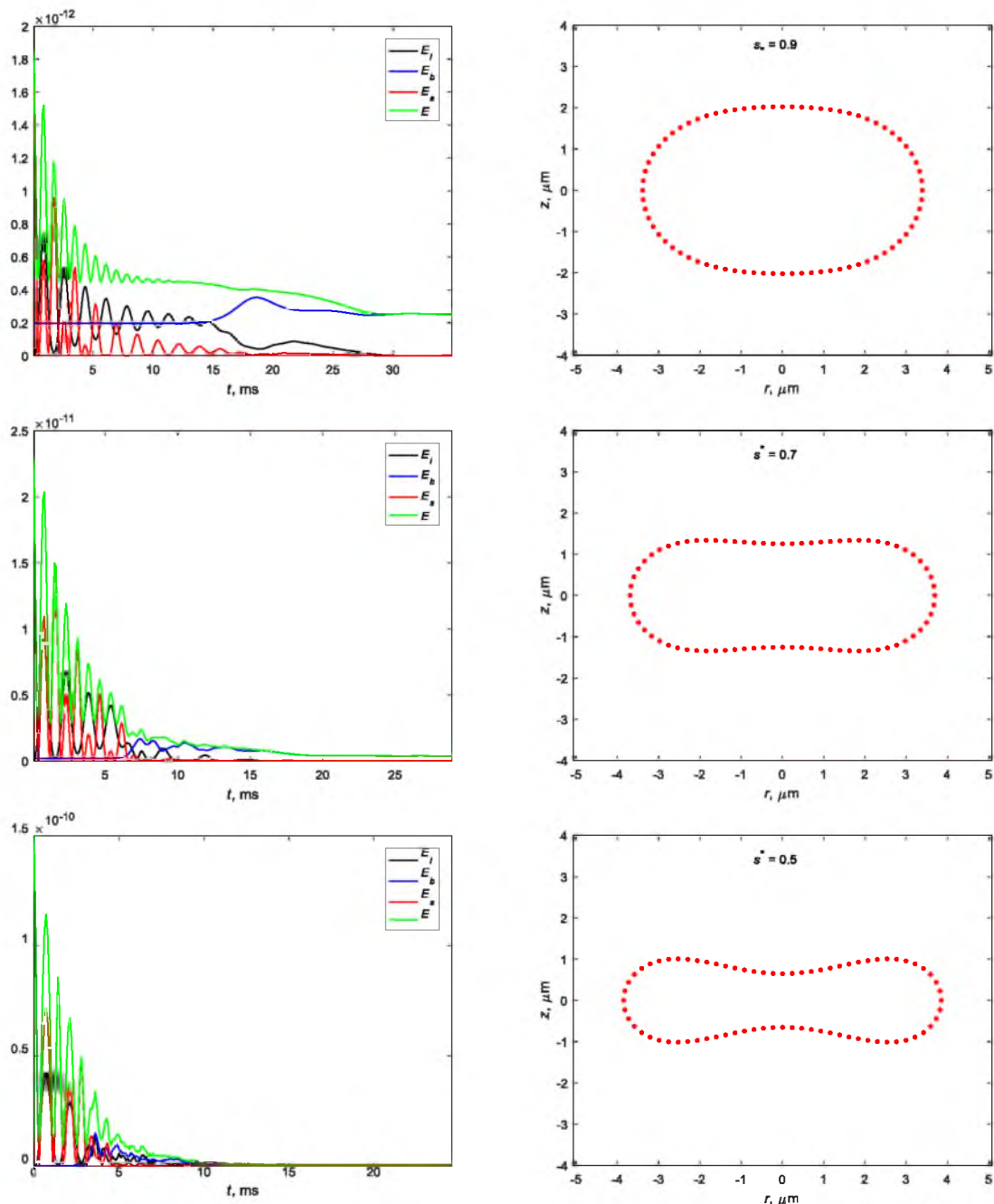


Рис. 3. Релаксация энергии и установившаяся форма эритроцита в зависимости от параметра s^* ($\delta = 0.001$)

Обсуждение особенностей расчета. При задании параметров модели набором значений [10] независимо от величины шага интегрирования счет “разваливался” – частицы разбегались из-за больших ускорений. Поэтому была увеличена диссипативная сила трения завышением вязкости мембраны на два

порядка, а упругая константа ограничения на площадь наоборот уменьшена на два порядка. Счет стабилизировался. Влияние же этих параметров на установившуюся форму эритроцита отсутствует, т.к. ей соответствуют практически нулевая скорость частиц и нулевая потенциальная энергия ограничения на площадь. Поэтому заданием значений этих констант можно управлять вычислительным процессом установления стационарной формы эритроцита.

Произведем оценку величины шага интегрирования по времени из уравнения движения (1), записанном на одном временном шаге в виде: $m \frac{\Delta v}{\Delta t} = -\frac{\Delta E}{v \Delta t} - \gamma v$. Откуда $\Delta t = -\frac{m}{\gamma} \left(\frac{\Delta E}{mv^2} + \frac{\Delta v}{v} \right)$, где характерное время диссипативной силы трения (или диссипации энергии): $m/\gamma \sim 1$ ms. Полагая допустимыми относительные изменения энергии и скорости ~ 0.01 (они отрицательны, т.к. E и v уменьшаются) на одном временном шаге, получим, что $\Delta t = 10^{-5}$ s, как в расчетах.

Стационарная форма эритроцита, качественно соответствующая экспериментально наблюдаемой, реализуется только при наличии асимметрии в начальных условиях: в нулевой момент времени частицы должны располагаться на эллипсе, полуоси которых должны отличаться хоть и на малую величину (например, $\delta = 0.001$ на рис. 3). В противном случае, при $\delta = 0$, происходит установление формы одновременно симметричной относительно осей абсцисс и ординат (рис. 4).

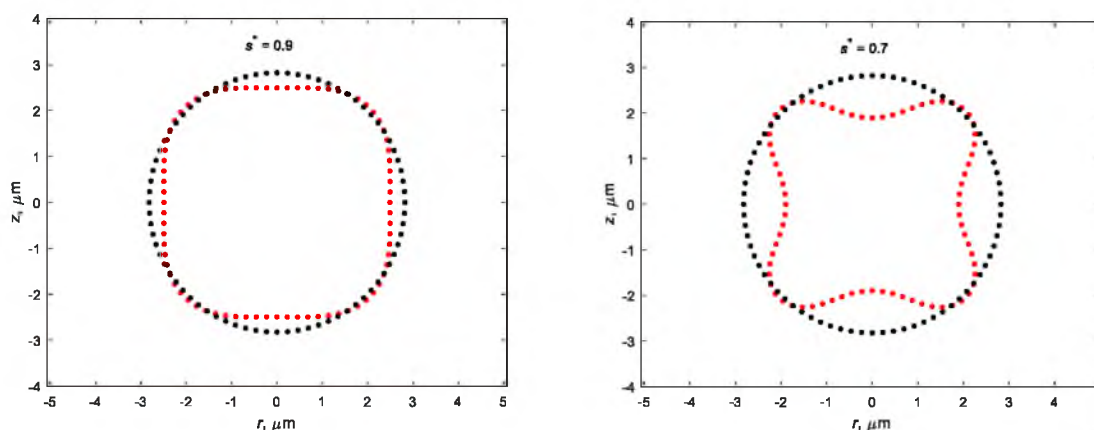


Рис. 4. Установившаяся форма (красные “частицы”) эритроцита в зависимости от параметра s^* для симметричного начального размещения (черные “частицы”) на окружности при $\delta = 0$

Поскольку при релаксации формы энергия эритроцита минимизируется, причем $E_t \rightarrow 0$ и $E_s \rightarrow 0$, то длина замкнутой кривой, изображающей форму эритроцита, остается примерно постоянной (не зависит от s^*), а площадь, ограниченная таким двумерным эритроцитом, равна примерно $\pi r_0^2 s^*$.

Двумерная модель только иллюстрирует возможности дискретного подхода симуляции эритроцита методом частиц. Для адекватного описания необходимо использовать трехмерную модель.

Список использованных источников

1. Герман И. Физика организма человека. Пер. с англ.: Научное издание. – Долгопрудный: Издательский Дом «Интеллект», 2011. – 992 с.
2. Каро К., Педли Т., Шротер Р., Сид У. Механика кровообращения. Пер. с англ. – М.: Мир, 1981. – 624 с.
3. Провоторов В.М., Иванова Г.А. Роль и место эритроцитов в системе направленного транспорта различных фармакологических средств // Клиническая медицина. – 2009. – № 9. – С. 4 – 8.
4. Evans E., Fung Y.-C. Improved measurements of the erythrocyte geometry // Microvasc. Res. – 1972. – Vol. 4, No. 4. –P. 335 – 347.
5. Ju M., Ye S.S., Namgung B. and et al. A review of numerical methods for red blood cell flow simulation // Computer Methods in Biomechanics and Biomedical Engineering. – 2015. – Vol. 18, No. 2. –P. 130–140.
6. Pozrikidis C. Effect of membrane bending stiffness on the deformation of capsules in simple shear flow // J Fluid Mech. –2001. – Vol. 440. – P. 269–291.
7. Pivkin I.V, Karniadakis G.E. Accurate coarse-grained modeling of red blood cells // Phys. Rev. Lett. – 2008. – Vol. 101, No. 11: 118105.
8. Гулд Х., Тобочник Я. Компьютерное моделирование в физике. Часть 1. – М.: Мир, 1990. – 52 с.
9. MATLAB 7.0.1.24704 (R14) Service pack 1 (License number: 235093).
10. Wang T., Rongin U, Xing Z.W. A micro-scale simulation of red blood cell passage through symmetric and asymmetric bifurcated vessels // Sci. Rep. – 2016. – Vol. 6, 20262. – P. 1 – 13.