

В. Снядовський

МАТЕМАТИЧНЕ МОДЕЛЮВАННЯ ВПЛИВУ ПАРАМЕТРІВ АГРЕГАЦІЇ ТА ДЕФОРМАЦІЇ ЕРИТРОЦИТІВ НА РЕОЛОГІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ КРОВІ

Предметом дослідження є математичне моделювання реологічних властивостей крові, зокрема впливу основних параметрів, таких як гематокрит, сила агрегації еритроцитів, модуль зсуву та жорсткість на вигин, на зміну в'язкості крові. Аналізується взаємозв'язок між агрегаційними та деформаційними властивостями еритроцитів і реологічною поведінкою крові в умовах зсувного потоку. **Мета роботи** – математичне моделювання впливу основних фізичних і біологічних параметрів на реологічні властивості крові з використанням методу *Dissipative Particle Dynamics* (DPD) та моделі MS-RBC. Моделювання дає змогу дослідити, як зміни в показниках еритроцитів впливають на в'язкість крові за різних швидкостей зсуву, а також розробити прогностичні моделі для точного визначення реологічних властивостей крові, що має важливе значення для діагностики та лікування судинних захворювань. **Завдання.** Розробити математичну модель реологічних властивостей крові, яка бере до уваги зміни гематокриту, агрегацію еритроцитів, їх деформацію та модуль зсуву, із застосуванням методу *Dissipative Particle Dynamics* (DPD) для моделювання поведінки. Проаналізувати чутливості ключових параметрів моделі, зокрема рівень гематокриту й силу агрегації еритроцитів, а також визначити, як зміни зазначених параметрів впливають на реологічну поведінку крові. **Методи дослідження:** *Dissipative Particle Dynamics* (DPD) упроваджується для моделювання руху частинок (еритроцитів) в умовах зсувного потоку та вивчення неньютонівської поведінки крові. Цей метод дає змогу детально описати взаємодію між окремими компонентами крові з огляду на їх фізичні та біологічні параметри. MS-RBC (*Multi-Scale Red Blood Cell*) – це масштабна модель для опису механічних і реологічних властивостей еритроцитів у потоці крові, яка дає змогу розраховувати в'язкість крові залежно від швидкості зсуву, агрегації еритроцитів та їх деформації. **Основні результати** математичного моделювання реологічних властивостей крові демонструють, що в'язкість залежить від механічних властивостей еритроцитів, зокрема від модуля зсуву та сили агрегації еритроцитів. Залежність в'язкості від модуля зсуву була виражена лінійним рівнянням, що показало збільшення в'язкості за умови зростання модуля зсуву. Крім того, встановлено, що за низьких швидкостей зсуву в'язкість крові значно залежить від агрегації еритроцитів, тоді як у разі високих швидкостей зсуву важливішими є деформаційні властивості еритроцитів. **Висновки.** Моделювання агрегації еритроцитів та в'язкості крові сприяє більш точному прогнозуванню реологічних властивостей крові, зважаючи на механічні ознаки еритроцитів. Розроблені лінійні залежності між параметрами моделі та клінічними результатами дають змогу адаптувати моделі. Це уможливує більш точному оцінюванню реологічних властивостей крові, що важливо для діагностики та лікування різноманітних судинних захворювань, пов'язаних з порушеннями агрегації еритроцитів.

Ключові слова: в'язкість крові; деформація еритроцитів; модуль зсуву; реологічні властивості крові.

Вступ

Кров є неньютонівською рідиною, що виконує важливу транспортну функцію в організмі, доставляючи кисень і поживні речовини до клітин і вивільняючи вуглекислий газ і продукти метаболізму. Її склад містить приблизно 55% плазми та 45% клітинних елементів, серед яких еритроцити, лейкоцити та тромбоцити. Однією з важливих властивостей крові є в'язкість, що забезпечує нормальний кровообіг і підтримку судинного гомеостазу. Проте за певних патологічних станів змінена в'язкість може свідчити про дисфункцію ендотеліальних клітин, що може спричинити порушення мікроциркуляції та негативно вплинути на тканини й органи. Порушення в'язкості

крові пов'язують із низкою захворювань, таких як серпоподібно-клітинна анемія, діабет 2-го типу [1] і Covid-19 [2]. Наприклад, відомо, що діабет 2-го типу – це метаболічний розлад, що супроводжується недостатньою кількістю інсуліну через порушення функції бета-клітин підшлункової залози та зниження чутливості органів до інсуліну. В'язкість крові давно вивчається як ключовий індикатор для оцінювання перебігу захворювань та розроблення лікувальних підходів, що робить важливим глибоке розуміння особливостей кровотоку й реології для діагностики судинних захворювань [1].

В'язкість крові безпосередньо впливає на опір, який вона створює під час руху крізь кровоносні судини. Поняття швидкості зсуву відтворює різницю

швидкостей суміжних шарів крові, що залежить від частоти серцевих скорочень, об'єму крові, який перекачує серце, і особливостей судин, зокрема їх звивистість, викривлення чи стеноз. У процесі нормального кровообігу звуження артерій за постійного потоку крові сприяє збільшенню швидкості зсуву. Наприклад, у звичайних умовах швидкість зсуву в стінках судин зростає від 10 c^{-1} у великих венах до 1000 c^{-1} у дрібних артеріях і капілярах, тоді як у сильно атеросклеротичних артеріях вона може досягати 40000 c^{-1} [3]. Кров як неньютонівська рідина змінює в'язкість відповідно до швидкості зсуву. За низьких швидкостей зсуву еритроцити схильні до агрегації, що підвищує в'язкість крові, тоді як за високих швидкостей еритроцити роз'єднуються, деформуються та вирівнюються за напрямком потоку, зменшуючи в'язкість. Відповідно, метою роботи є створення математичної моделі, що надає значення фізичним і біологічним параметрам еритроцитів, таким як гематокрит, сила агрегації, модуль зсуву та жорсткість мембрани, для аналізу впливу цих параметрів на реологічну поведінку крові. Це дасть змогу не лише поглибити розуміння механізмів, що впливають на кровотік, але й сприятиме розробленню нових підходів до діагностики та лікування судинних захворювань.

Аналіз публікацій

Фактори, що впливають на в'язкість крові, зокрема механічні та агрегатні властивості еритроцитів і об'єм еритроцитів, або гематокрит, привернули значну увагу дослідників упродовж останніх десятиліть. Здатність еритроцитів до деформації є важливим параметром, що впливає на в'язкість крові та опір кровотоку в дрібних судинах. Наприклад, унаслідок малярії еритроцити стають менш гнучкими та набувають сферичної форми залежно від прогресування захворювання [4]. Крім того, агрегація еритроцитів є значущою для визначення реологічних властивостей крові як у нормальних, так і в патологічних умовах. Автори праць [4, 5] довели, що підвищена агрегація еритроцитів, зокрема через збільшення білків плазми, як-от фібриноген або макромолекули на зразок декстрану, підвищує в'язкість крові за низьких і помірних швидкостей зсуву [6, 7]. У разі патологічних станів високий рівень білка в плазмі сприяє агрегації еритроцитів і, відповідно, підвищенню в'язкості крові [8].

Нещодавні досягнення в обчислювальному моделюванні дають змогу детальніше дослідити реологічні властивості крові за різних умов як у здорових осіб, так і у хворих [9–11]. Водночас деякі показники крові, такі як гематокрит і рівень фібриногену, а також властивості клітин, зокрема здатність еритроцитів до деформації та агрегації, можуть у кожного пацієнта бути різними, а експериментальні вимірювання *in vitro* не завжди здатні точно відокремити ці змінні для дослідження. Проте комп'ютерне моделювання дає змогу модифікувати різні фактори окремо, що сприяє точному визначенню, як кожен з них впливає на реологічну поведінку крові за умов здоров'я та хвороби. Для підвищення точності прогнозів і реалізму досліджень необхідно брати до уваги клінічні показники кожного конкретного пацієнта, створюючи індивідуальні прогностичні моделі. У таких моделях варто кількісно проаналізувати зв'язки між ключовими параметрами, як-от жорсткість клітинних мембран і ступінь агрегації, спираючись на лабораторні показники, зокрема індекси жорсткості еритроцитів та їх агрегація [12].

1 Опис дослідження

На рис. 1 подано поетапну схему проведення експерименту. Перший етап передбачає збір зразків крові та подальше вимірювання реологічних властивостей за допомогою віскозиметра.

Після цього розраховуються ключові реологічні властивості еритроцитів, зокрема індекс жорсткості (R_i) та індекс агрегації (A_i). Ці параметри встановлюються на основі значень в'язкості крові, отриманих для різних швидкостей зсуву, і слугують важливими показниками здатності еритроцитів до деформації та агрегації.

На наступному етапі обчислюють два основні параметри для математичної моделі: модуль зсуву еритроцитів (μ) і силу їх агрегації (D_0). Зазначені показники оцінюються на основі жорсткості та агрегації еритроцитів (R_i і A_i), що залежать від індивідуальних властивостей крові пацієнта.

Після отримання всіх необхідних параметрів проводиться обчислювальне моделювання для кожного конкретного пацієнта, що дає змогу кількісно визначити вплив деформації та агрегації еритроцитів на реологічну поведінку крові.

Результати моделювання відтворюють, як ці процеси впливають на суспензію еритроцитів у широкому діапазоні швидкостей зсуву, зважаючи як на окремий, так і комбінований вплив кожного з параметрів.

Отже, експеримент спрямований на створення персоналізованої моделі, що допоможе краще зрозуміти, як властивості еритроцитів здатні змінювати реологічні властивості крові під різними умовами швидкості зсуву.

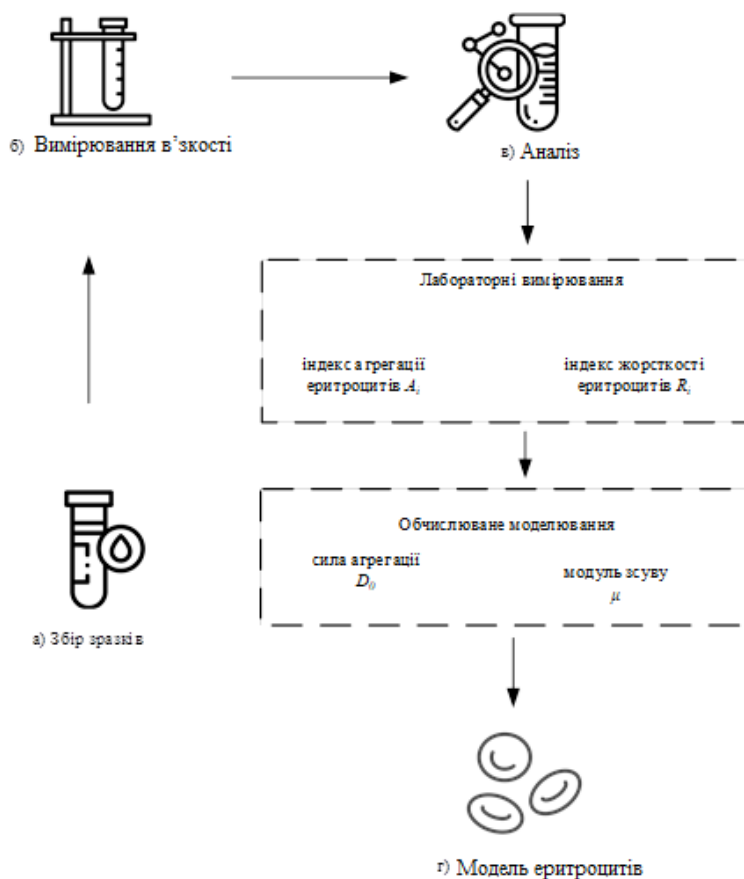


Рис. 1. Процеси вимірювання гемореологічних показників зразків крові в клінічних лабораторіях:

- а) забір зразків крові;
- б) вимірювання в'язкості крові за допомогою віскозиметра;
- в) гемореологічний та гемодинамічний аналіз (індекс жорсткості еритроцитів (R_i) та індекс їх агрегації (A_i) визначаються за допомогою автоматичного реометра крові);
- г) математична модель еритроцитів на основі частинок, яка використовує ключові параметри: модуль зсуву еритроцитів (μ) і сила агрегації (D_0), отримані зі зразків крові [12]

Індекс жорсткості еритроцитів (R_i) та індекс їх агрегації (A_i) визначаються за допомогою автоматичного реометра, що вимірює реологічні властивості крові, зокрема в'язкість у різних умовах течії. R_i відтворює деформованість еритроцитів під дією зсувних напружень. Високий показник R_i вказує на знижену здатність еритроцитів до деформації, що може свідчити про підвищену жорсткість їх мембрани.

Під час визначення R_i зразки крові досліджуються через капілярну систему реометра

або обертовим віскозиметром, що створює умови різної швидкості зсуву.

Індекс жорсткості еритроцитів розраховується на основі отриманих показників за формулою (1), зважаючи на співвідношення зміни в'язкості крові внаслідок зсуву до базового стану в'язкості:

$$R_i = \frac{\eta_{\gamma \geq 1}}{\eta_{\gamma \leq 200}}, \quad (1)$$

де $\eta_{\gamma \geq 1}$ – в'язкість крові за низької швидкості зсуву;

$\eta_{\gamma \leq 200}$ – в'язкість крові за умови високої зсувної швидкості.

Індекс агрегації еритроцитів (A) визначає здатність еритроцитів до агрегації, тобто утворення агрегатів (конгломератів клітин) у спокійному стані або в разі низького зсуву, а також швидкість і рівень агрегації еритроцитів (час і кількість злиплих еритроцитів).

1.1 Метод моделювання дисипативної динаміки частинок

Dissipative Particle Dynamics – це метод моделювання, що впроваджується для симуляцій рідин, полімерів і біологічних мембран на мезоскопічному рівні (проміжному між мікро- і макроскопічним). Цей метод був розроблений для подолання обмежень класичної молекулярної динаміки в процесі моделювання великих систем і складних флуїдних структур, де потрібно зважати на ефекти, що виникають на масштабах, значно більших, ніж міжатомні. Тож метод DPD уможливорює моделювання частинок, які описують положення та імпульс частинок, оновлених у безперервному фазовому просторі з дискретними кроками в часі [13]. Рівняння руху для частинок DPD задані формулами:

$$r_i = p_i / m_i, \quad (2)$$

$$p_i = F_i = \sum_{j \neq i} (F_{ij}^C + F_{ij}^D + F_{ij}^R), \quad (3)$$

де m_i , r_i , p_i та f_i – маса, положення, імпульс і сила частинки DPD і відповідно.

Зокрема, сила F_i , що діє на кожну частинку DPD, містить три попарно адитивні компоненти, а саме консервативну силу F_{ij}^C , дисипативну силу F_{ij}^D і випадкову силу F_{ij}^R .

Консервативна сила – це відштовхувальна сила між частинками, що запобігає їх надто близькому наближенню. Вона задається потенціальною функцією, що обмежує щільність частинок:

$$F_{ij}^C = a_{ij} \omega_C(r_{ij}) e_{ij}, \quad (4)$$

де a_{ij} – значення окремих сил; $\omega_C(r_{ij})$ – вагова функція консервативної сили; r_{ij} – відстань між частинками i та j ; e_{ij} – одиничний вектор, що об'єднує частинки i та j .

Дисипативна сила – це сила тертя, яка поглинає кінетичну енергію, щоб моделювати в'язкі властивості рідини. Вона залежить від відносної швидкості

частинок і має за мету відтворити ефект опору середовища.

$$F_{ij}^D = -\gamma_{ij} \omega_D(r_{ij}) (e_{ij} \cdot v_{ij}) e_{ij}, \quad (5)$$

де γ_{ij} – дисипативний коефіцієнт DPD; $\omega_D(r_{ij})$ – вагова функція дисипативної сили; v_{ij} – відносна швидкість.

Випадковою є сила, що вводить теплові флуктуації в систему, зберігаючи загальну енергію. Вона додає випадкові компоненти до руху частинок, що дає змогу зважати на тепловий рух.

$$F_{ij}^R = \sigma_{ij} \omega_R(r_{ij}) \varepsilon_{ij} \Delta t^{-1/2} e_{ij}, \quad (6)$$

де ε_{ij} – випадкове число Гаусса з нульовим середнім і одиничною дисперсією; Δt – розмір кроку в часі; $\omega_R(r_{ij})$ – вагова функція випадкової сили.

Параметри γ_{ij} та σ_{ij} пов'язані один з одним як

$$\sigma_{ij} = \sqrt{2\gamma_{ij} k_B T}, \quad (7)$$

де k_B – стала Больцмана; T – температура.

Вагові функції $\omega_D(r_{ij})$ та $\omega_R(r_{ij})$ залежать від відносної відстані r_{ij} :

$$\omega_D(r_{ij}) = [\omega_R(r_{ij})]^2 = \begin{cases} (1 - r_{ij}/r_c)^8, & r_{ij} \leq r_c \\ 0, & r_{ij} > r_c \end{cases} \quad (8)$$

де r_c – радіус відрізу; s – показник степеня вагової функції. Як наслідок, DPD є простим, але за своєю суттю перспективним методом для моделювання динамічної та реологічної поведінки простих і складних рідин на мезомасштабі, таких як крапельні та колоїдні суспензії [14–16].

1.2 Мультимасштабна модель еритроцитів (MS-RBC)

У дослідженні використано модель MS-RBC для симуляції динаміки еритроцитів з огляду на їх механічні властивості та взаємодій з довкіллям, такими як плазма та інші клітини крові. Ця модель була розроблена для того, щоб зважати на складну поведінку еритроцитів на різних масштабах, починаючи від молекулярного рівня й до масштабів, на яких можна вивчати потік крові та її реологічні властивості.

Модель MS-RBC визначає структуру мембрани RBC як двовимірну трикутну сітку на поверхні мембрани, що має N_v вершини, з'єднані N_s пружинами, які утворюють N_t трикутники. Модель RBC зважає на пружну енергію, енергію згину та обмеження

фіксованої площі поверхні та замкнутого об'єму [17].
Енергія модельної системи задається формулою

$$V_{RBC} = V_{in-place} + V_{bending} + V_{area} + V_{volume}, \quad (9)$$

де $V_{in-place}$ – пружна частина площинної енергії, що обчислюється як

$$V_{in-place} = \sum_{i \in 1 \dots N_s} \left[\frac{k_B T l_m (3x_i^2 - 2x_i^3)}{4p(1-x_i)} + \frac{k_p}{(n-1)l_i^{n-1}} \right], \quad (10)$$

де l_0 – рівноважна довжина пружини; $x_0 = l_0/l_m$.

Опір вигину мембрани еритроцита моделюється за допомогою

$$V_{bending} = \sum_{i \in 1 \dots N_s} K_b [1 - \cos(\theta_i - \theta_0)], \quad (12)$$

де k_b – константа згинання; θ_i – миттєвий кут між двома сусідніми трикутниками, що мають спільне ребро i ; θ_0 – спонтанний кут. Відповідна енергія площі поверхні та об'єму визначається як

$$V_{area} = \frac{k_a (A - A_0)^2}{2A_0} + \sum_{j \in 1 \dots N_t} \frac{k_d (A_j - A_{j,0})}{2A_{j,0}}, \quad (13)$$

$$V_{area} = \frac{k_v (V - V_0)^2}{2V_0}, \quad (14)$$

де k_d , k_a і k_v – локальна площа, глобальна площа та коефіцієнти обмеження об'єму відповідно. Значення A_0 і є загальною площею та об'ємом змодельованих еритроцитів у рівновазі.

Таблиця 1. Основні параметри, що використовуються в моделі MS-RBC [12]

Позначка	Параметр		Значення
d_0^P	радіус еритроцита	фізична	8,06 μm
d_0^M		модель	8,0
μ_0^P	модуль зсуву	фізична	5,5 $\mu\text{N/m}$
μ_0^M		модель	100
η_0^P	в'язкість	фізична	$1,3 \cdot 10^{-3}$ Па·с
η_0^M		модель	8,5/26,5/61,5
A_0	площа еритроцита		134 μm^2
V_0	об'єм еритроцита		94,0 μm^3
k_c	жорсткість згинання мембрани		2,4·10–19 Дж
L_{scale}	масштаб довжини		1,0 μm
E_{scale}	масштаб енергії		5,5·10–20 Дж
τ_{scale}	масштаб часу		(0,487–3,527) ms

де x_i – відношення між довжиною пружини l_i та її максимальним подовженням l_m ; p – тривалість персистентності; n – показник степеня; k_p – коефіцієнт сили пружини.

Модуль зсуву μ мембрани еритроцитів визначається за формулою

$$\mu = \frac{\sqrt{3}k_B T}{4p l_m x_0} \left(\frac{x_0}{2(1-x_0)^3} - \frac{1}{4(1-x_0)^2} + \frac{1}{4} \right) + \frac{\sqrt{3}k_p (n+1)}{4l_0^{n+1}}, \quad (11)$$

Еритроцити агрегують у складені структури руло, що часто спостерігається в пацієнтів із підвищеним рівнем білків плазми, наприклад фібриногену. Це поширений фактор у реологічних властивостях крові за низьких швидкостей зсуву.

1.3 Налаштування симуляції

У підході DPD зручно використовувати безрозмірні приведені одиниці для опису параметрів моделювання. Відповідно до стратегії відтворення масштаби довжини DPD, масштаби енергії та масштаби часу обчислюють таким чином:

$$[L_{scale}] = \frac{d_0^P}{d_0^M} m, \quad (15)$$

$$[E_{scale}] = \frac{\mu_0^P}{\mu_0^M} \left(\frac{d_0^P}{d_0^M} \right)^2 J, \quad (16)$$

$$[\tau_{scale}] = \frac{d_0^P}{d_0^M} \cdot \frac{\eta_0^P}{\eta_0^M} \cdot \frac{\mu_0^P}{\mu_0^M} s, \quad (17)$$

де верхній індекс P позначає фізичні одиниці (система СІ), а M – модельовані одиниці; d_0 і μ_0 – діаметр і модуль зсуву здорових еритроцитів; η_0 – в'язкість рідини. Щодо часових меж, як запропонували Д. Федосов та інші, задаються три різні η^M для підтримки кровотоку за низьких чисел Рейнольдса [18]. Відповідні параметри, що використовуються в різних наборах моделювання DPD, перелічені в табл. 2, де F і R – частки рідини та частки на мембрані еритроцитів відповідно; a_{ij} та γ_{ij} – консервативний та дисипативний коефіцієнти DPD; r_c – радіус відрізу; s – показник ступеня вагової функції; γ – швидкість зсуву.

Модуль зсуву еритроцитів μ становлює регулювання їх деформованості. Тим часом глибина

потенціалу Морзе D_0 регулюється в межах певного діапазону, щоб відтворити силу агрегації еритроцитів. З огляду на обчислювальні дослідження [10]

модуль зсуву здорових еритроцитів встановлено на $\mu_0^P = 5,5$ мкН/м.

Таблиця 2. Параметри моделі MS-RBC у DPD

η_0^M	Взаємодія	q_{ij}	γ_{ij}	r_c	s	γ Моделювання DPD	γ Фізичні одиниці
8.5	$F-F$	6.0	20.0	1.0	0.15	$2 \cdot 10^{-4} - 0.0166$	$0.058 - 4.8 \text{ c}^{-1}$
	$F-R$	0.0	15.6	1.0	0.20		
	$R-R$	6.0	20.0	1.0	0.15		
26.5	$F-F$	4.0	8.0	1.5	0.15	0.0054 – 0.0614	$4.8 - 55.7 \text{ c}^{-1}$
	$F-R$	0.0	7.0	1.4	0.20		
	$R-R$	6.0	8.0	1.5	0.15		
61.5	$F-F$	4.0	40.0	1.3	0.15	0.0267 – 0.1655	$54.8 - 340 \text{ c}^{-1}$
	$F-R$	0.0	47.9	1.3	0.25		
	$R-R$	4.0	40.0	1.3	0.15		

У пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу еритроцити менше деформуються та є більш крихкими [1]. Зважаючи на цей факт, модуль зсуву еритроцитів μ регулюється в діапазоні 3,7–16,5 мкН/м. Відомо, що в'язкість крові затверділих еритроцитів демонструє фактично незалежну від швидкості зсуву поведінку, подібну до поведінки ньютонівської рідини [3]. Деякі обчислювальні дослідження [19] продемонстрували, що зсувна в'язкість суспензій еритроцитів має слабку залежність від швидкості зсуву, поки модуль зсуву не збільшиться на два-три порядки порівняно з модулем зсуву здорових еритроцитів.

Більшість симуляцій DPD виконується для суспензій еритроцитів із значеннями модуля зсуву, що змінюються в діапазоні 3,7–16,5 мкН/м, за винятком моделювання затверділої суспензії еритроцитів.

2 Математичне моделювання

Для аналізу математичного моделювання DPD використовувалися значення клінічних лабораторних вимірювань [12], зокрема що визначають склад і властивості крові, як-от рівень різних елементів крові, фізико-хімічні та інші важливі біохімічні параметри. Це зумовлено тим, що зазначені показники є критично важливими для точного відтворення фізико-хімічних властивостей крові, які є основою для правильного моделювання її поведінки в різних умовах.

2.1 Кількісна оцінка впливу деформації еритроцитів на реологію крові

У межах математичного моделювання реологічної поведінки крові була розглянута залежність в'язкості від модифікацій механічних властивостей еритроцитів. Для опису цих властивостей застосовувалася модель, у якій в'язкість крові (η) залежить від параметра моделі, що визначає модуль зсуву еритроцитів (μ).

Моделювання передбачає розрахування в'язкості за різних швидкостей зсуву. Наприклад, для фіксованої швидкості зсуву $\gamma = 200 \text{ c}^{-1}$ залежність в'язкості від модуля зсуву описується лінійним рівнянням

$$\eta_{\gamma \leq 200} = 0.046\mu + 2.69. \quad (18)$$

Ця залежність демонструє, що в'язкість суспензії еритроцитів зростає внаслідок збільшення модуля зсуву, що можна спостерігати на графіках рис. 2, який відтворює результати моделювання, щоб дослідити зміну η значення в'язкості щодо зміни параметра моделі D_0 . Результати загалом демонструють, що значення η зростає зі збільшенням D_0 за відносно низьких швидкостей зсуву; однак різниця в η за різних D_0 значення стає меншим, оскільки γ збільшується. Наприклад, різниця між $D_0 = 0,7$ і $D_0 = 0,1$ приблизно дорівнює 18,3, якщо $\gamma = 1 \text{ c}^{-1}$, а за умови зменшення до 2,68 γ зростає на 9 c^{-1} і зменшується до 0,37, коли γ далі збільшується до 18 c^{-1} . Ледь помітна різниця, коли γ перевищує 24 c^{-1} .

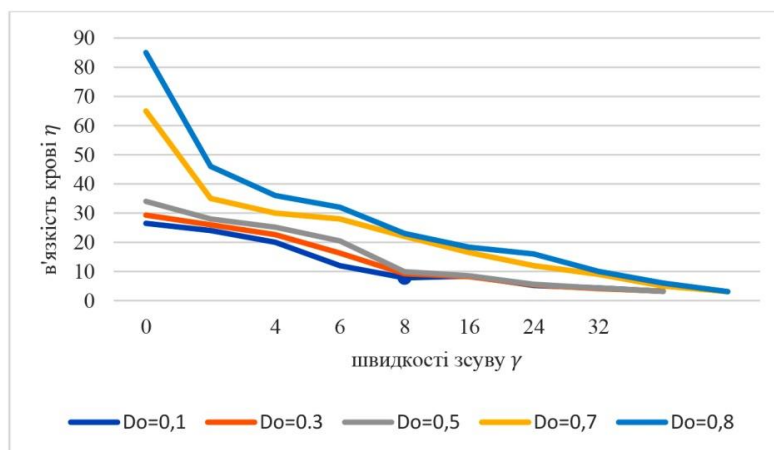


Рис. 2. Кількісна оцінка впливу агрегації еритроцитів на в'язкість крові. Залежність η від заданої швидкості зсуву γ за різної сили агрегації D_0

Крім того, розглянуто зв'язок між параметром моделі μ і клінічним лабораторним показником R_i , що описує властивості мембрани еритроцитів. Результати моделювання, що демонструють залежність в'язкості $\eta_{\gamma \leq 200}$ від R_i , підтверджують, що більш жорстка мембрана еритроцитів (вищі значення R_i) призводить до підвищення в'язкості крові за високих швидкостей зсуву.

Розраховані значення параметра R_i з обчислювального моделювання вказують на узгодженість із результатами клінічних лабораторних вимірювань, що підтверджує коректність моделі. Для точного регулювання параметра моделі μ на основі клінічних результатів використовується лінійна залежність

$$\mu = 9,78 \cdot R_i - 36,74. \quad (19)$$

Це рівняння дає змогу обчислити значення μ , що відповідає реологічним властивостям крові,

зібраним у клінічних умовах, і використовується для адаптації моделі для розрахунку залежності індексу агрегації еритроцитів A_i . Спершу встановлюється зв'язок між параметром агрегованості еритроцитів A_i , що вимірюється в клінічних умовах, і параметром моделі D_0 , який застосовується для моделювання. Для цього коригують клінічно виміряну в'язкість крові, привівши її до стандартного рівня гематокриту (концентрації еритроцитів у крові) 45%. Потім на основі цих скоригованих показників отримують відповідні значення параметра агрегації еритроцитів A_i . На рис. 3 продемонстровано, що між в'язкістю крові та параметром A_i існує лінійна залежність. Такий підхід дає змогу налаштувати параметр моделі D_0 відповідно до клінічно виміряного параметра та відтворити індивідуальні властивості крові.

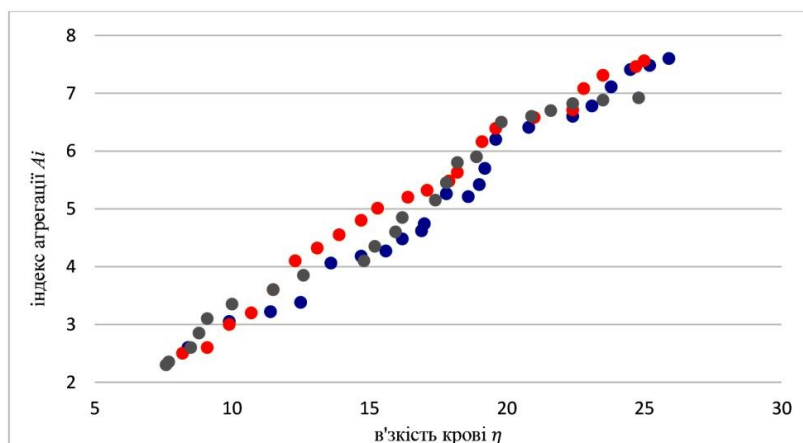


Рис. 3. Залежність індексу агрегації еритроцитів A_i від в'язкості крові

2.2 Кількісна оцінка впливу рівнів агрегації еритроцитів на реологію крові

У межах математичного моделювання агрегації еритроцитів, індукованої фібриногеном плазми, важливу роль відіграє параметр D_0 , який коригується для відтворення сили агрегації за різних концентрацій фібриногену. Це значення є ключовим для моделювання неньютонівської поведінки крові як за фізіологічних, так і патологічних умов. Для стандартного моделювання агрегації еритроцитів зазвичай використовують значення $D_0 = 0,3$, що є основним для моделювання взаємодії міжклітинної агрегації здорових еритроцитів.

Математичне моделювання демонструє, що зміна параметра D_0 впливає на реологічні властивості крові, зокрема на значення відносно в'язкості еритроцитарної суспензії η_{RBV} , що змінюється за різних значень D_0 . Наприклад, зі збільшенням D_0 спостерігається зростання η у разі низьких швидкостей зсуву, однак різниця між значеннями η_{RBV} за умови різних D_0 зменшується, якщо швидкість зсуву γ збільшується.

Кількісна оцінка параметра D_0 пов'язана з лабораторним параметром A_i , що визначає агрегацію еритроцитів. Це досягається внаслідок експоненціального зв'язку між значеннями D_0 і A_i , що можна виразити експоненціальною формулою:

$$A_i = 0.786 \cdot e^{\left(\frac{D_0}{0.348}\right)} + 2,344. \quad (20)$$

Сказане уможливорює коригування параметра D_0 відповідно до результатів лабораторних вимірювань і отримання більш точної властивості агрегації еритроцитів.

Крім того, модель дає змогу аналізувати зміну розміру й мікроструктури агрегатів еритроцитів за різних значень D_0 і швидкостей зсуву. Зокрема, у разі низьких швидкостей зсуву агрегати еритроцитів утворюють структури руло, що змінюються залежно від сили агрегації D_0 . Це виявляється за допомогою обчислення функції парного розподілу еритроцитів, що дає змогу детально описати відстані між центрами мас еритроцитів у агрегатах.

Отже, моделювання агрегації еритроцитів допомагає точно описати реологічну поведінку крові залежно від параметра D_0 , який можна коригувати на

основі клінічних результатів, а також дає змогу аналізувати зміни в мікроструктурі агрегатів еритроцитів, що важливо для розуміння патологічних процесів, зокрема порушень в агрегаційних властивостях за умови різних захворювань.

Висновок

Математичне моделювання реологічної поведінки крові проводиться з огляду на її неньютонівські властивості, що зумовлені агрегацією еритроцитів за низьких швидкостей зсуву та деформацією еритроцитів у разі високих швидкостей зсуву. Для моделювання використовується математична модель MS-RBC, що описує залежність в'язкості від швидкості зсуву, де в'язкість цільної крові визначається відношенням до в'язкості плазми.

Метою було оцінити вплив змін параметрів, таких як гематокрит (Hct), сила агрегації еритроцитів (D_0), модуль зсуву (μ) і жорсткість на вигин, мають значний вплив на реологічні властивості крові. Для аналізу чутливості моделі змінено кожен із зазначених параметрів окремо, водночас значення інших показників залишалися постійними.

Моделювання продемонструвало, що внаслідок збільшення швидкості зсуву в'язкість крові зменшується, що є типовою поведінкою для неньютонівських рідин. За умови низької швидкості зсуву ($\gamma = 1 \text{ c}^{-1}$) виявлено, що в'язкість крові дуже чутлива до змін гематокриту (Hct) та сили агрегації еритроцитів (D_0). Збільшення цих параметрів призводить до значного зростання в'язкості. Водночас зміни модуля зсуву (μ) та жорсткості на вигин мають менший вплив на в'язкість за незначних швидкостей зсуву. Якщо швидкість зсуву висока ($\gamma = 200 \text{ c}^{-1}$), на відміну від низьких швидкостей, в'язкість крові на високих швидкостях зсуву демонструє більшу чутливість до гематокриту (Hct) та модуля зсуву (μ). Зміни цих параметрів значно впливають на розраховану в'язкість. Вплив сили агрегації еритроцитів і жорсткості на вигин у разі високих швидкостей зсуву є менш вираженим.

Визначені залежності в'язкості крові узгоджуються з клінічними лабораторними результатами й попередніми теоретичними дослідженнями про поведінку еритроцитів залежно від швидкості зсуву, де наголошується на

важливості цих параметрів для точного прогнозування реологічних властивостей крові в різних умовах.

Порівняння результатів моделювання і клінічних лабораторних досліджень підтверджують, що деформація еритроцитів є ключовим фактором, що визначає в'язкість крові за високої швидкості зсуву, тоді як агрегація еритроцитів має більший вплив на в'язкість у разі низьких швидкостей зсуву.

Подальшими перспективними дослідженнями є розширення математичних моделей для більш ґлибокого вивчення взаємодії еритроцитів із плазмою, лейкоцитами та тромбоцитами. Необхідно проаналізувати вплив патологій, зокрема анемії та діабету, на механічні властивості еритроцитів і в'язкість крові.

Список літератури

1. Cho Y. I., Mooney M. P., Cho D. J. Hemorheological disorders in diabetes mellitus. *J Diabetes Sci Technol*. 2008. №2(6). C. 1130–1138. DOI: 10.1177/193229680800200622
2. Maier C. L. COVID-19-associated hyperviscosity: a link between inflammation and thrombophilia? / Maier C. L. та ін. *Lancet*. 2020. №395(10239). C. 1758–1759. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)31209-5
3. Chien S. Effects of hematocrit and plasma proteins on human blood rheology at low shear rates. / Chien S., та ін. *J Appl Physiol*. 1966. №21(1). C. 81–87. DOI: 10.1152/jappl.1966.21.1.81
4. Chien S. Red cell deformability and its relevance to blood flow. *Annu Rev Physiol*. 1987. №49. C. 177–192. DOI: 10.1146/annurev.ph.49.030187.001141
5. Suresh S. Connections between single-cell biomechanics and human disease states: gastrointestinal cancer and malaria. / Suresh S. та ін. *Acta Biomater*. 2005. №1(1). C. 15–30. DOI: 10.1016/j.actbio.2004.09.001
6. Shelby J. P. A microfluidic model for single-cell capillary obstruction by *Plasmodium falciparum*-infected erythrocytes. / Shelby J. P. та ін. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2003. №100(25). C. 14618–14622. DOI: 10.1073/pnas.2433968100
7. Flormann D. On the rheology of red blood cell suspensions with different amounts of dextran: separating the effect of aggregation and increase in viscosity of the suspending phase. / Flormann D. та ін. *Rheologica Acta*. 2016. №55. C. 477–483.
8. Baskurt O. K., Meiselman H. J., Cellular determinants of low-shear blood viscosity. *Biorheology*. 1997. №34(3). C. 235–247. DOI: 10.1016/S0006-355X(97)00027-9
9. Fedosov D. A. Computational biorheology of human blood flow in health and disease. / Fedosov D. A. та ін. *Ann Biomed Eng*. 2014. №42(2). C. 368–387. DOI: 10.1007/s10439-013-0922-3
10. Li X., Vlahovska P. M., Karniadakis G. E. Continuum- and particle-based modeling of shapes and dynamics of red blood cells in health and disease. *Soft Matter*. 2013. №9(1). C. 28–37. DOI: 10.1039/C2SM26891D
11. Ye T., Phan-Thien N., Lim C. T. Particle-based simulations of red blood cells – A review. *J Biomech*. 2016. №49 (11). C. 2255–2266. DOI: 10.1016/j.jbiomech.2015.11.050
12. Han K. In silico modeling of patient-specific blood rheology in type 2 diabetes mellitus. / Han K. та ін. *Biophys J*. 2023. №122(8). C. 1445–1458. DOI: 10.1016/j.bpj.2023.03.010
13. Hoogerbrugge P. J., J. M. V. A Koelman., Simulating microscopic hydrodynamic phenomena with dissipative particle dynamics. *Europhysics Letters*. 1992. №19(3). C. 155.
14. Pan W., Caswell B., Karniadakis G. E., Rheology, microstructure and migration in Brownian colloidal suspensions. *Langmuir*. 2010. №26(1). C. 133–142. DOI: 10.1021/la902205x
15. Mai-Duy N. Coarse-graining, compressibility, and thermal fluctuation scaling in dissipative particle dynamics employed with pre-determined input parameters. / Mai-Duy N. та ін. *Physics of Fluids*. 2020. №32(5).
16. Fedosov D. A. Quantifying the biophysical characteristics of *Plasmodium-falciparum*-parasitized red blood cells in microcirculation. / Fedosov D. A. та ін. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2011. №108(1). C. 35–39. DOI: 10.1073/pnas.1009492108
17. Fedosov D. A. A multiscale red blood cell model with accurate mechanics, rheology, and dynamics. / Fedosov D. A. та ін. *Biophys J*. 2010. №98(10). C. 2215–2225. DOI: 10.1016/j.bpj.2010.02.002.
18. Fedosov D. A. Predicting human blood viscosity in silico. / Fedosov D. A. та ін. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2011. №108(29). C. 11772–11777. DOI: 10.1073/pnas.1101210108
19. Lei H., Karniadakis G. E. Quantifying the rheological and hemodynamic characteristics of sickle cell anemia. *Biophys J*. 2012. №102(2). C. 185–194. DOI: 10.1016/j.bpj.2011.12.006

References

1. Cho, Y. I., Mooney, M. P., Cho, D. J. (2008), "Hemorheological disorders in diabetes mellitus," *J Diabetes Sci Technol*, 2(6), P. 1130–1138. DOI: 10.1177/193229680800200622
2. Maier, C. L., Truong, A. D., Auld, S. C., Polly, D. M., Tanksley, C. L., Duncan, A. (2020), "COVID-19-associated hyperviscosity: a link between inflammation and thrombophilia?", *Lancet*, 395(10239), P. 1758–1759. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)31209-5
3. Chien, S., Usami, S., Taylor, H. M., Lundberg, J. L., Gregersen, M. I. (1966), "Effects of hematocrit and plasma proteins on human blood rheology at low shear rates," *J Appl Physiol*, 21(1), P. 81–87. DOI: 10.1152/jappl.1966.21.1.81
4. Chien, S. (1987), "Red cell deformability and its relevance to blood flow," *Annu Rev Physiol*, 49, P. 177–192. DOI: 10.1146/annurev.ph.49.030187.001141
5. Suresh, S., Spatz, J., Mills, J. P., Micoulet, A., Dao, M., Lim, C. T., Beil, M., Seufferlein, T. (2005), "Connections between single-cell biomechanics and human disease states: gastrointestinal cancer and malaria," *Acta Biomater*, 1(1), P. 15–30. DOI: 10.1016/j.actbio.2004.09.001
6. Shelby, J. P., White, J., Ganesan, K., Rathod, P. K., Chiu, D. T. (2003), "A microfluidic model for single-cell capillary obstruction by *Plasmodium falciparum*-infected erythrocytes," *Proc Natl Acad Sci USA*, 100(25), P. 14618–14622. DOI: 10.1073/pnas.2433968100
7. Flormann, D., et al. (2016), "On the rheology of red blood cell suspensions with different amounts of dextran: separating the effect of aggregation and increase in viscosity of the suspending phase," *Rheologica Acta*, 55, P. 477–483.
8. Baskurt, O. K., Meiselman, H. J. (1997), "Cellular determinants of low-shear blood viscosity," *Biorheology*, 34(3), P. 235–247. DOI: 10.1016/S0006-355X(97)00027-9
9. Fedosov, D. A., Dao, M., Karniadakis, G. E., Suresh, S. (2014), "Computational biorheology of human blood flow in health and disease," *Ann Biomed Eng*, 42(2), P. 368–387. DOI: 10.1007/s10439-013-0922-3
10. Li, X., Vlahovska, P. M., Karniadakis, G. E. (2013), "Continuum- and particle-based modeling of shapes and dynamics of red blood cells in health and disease," *Soft Matter*, 9(1), P. 28–37. DOI: 10.1039/C2SM26891D
11. Ye, T., Phan-Thien, N., Lim, C. T. (2016), "Particle-based simulations of red blood cells: A review," *J Biomech*, 49(11), P. 2255–2266. DOI: 10.1016/j.jbiomech.2015.11.050
12. Han, K., Ma, S., Sun, J., Xu, M., Qi, X., Wang, S., Li, L., Li, X. (2023), "In silico modeling of patient-specific blood rheology in type 2 diabetes mellitus," *Biophys J*, 122(8), P. 1445–1458. DOI: 10.1016/j.bpj.2023.03.010
13. Hoogerbrugge, P. J., Koelman, J. M. V. A. (1992), "Simulating microscopic hydrodynamic phenomena with dissipative particle dynamics," *Europhysics Letters*, 19(3), 155 p.
14. Pan, W., Caswell, B., Karniadakis, G. E. (2010), "Rheology, microstructure, and migration in Brownian colloidal suspensions," *Langmuir*, 26(1), P. 133–142. DOI: 10.1021/la902205x
15. Mai-Duy, N., et al. (2020), "Coarse-graining, compressibility, and thermal fluctuation scaling in dissipative particle dynamics employed with pre-determined input parameters," *Physics of Fluids*, 32(5).
16. Fedosov, D. A., Caswell, B., Suresh, S., Karniadakis, G. E. (2011), "Quantifying the biophysical characteristics of *Plasmodium falciparum*-parasitized red blood cells in microcirculation," *Proc Natl Acad Sci USA*, 108(1), P. 35–39. DOI: 10.1073/pnas.1009492108
17. Fedosov, D. A., Caswell, B., Karniadakis, G. E. (2010), "A multiscale red blood cell model with accurate mechanics, rheology, and dynamics," *Biophys J*, 98(10), P. 2215–2225. DOI: 10.1016/j.bpj.2010.02.002
18. Fedosov, D. A., Pan, W., Caswell, B., Gompper, G., Karniadakis, G. E. (2011), "Predicting human blood viscosity in silico," *Proc Natl Acad Sci USA*, 108(29), P. 11772–11777. DOI: 10.1073/pnas.1101210108
19. Lei, H., Karniadakis, G. E. (2012), "Quantifying the rheological and hemodynamic characteristics of sickle cell anemia," *Biophys J*, 102(2), P. 185–194. DOI: 10.1016/j.bpj.2011.12.006

Надійшла (Received) 11.11.2024

Відомості про авторів / About the Authors

Снядовський Владислав Юрійович – Вінницький національний технічний університет, аспірант кафедри біомедичної інженерії та оптико-електронних систем, Вінниця, Україна; e-mail: ra15b.sniadovskyi@gmail.com; ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0004-9091-2309>

Sniadovskyi Vladyslav – Vinnytsia National Technical University, PhD Student at the Department of Biomedical Engineering and Optical-Electronic Systems, Vinnytsia, Ukraine.

MATHEMATICAL MODELING OF THE IMPACT OF RBC AGGREGATION AND DEFORMATION PARAMETERS ON BLOOD RHEOLOGICAL PROPERTIES

The subject of the research is mathematical modeling of the rheological properties of blood, in particular the influence of basic parameters such as hematocrit, erythrocyte aggregation force, shear modulus and bending stiffness, on changes in blood viscosity. In particular, the relationship between the aggregation and deformation properties of erythrocytes and the rheological behavior of blood under shear flow conditions is analyzed. **The purpose** of the work is mathematical modeling of the influence of the main physical and biological parameters on the rheological properties of blood using the Dissipative Particle Dynamics (DPD) method and the MS-RBC model. Modeling makes it possible to investigate how changes in the characteristics of erythrocytes affect the viscosity of blood at different shear rates, as well as to develop predictive models for accurate determination of the rheological properties of blood, which is important for the diagnosis and treatment of vascular diseases. **Task:** description of a mathematical model for the rheological properties of blood, which takes into account changes in hematocrit, erythrocyte aggregation, erythrocyte deformation and shear modulus, use the Dissipative Particle Dynamics method to model the behavior of erythrocytes in blood flow and to study the effect of parameters on blood viscosity at different shear rates. Conduct a sensitivity analysis of key model parameters, such as hematocrit and erythrocyte aggregation force, and determine how changes in these parameters affect the rheological behavior of blood. **Methods:** Dissipative Particle Dynamics (DPD): Used to model the movement of particles (erythrocytes) in shear flow conditions and to take into account the non-Newtonian behavior of blood. This method allows for a detailed description of the interaction between individual blood components, taking into account their physical and biological characteristics. MS-RBC (Multi-Scale Red Blood Cell) Model is a multi-scale model for describing the mechanical and rheological properties of erythrocytes in the blood flow, which enables the calculation of blood viscosity depending on the shear rate, aggregation of erythrocytes and their deformation. The main **results** reflect that mathematical modeling of the rheological behavior of blood, which demonstrated that the viscosity of blood largely depends on the mechanical properties of erythrocytes, in particular on the shear modulus and the force of erythrocyte aggregation. The dependence of viscosity on the shear modulus was expressed by a linear equation, which showed an increase in viscosity with an increase in the shear modulus. In addition, the simulation results confirmed that at low shear rates, blood viscosity significantly depends on erythrocyte aggregation, while at high shear rates, the deformation characteristics of erythrocytes are more important. Additionally, the relationship between the model parameter μ and the clinical parameter describing the properties of the erythrocyte membrane was considered. The results showed that stiffer erythrocyte membranes lead to increased blood viscosity at high shear rates. **Conclusion:** Modeling of erythrocyte aggregation and blood viscosity makes it possible to more accurately predict the rheological properties of blood, taking into account the mechanical characteristics of erythrocytes. Developed linear relationships between model parameters and clinical outcomes allow models to be adapted. This makes it possible to more accurately assess the rheological properties of blood, which is important for the diagnosis and treatment of various vascular diseases associated with erythrocyte aggregation disorders.

Keywords: blood viscosity; deformation of erythrocytes; shear modulus; rheological properties of blood.

Бібліографічні описи / Bibliographic descriptions

Снядовський В. Ю. Математичне моделювання впливу параметрів агрегації та деформації еритроцитів на реологічні властивості крові. *Сучасний стан наукових досліджень та технологій в промисловості*. 2024. № 4 (30). С. 142–152. DOI: <https://doi.org/10.30837/2522-9818.2024.4.142>

Sniadovskyi, V. (2024), "Mathematical modeling of the impact of RBC aggregation and deformation parameters on blood rheological properties", *Innovative Technologies and Scientific Solutions for Industries*, No. 4 (30), P. 142–152. DOI: <https://doi.org/10.30837/2522-9818.2024.4.142>
