

## Моделирование электрических свойств дисморфных эритроцитов в патологии

© С.Н. Мамаева<sup>1</sup>, А.Н. Павлов<sup>1</sup>, Г.В. Максимов<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Северо-Восточный федеральный университет им. М.К. Аммосова, Якутск, Россия

<sup>2</sup> Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, Москва, Россия

E-mail: sargylana\_mamaeva@mail.ru

Поступило в Редакцию 2 мая 2024 г.

В окончательной редакции 27 мая 2024 г.

Принято к публикации 30 октября 2024 г.

Представлена математическая модель электрических свойств эритроцитов в норме и при патологии. С помощью предложенной модели исследована роль поверхностного заряда эритроцитов в изменении скорости движения клеток в условиях приложения внешнего электрического поля. Предполагается, что представленная модель позволит описать движение эритроцитов с адсорбированными вирусными частицами как механизм метастазирования и рецидивов в развитии онкологических заболеваний.

**Ключевые слова:** эритроциты, вирусные частицы, поверхностный заряд, математическое моделирование, динамика движения эритроцитов, сканирующая электронная микроскопия.

DOI: 10.61011/PJTF.2024.23.59402.6494k

Рост числа онкологических заболеваний, их рецидивов и метастазирования ставит перед исследователями задачи выявления механизмов возникновения и развития болезни на молекулярном и клеточном уровнях.

Известно, что функциональное состояние эритроцитов ( $\mathcal{E}r$ ) зависит от значения поверхностного заряда их мембраны [1]. В норме при физиологическом значении рН эритроциты на своей поверхности несут избыточный отрицательный заряд, обуславливающий электростатическое отталкивание клеток. Снижение поверхностного заряда  $\mathcal{E}r$  может произойти при изменении его мембранных свойств (при отщеплении сиаловых кислот) [2] под влиянием факторов внутрисосудистой микроциркуляции (рН крови и ее вязкости), а также при адсорбции на мембране некоторых плазменных факторов и т.д. Были выявлены определенные корреляции изменений электрических характеристик  $\mathcal{E}r$  с клиническими проявлениями при различных заболеваниях: артериальной гипертензии, сахарном диабете второго типа, неалкогольном стеатогепатите [3]. В этих случаях наблюдается повышение содержания обратимо и необратимо измененных форм  $\mathcal{E}r$ , обусловленных изменениями их электрических потенциалов [4]. Есть основания полагать, что на поверхности  $\mathcal{E}r$  происходит снижение количества отрицательных зарядов, ответственных за нахождение клеток в дезагрегированном состоянии, что напрямую влияет на реологические параметры крови.

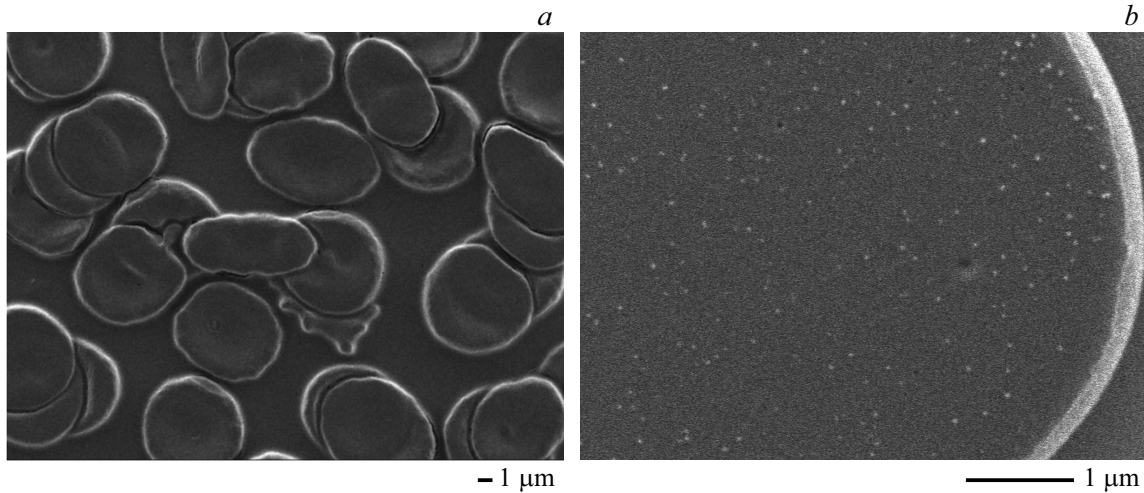
При исследовании  $\mathcal{E}r$  пациенток с диагнозом рак шейки матки (РШМ) с помощью метода сканирующей электронной микроскопии (СЭМ) нами были обнаружены дисморфные  $\mathcal{E}r$ , на поверхности которых локализованы наноразмерные частицы. Установлено, что размеры наночастиц соответствуют размерам вирусов папилломы человека (ВПЧ) (вирусных частиц, ВЧ) [5]. На основе работы [5] с учетом того, что причиной возникновения

РШМ являются ВПЧ типа 16, 18, предполагается, что ВЧ могут прикрепляться к мембране  $\mathcal{E}r$ , меняя их электрические свойства.

Очевидно, что для понимания физических свойств эритроцитов и ВЧ при патологии необходимо сформулировать и реализовать физико-математическую модель. Такие модели могут быть включены в комплексный метод исследования особенностей заболеваний на клеточном уровне, имеющий экспериментальный и теоретический подходы к решению проблемы, результаты которого могут быть применены для формирования системного дифференциального метода диагностики заболеваний.

Итак, на данный момент задача определения поверхностного заряда  $\mathcal{E}r$  крови человека является значимой с учетом того, что  $\mathcal{E}r$  имеют свойство менять свои параметры в зависимости от заболевания. Таким образом, цель настоящей работы заключается в построении математической модели (ММ) контроля за изменениями поверхностного заряда  $\mathcal{E}r$  с учетом изменений формы и связывания ВЧ, а также влияния изменения электрического заряда  $\mathcal{E}r$  на их электрофоретическую подвижность.

В представленной модели рассматривается задача определения поверхностного заряда дисморфных  $\mathcal{E}r$  при прикреплении к ним ВЧ в патологии.  $\mathcal{E}r$  в норме аппроксимируются эллипсоидом вращения. Для построения модели было выдвинуто предположение, что изменения формы и размеров  $\mathcal{E}r$  при связывании ВЧ необходимы для стабилизации исходной величины напряженности электрического поля, которое препятствует образованию конгломератов  $\mathcal{E}r$ . Так, в настоящей работе предлагается рассматривать механизм адсорбции ВЧ на поверхности  $\mathcal{E}r$  на основе кулоновских взаимодействий между ВЧ и зарядами на поверхности



**Рис. 1.** СЭМ-изображения эритроцитов в патологии. *a* — дисморфные эритроциты, *b* — наночастицы на поверхности эритроцита.

*Эр*, что в итоге приводит к изменению формы *Эр*. Для примера на рис. 1, *a* представлено изображение *Эр* при IgA-нефропатии у ребенка с синдромом гематурии, полученное с помощью СЭМ.

В ММ формы *Эр*, такие как нормоциты и овалциты, аппроксимируются поверхностями второго порядка: сфероидом и эллипсоидом вращения. Для определения поверхностного заряда и напряженности приповерхностного электрического поля *Эр* использовались следующие уравнения:

– уравнение поверхностной плотности заряда *Эр*

$$\sigma = \epsilon \epsilon_0 E_{er},$$

где  $\epsilon_0$  — фундаментальная электрическая постоянная,  $\epsilon$  — диэлектрическая проницаемость жидкости,  $E_{er}$  — напряженность электрического поля вблизи поверхности *Эр*;

– уравнение поверхностного заряда *Эр*, аппроксимированного эллипсоидом вращения,

$$q = 4\pi abc\epsilon\epsilon_0 E_{er} \left( \frac{1}{a^2} + \frac{1}{b^2} + \frac{1}{c^2} \right)^{1/2},$$

где  $a, b, c$  — полудлины главных диаметров.

Кроме того, в ходе численного эксперимента можно определить поверхностный заряд ВЧ на поверхности *Эр* исходя из уравнения

$$q_{pat} = q_{norm} + Nq_{nano},$$

где  $N$  — количество ВЧ на поверхности *Эр*. Для проведения численных расчетов использовались стандартные величины поверхностного заряда *Эр* ( $q_{norm} = 5.93 \cdot 10^{-14}$  С), значения постоянных сфероида для аппроксимации *Эр* в норме ( $a_{norm} = 0.20 \cdot 10^{-6}$  м,  $b_{norm} = c_{norm} = 3.75 \cdot 10^{-6}$  м), полудлины главных диаметров эллипсоида

вращения для аппроксимации *Эр* в патологии ( $a_{pat} = 9.37 \cdot 10^{-6}$  м,  $b_{pat} = 5.21 \cdot 10^{-6}$  м,  $c_{pat} = 0.20 \cdot 10^{-6}$  м).

На основе СЭМ-изображения (рис. 1, *b*), например, была дана оценка числа ВЧ на поверхности *Эр* пациентки с РШМ, которое составило  $N \approx 1545$ . В результате численных расчетов средний поверхностный заряд дисморфного *Эр* составил  $q_{pat} = 5.26 \cdot 10^{-14}$  С, а заряд ВЧ —  $q_{nano} = 0.78 \cdot 10^{-17}$  С.

Расчеты показывают, что при прикреплении ВЧ к поверхности *Эр* с учетом изменения его формы и размера приповерхностный заряд *Эр* уменьшается.

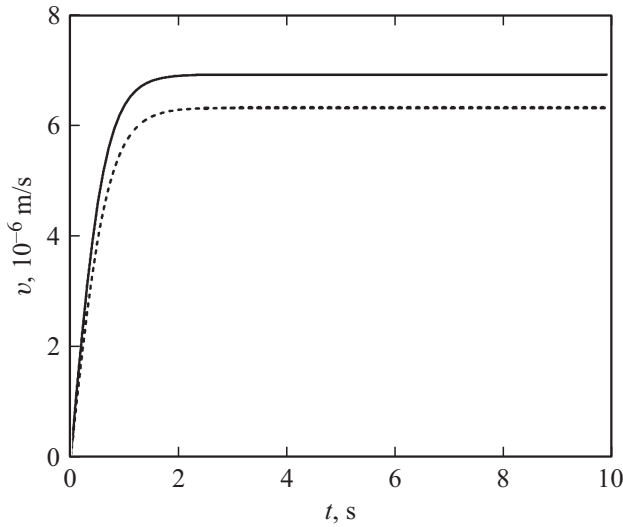
Полученные результаты расчета поверхностного заряда *Эр* в патологии используются в модели динамики *Эр* под воздействием внешнего электрического поля  $\mathbf{E}_{ext}$ . В первом приближении движение *Эр* рассматриваем как установившееся во времени в тонком слое буферной жидкости, находящемся на гладкой плоской поверхности между двумя плоскими электродами (бесконечная плоская структура).

В исследовании динамики *Эр* рассматриваются как точечные заряды, численные значения которых определяются методом, представленным выше, при воздействии на них внешнего и внутреннего электрических полей. С учетом изложенных допущений расчет электрических характеристик и определение динамики *Эр* могут проводиться с помощью двух моделей, описываемых следующими уравнениями:

– уравнение движения *Эр* с учетом вязкости и их пространственного заряда

$$m_{er}\dot{\mathbf{v}} = q_{er}\frac{\mathbf{E}}{\epsilon} - SC\frac{\rho v^2}{2}\frac{\mathbf{v}}{v^2}, \quad (1a)$$

где  $m_{er}$  — масса *Эр*,  $\rho$  — плотность буферной жидкости,  $C$  — коэффициент сопротивления раствора,  $S$  — наибольшее поперечное сечение тела,  $q_{er}$  — поверхностный заряд *Эр*,  $\mathbf{E} = \mathbf{E}_{ext} + \mathbf{E}_{int}$ ,  $\mathbf{E}_{ext}$  — внешнее электрическое



**Рис. 2.** Зависимости скоростей эритроцитов от времени при различных значениях поверхностных зарядов и прочих равных условиях численного эксперимента. Сплошная линия — при  $q_{norm} \approx 6 \cdot 10^{-14}$  C, пунктирная — при  $q_{pat} \approx 5 \cdot 10^{-14}$  C.

поле,  $\mathbf{E}_{int}$  — внутреннее электрическое поле пространственных зарядов  $\mathcal{E}p$  в жидкости,  $\mathbf{v}$  — скорость  $\mathcal{E}p$ ; — уравнение движения Навье–Стокса для  $\mathcal{E}p$

$$(\mathbf{v} \cdot \nabla)\mathbf{v} = -\frac{\rho_{ch}}{\rho_{er}}\mathbf{E} + \frac{\eta}{\rho_{er}}\Delta\mathbf{v} + \frac{\eta}{3\rho_{er}}\nabla(\nabla \cdot \mathbf{v}), \quad (1b)$$

где  $\rho_{ch}$  — плотность пространственных зарядов  $\mathcal{E}p$  в жидкости ( $\frac{\rho_{ch}}{\rho_{er}} = \frac{q_{er}n}{m}$ ),  $\rho_{er}$  — массовая плотность  $\mathcal{E}p$ ,  $\eta$  — буферный коэффициент;

— уравнение электрического смещения электрического поля пространственного заряда  $\mathcal{E}p$

$$\operatorname{div}\mathbf{D}_{int} = \rho_{ch}, \quad \operatorname{rot}\mathbf{E}_{int} = 0, \quad (2)$$

где  $\rho_{ch}$  — плотность пространственных зарядов  $\mathcal{E}p$  в жидкости, которую можно определить по формуле  $\rho_{ch} = \frac{q_{er}n}{V}$ ,  $n$  — количество  $\mathcal{E}p$  в объеме жидкости  $V$ ,  $\mathbf{D}_{int} = \varepsilon\varepsilon_0\mathbf{E}_{int}$ ;

— уравнение непрерывности

$$\operatorname{div}(\rho_{ch}\mathbf{v}) = 0. \quad (3)$$

Первая модель состоит из уравнений (1a), (2) и (3), вторая модель — из уравнений (1b), (2) и (3).

Поскольку рассматривается бесконечная плоская система, все искомые величины в данном случае зависят только от координаты  $y$ . Поэтому решение в случае первой модели ищется в виде  $v_x = v_x(y)$ ,  $v_y = v_y(y)$ ,  $\rho_{ch} = \rho_{ch}(y)$ ,  $\mathbf{E} = E_{int}(y)\mathbf{e}_x + E_{int}(y)\mathbf{e}_y$ , а в случае второй модели — в виде  $v_y = v_y(y)$ ,  $\rho_{er} = \rho_{er}(y)$ ,  $\mathbf{E} = E_y(y)\mathbf{e}_y$ .

Таким образом, в итоге в случае первой модели получается система из четырех обыкновенных дифференциальных уравнений первого порядка

$$\dot{v}_x = \frac{q_{er}}{m_{er}} \frac{E_{intx}}{\varepsilon} - C \frac{\rho v_x^2}{2} S,$$

$$\dot{v}_y = \frac{q_{er}}{m_{er}} \frac{E_{ext} + E_{inty}}{\varepsilon} - C \frac{\rho v_y^2}{2} S,$$

$$\dot{\rho}_{ch} = \frac{\rho_{ch}}{v_y} \dot{v}_y, \quad \dot{E}_{inty} = \frac{\rho_{ch}}{\varepsilon_0 \varepsilon} \dot{y},$$

а в случае второй модели — система из трех обыкновенных дифференциальных уравнений первого порядка

$$\dot{y} = v_y(y), \quad \dot{v}_y = G(y)\dot{y},$$

$$\dot{G}(y) = \frac{3\rho_{er}}{4\eta} \left( v_y^2 G(y) + \frac{e}{m} E_y(y) \right).$$

На рис. 2 представлен один из результатов реализации ММ с применением уравнения динамики  $\mathcal{E}p$  с учетом вязкости и их пространственного заряда под воздействием внешнего электрического поля с учетом сопротивления среды, в которой перемещаются  $\mathcal{E}p$ : сравнение скоростей  $\mathcal{E}p$  в норме и патологии, т. е. при различных значениях их поверхностных зарядов.

Результаты, полученные для скоростей  $\mathcal{E}p$  в норме и патологии при одинаковых условиях численных экспериментов, показывают, что скорости дисморфных  $\mathcal{E}p$  значительно ниже, чем скорости нормальных  $\mathcal{E}p$ , что подтверждается в некоторых экспериментальных исследованиях [6].

Таким образом, с помощью предложенной модели была проведена оценка изменений поверхностных зарядов  $\mathcal{E}p$  при патологии с валидацией величины размера  $\mathcal{E}p$  и электрических зарядов ВЧ на поверхности  $\mathcal{E}p$ . Вероятно, распространение ВЧ по кровеносному руслу путем прикрепления к поверхности  $\mathcal{E}p$  при патологии является причиной метастазирования опухоли и возникновения рецидивов онкологических заболеваний.

Кроме того, на основе ММ определения поверхностного заряда  $\mathcal{E}p$  в патологии проведено моделирование движения  $\mathcal{E}p$  в буферной жидкости под воздействием внешнего электрического поля и определены скорости движения  $\mathcal{E}p$ . Результаты реализации ММ показывают существенную зависимость динамики  $\mathcal{E}p$  от поверхностного заряда. Результаты численных экспериментов на основе ММ, обладающих хорошими перспективами усовершенствования и высоким уровнем варибельности параметров, могут быть использованы при проведении экспериментов по электрофоретической подвижности  $\mathcal{E}p$  при различных патологиях для интерпретации их результатов.

## Финансирование работы

Работа выполнена в рамках госзадания № FSRG-2024-0002 и при финансовой поддержке Эндаумент-фонда Северо-Восточного федерального университета им. М.К. Аммосова.

### Соблюдение этических стандартов

Все процедуры, выполненные в исследовании с участием людей, соответствуют этическим стандартам институционального и/или национального комитета по исследовательской этике и Хельсинкской декларации 1964 г. и ее последующим изменениям или сопоставимым нормам этики. От каждого из включенных в исследование участников было получено информированное добровольное согласие.

### Конфликт интересов

Авторы заявляют, что у них нет конфликта интересов.

### Список литературы

- [1] О.В. Слатинская, Н.А. Браже, С.Н. Орлов, Г.В. Максимов, Биологические мембраны, **38** (3), 199 (2021). DOI: 10.31857/S0233475521030099 [O.V. Slatinskaya, N.A. Brazhe, S.N. Orlov, G.V. Maksimov, Biochemistry (Moscow). Suppl. Ser. A, **15** (3), 230 (2021). DOI: 10.1134/S1990747821030090].
- [2] В.Н. Крылов, А.В. Дерюгина, Бюл. эксперим. биологии и медицины, **139** (4), 364 (2005). [V.N. Krylov, A.V. Deryugina, Bull. Exp. Biol. Med., **139** (4), 377 (2005). DOI: 10.1007/s10517-005-0298-y].
- [3] Э.С. Аллахвердиев, Е.А. Резухина, О.В. Слатинская, О.В. Родненков, Ж.В. Бочкова, Н.А. Браже, Г.В. Максимов, Т.В. Мартынюк, Евразийский кардиологический журн., № 4, 56 (2023). DOI: 10.38109/2225-1685-2023-4-56-63
- [4] Т.С. Мальцева, Современ. проблемы науки и образования, № 6 (2013). <https://science-education.ru/ru/article/view?id=11153>
- [5] S.N. Mamaeva, I.V. Kononova, M. Ruzhansky, P.V. Nikiforov, N.A. Nikolaeva, A.N. Pavlov, N.F. Fedorova, J. Huang, M.N. Semenova, D.V. Barashkova, L.S. Frolova, G.V. Maksimov, Int. J. Biomed., **10** (1), 70 (2020). DOI: 10.21103/Article10(1)\_OA12
- [6] С.А. Курилович, М.В. Кручинина, В.М. Генералов, Т.С. Бакиров, В.А. Рихтер, Д.В. Семенов, Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии, **19** (2), 30 (2009).