

# МАТЕМАТИЧЕСКИЕ МОДЕЛИ АГРЕГАЦИИ ЧАСТИЦ В БИОКОЛЛОИДАХ И СУСПЕНЗИЯХ

Черевко В.А., Кизилова Н.Н.

Харьковский национальный университет им. В.Н.Каразина

Агрегация частиц происходит в различных дисперсных системах биологической и небιологической природы. Агрегация определяет структуру и свойства композиционных материалов, получаемых из коллоидов, поскольку особенности агрегации влияют на структурную организацию дисперсной фазы, упаковку частиц, их взаимодействие между собой и с дисперсионной средой. В конечном счете, кинетика агрегации сказывается на общих физико-химических свойствах получаемых композитов. Агрегация с образованием микроволокон и микротрубочек протекает во внутриклеточном электрическом поле и определяет клеточный скелет, двигательную систему клетки, ее форму и анизотропию. Агрегация молекул во внеклеточной среде определяет микроструктуру многих тканей, их прочностные и транспортные свойства. Агрегация клеток в клеточных суспензиях существенно влияет на их текучесть, теплопроводность и другие свойства.

Объединение частиц дисперсной фазы в одну при их сближении и соприкосновении (столкновении) лежит в основе агрегатообразования (коагуляции, коалесценции). Столкновения частиц и их слипание или слияние (в случае жидких частиц и пузырьков газа) могут быть обусловлены разными эффектами: случайным (броуновским или турбулентным) блужданием, сближением под действием электрических, магнитных, гравитационных, гидродинамических и других сил. Случайные столкновения не всегда приводят к слипанию частиц, поскольку в дисперсионной фазе они приобретают одноименные поверхностные электрические заряды и отталкиваются. Агрегация и коагуляция лежат в основе процессов старения дисперсных систем, расслаивания их на твердую и жидкую фазы, выпадение осадка или переход из золя в гель (застуденевание). Исследование агрегации частиц актуально и исследуется в химических технологиях, метеорологии, биофизике, астрономии, при решении проблемы очистки от аэрозольных или коллоидных загрязнений [19,22,23].

В теории агрегации выделяют две составляющие:

а) микрофизическую теорию, которая исследует движение частиц до столкновения, а также процессы столкновения и слияния (слипания) с целью определения вероятности их соединения;

б) кинетическую теорию, которая исследует эволюцию распределения частиц по массам при заданной вероятности их соединения.

Так, широкое применение кинетическая теория коагуляции находит в метеорологии в теории формирования капель и града. Коагуляция играет немаловажную роль в эволюции облачной микроструктуры и в формировании жидких осадков, в основе чего лежит гравитационное сближение [2]. Агрегация эритроцитов крови как концентрированной суспензии определяет ее вязкость, неньютоновские свойства и особенности движения по сосудам [12]. Агрегация ферромагнитных частиц в коллоидах во внешнем магнитном поле широко исследуется в связи с многочисленными техническими и медицинскими применениями ферромагнитных жидкостей (ФМЖ).

В Харьковском университете свойства ФМЖ исследовались экспериментально в лаборатории электродинамики сплошных сред, организованной И.Е. Тараповым, а также в цикле работ его учеников [21,29,30]. В данной работе приведен обзор и анализ моделей агрегации, использующихся при описании агрегации биологических частиц, в первую очередь, эритроцитов крови, а также результаты исследований реологии крови, начатые под руководством И.Е.Тарапова и продолжаемые в настоящее время его учениками.

### 1. Уравнение кинетики агрегации М. Смолуховского.

Дискретный вариант кинетического уравнения коагуляции впервые сформулировал известный польский ученый М. Смолуховский [43,44], рассматривая броуновскую коагуляцию в коллоидах. Предполагалось, что дисперсная система пространственно однородна. В начальный момент времени имеются агрегаты различной массы, кратной массе одной частицы  $m_0$ . Если агрегат состоит из  $k$  частиц, то его масса  $m_k = km_0$ . Под действием броуновских флуктуаций агрегаты сближаются, сталкиваются и с некоторой вероятностью слипаются, образуя новые частицы с массой, равной сумме масс столкнувшихся частиц. Дисперсная система предполагается настолько слабоконцентрированной, чтобы можно было рассматривать лишь парные столкновения, а тройными и более высокого порядка - пренебречь. Также предполагалось, что на вероятность сближения, столкновения и слипания двух агрегатов пренебрежимо мало влияет наличие других агрегатов. Парные столкновения могут приводить к образованию агрегата из  $k$  частиц, если сталкиваются и слипаются агрегаты из  $k-p$  и  $p$  частиц (рис.1а), но могут способствовать и уходу агрегата из класса  $k$ -частичных, если он слипается с агрегатом из  $p$  частиц. Таким образом, в кинетическом уравнении Смолуховского вводятся положительные и отрицательные источники:

$$\frac{dn_k}{dt} = \frac{1}{2} \sum_{p=1}^{k-1} K(k-p, p)n_{k-p}n_p - \sum_{p=1}^{\infty} K(k, p)n_kn_p \quad (1.1)$$

где  $K(k-p, p) = K(p, k-p)$  - ядро кинетического уравнения коагуляции, соответствующее вероятности столкновения и слипания агрегатов из  $k$ -р и  $p$  частиц, что определяется микрофизикой движения и взаимодействия агрегатов в дисперсионной фазе.

Если ввести числовую концентрацию  $n_j$  агрегатов, состоящих из  $j$  частиц, в единице объема среды, то полную числовую  $N$  и объемную  $H$  концентрации агрегатов из произвольного числа частиц  $j = 1, 2, \dots$  можно вычислить как

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

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, запертую внутри агрегата и удерживаемую в нем за счет адсорбции, химических связей, электрическими, магнитными силами и другими. Точно так же в реальных дисперсных системах возможна ситуация  $m_k \geq k w_0$ , в отличие от допущений модели Смолуховского.

Кроме этого, в зависимости от природы частиц и взаимодействий между ними возможны иные механизмы агрегатообразования: за счет распада крупных агрегатов (рис.2) и за счет обменных взаимодействий (рис.3). Уравнение Смолуховского (1.1) примет в этих случаях вид

$$\frac{dn_k}{dt} = \frac{1}{2} \sum_{p=1}^{k+p-1} L(k, p) n_k n_p - \frac{1}{2} \sum_{p=1}^{k-1} L(k-p, p) n_{k-p} n_p \quad (1.2)$$

и

$$\frac{dn_k}{dt} = \sum_{p,m=1}^{\infty} M(k+p, m, k) n_{k+p} n_m - \sum_{\substack{p,m=1 \\ m < p}}^{\infty} M(k, p, k+m) n_k n_{k+m} \quad (1.3)$$

соответственно, где  $L(k, p)$  - вероятность распада агрегата из  $k+p$  частиц на два агрегата, состоящих из  $k$  и  $p$  частиц,  $M(k+p, m, k)$  - вероятность слияния агрегатов из  $k+p$  и  $m$  частиц с последующим отщеплением агрегата из  $k$  частиц. При распаде агрегатов иногда считают, что второе слагаемое в (1.2) линейно зависит от  $n_p$  и не зависит от  $n_{k-p}$ , что возможно при некоторых микрофизических условиях. Подобные сложные взаимодействия при агрегатообразовании весьма вероятны в концентрированных суспензиях [2,12,13].

При наличии в агрегирующей среде всех видов взаимодействий имеет место уравнение вида (1.1), в котором ядра коагуляции  $\Gamma^{\pm}$  представлены суммами из правых частей (1.1)-(1.3) [24]:

$$\frac{dn_k}{dt} = \Gamma_{k(K)}^+ - \Gamma_{k(K)}^- + \Gamma_{k(L)}^+ - \Gamma_{k(L)}^- + \Gamma_{k(M)}^+ - \Gamma_{k(M)}^- - \text{div} \vec{J}_k \quad (1.4)$$

где знаки  $\pm$  соответствуют положительным и отрицательным источникам, индексы  $(K), (L), (M)$  соответствуют ядрам из (1.1), (1.2), (1.3),  $\vec{J}_k$  - 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 [3]. Например, на рис.4 приведен случай, когда столкновение  $k$  агрегатов из  $i$  частиц и одного агрегата из  $j < i$  частиц приводит к дроблению меньшего агрегата (из  $j$  частиц) на  $k=k(j)$  мономеров и один агрегат из  $j-k$  частиц. Каждый из мономеров присоединяется к агрегату из  $i$  частиц (своему для каждого мономера) и в результате одного акта столкновений мы имеем  $k$  агрегатов из  $i+1$  частицы и один агрегат из  $j-k$  частиц (рис.4).

Рис.4. Кинетика сложных обменных взаимодействий при столкновении  $k$  агрегатов из  $i$  частиц и одного агрегата из  $j < i$  частиц.

В работе [19] было проведено обобщение уравнения Смолуховского на случай наличия распределенных источников и стоков частиц. Задача о влиянии мощного дискретного стока крупных частиц для ядер с монодисперсным начальным распределением была решена в [23], а для полидисперсных начальных распределений – в [2]. Уравнение коагуляции с источником и стоком частиц имеет вид:

$$\frac{dn}{dt}(p,t) = S(p,t) + I(p,t) - \frac{1}{\tau}n(p,t),$$

где  $S(p,t)$ - оператор Смолуховского:

$$S(p,t) = \frac{1}{2} \sum_{i=1}^{p-1} G(i, p-i)n(p-i,t)n(i,t) - n(p,t) \sum_{i=1}^{\infty} G(p,i)n(i,t);$$

$\tau$  - среднее время пребывания частиц, в рассматриваемом объеме коагуляционной дисперсной системы,  $n(p,t)\Delta t / \tau$  и  $I(p,t)\Delta t$  - число частиц массой  $pm_0$ , ушедших/поступивших в единицу объема системы за время  $\Delta t$ .

Непрерывный вариант кинетического уравнения Смолуховского был предложен в 1928 г. Г. Мюллером [38] и впоследствии развит в целом цикле работ, в том числе и для клеточных суспензий с их специфическими видами взаимодействий посредством рецепторов клеточных мембран и др. При континуальном описании рассматривается распределение агрегатов по объемам и вводится непрерывная функция распределения  $f(v,t,\vec{r})$ , такая что  $f(v)dv$  есть число агрегатов с объемами  $V \in [v, v + dv]$  в единице объема среды. Если при образовании агрегата в нем запирается некоторый объем дисперсионной фазы  $W \in [w, w + dw]$ ,

то вместо  $f(v, t, \vec{r})$  вводится функция распределения  $f(v, w, t, \vec{r})$ , учитывающая наличие запертой дисперсионной фазы.

Тогда числовая, объемная и истинная объемная концентрации агрегатов есть

$$N = \int_0^{\infty} \int_0^{\infty} f(v, w) dv dw, \quad H = \int_0^{\infty} \int_0^{\infty} v f(v, w) dv dw, \quad C = \int_0^{\infty} \int_0^{\infty} (v - w) f(v, w) dv dw$$

При отсутствии запирающей дисперсионной фазы в агрегатах  $H=C$ . Тогда уравнение Смолуховского (1.1) примет вид:

$$\frac{df}{dv} = \frac{1}{2} \int_0^v Z(v-v', v') f(v-v') f(v') dv' - \int_0^{\infty} Z(v, v') f(v) f(v') dv' - \text{div} \vec{J}_k \quad (1.5)$$

где ядро коагуляции  $Z(v-v', v')$  учитывает необходимый тип взаимодействия (распад, слияние, обмен); при этом интегральные операторы в (1.5) соответствуют дискретным операторам из (1.1), (1.2), (1.3), их сумме (1.4) или более сложной кинетике, в зависимости от дисперсионной среды. Например, в [24] выписаны уравнения кинетики агрегации в случае одновременного

слипания агрегатов с объемами  $v_1, v_2, \dots, v_p$  с образованием агрегата с объемом  $V_p = \sum_{j=1}^p v_j$ , а

также возможного распада агрегата объемом  $V_p$  на агрегаты с объемами  $v_1, v_2, \dots, v_p$ , число которых произвольно. Изучены вопросы существования агрегационного равновесия для такого случая агрегации, найдены некоторые точные решения кинетических уравнений.

Модификация модели Смолуховского для полимерных растворов учитывает образование трех групп агрегатов: маленьких, средних и больших, которые называют мономерами  $\{1\}$ , димерами  $\{2\}$  и тримерами  $\{3\}$  соответственно. Образование и разрушение агрегатов в полимерном растворе описываются следующими процессами [22]:

1. Слипание мономера с димером с образованием тримера или распад тримера на мономер и димер  $\{1\} + \{2\} \xrightleftharpoons{p_{12}, q_3} \{3\}$ ;
2. Слипание мономера и тримера с последующим образованием двух димеров или слипание двух димеров с образованием мономера и тримера  $\{2\} + \{2\} \xrightleftharpoons{p_{22}, p_{13}} \{1\} + \{3\}$ ;
3. Слипание двух мономеров с образованием димера или распад димера на два мономера  $\{1\} + \{1\} \xrightleftharpoons{p_{11}, q_2} \{2\}$ .

В приведенных кинетических схемах  $p_{ij}$  - коэффициенты слипания, а  $q_i$  - распада. Для них можно записать систему кинетических уравнений, описывающих изменение числовых концентраций агрегатов в дисперсной системе:

$$\begin{cases} \dot{n}_1 = 2q_2n_2 + q_3n_3 - p_{12}n_1n_2 - p_{13}n_1n_3 - 2p_{11}n_1n_1 + p_{22}n_2n_2 \\ \dot{n}_2 = -q_2n_2 + q_3n_3 - p_{12}n_1n_2 + 2p_{13}n_1n_3 + p_{11}n_1n_1 - 2p_{22}n_2n_2 \\ \dot{n}_3 = -q_3n_3 + p_{12}n_1n_2 - p_{13}n_1n_3 + p_{22}n_2n_2 \end{cases} \quad (1.6)$$

где  $n_1$ ,  $n_2$  и  $n_3$  – числовые концентрации мономеров, димеров и тримеров, причем  $n_1 + 2n_2 + 3n_3 = N$  – полное число мономеров в полимерном растворе.

Решение системы (1.6) существует не при любых значениях констант  $p_{ij}$  и  $q_i$ . Эти коэффициенты определяются экспериментально для каждого исследуемого полимера. В силу нелинейности уравнений система (1.6) может описывать сложное динамическое поведение агрегирующего полимерного раствора с образованием паттернов, хаотической динамикой и т.д. Поскольку в биологических суспензиях полимеризация некоторых молекул влияет на агрегацию более крупных частиц и клеток, то кинетические уравнения (6) могут использоваться вместе с уравнениями агрегации вида (1.1) или (1.5), причем в этом случае  $Z = Z(v - v', v', n_j)$  и обе системы должны решаться совместно. Например, в крови агрегация эритроцитов связана с наличием белка фибриногена, а полимеризация фибрина и образование трехмерной фибриновой структуры лежит в основе тромбообразования [12].

В астрономии для анализа условий возникновения и эволюции космических объектов (звезд, планет, туманностей, галактик, облаков космической пыли) и в технике – при моделировании возгорания горючей смеси в двигателях используется коагуляционная модель Сафронова [28]:

$$\frac{\partial n(x,t)}{\partial t} = -\frac{\partial}{\partial x} \left[ n(x,t) \cdot \int_0^x yK(x,y)n(y,t)dy \right] - \int_x^\infty K(x,y)n(x,t)n(y,t)dy \quad (1.7)$$

где  $n$  – концентрация частиц в единице объема среды.

Уравнение (1.7) соответствует такой схеме агрегации, когда укрупнение агрегатов есть результат присоединения меньших частиц к более крупным: число больших по массе частиц сохраняется, а меньших — сокращается за счет их прилипания к более массивным. Распад агрегатов и обменные взаимодействия отсутствуют. Первое слагаемое в правой части (1.7) отражает увеличение концентрации  $c(x,t)$  за счет присоединения частиц с меньшими массами  $y < x$ , а второе – описывает уход частиц массы  $x$  в результате их присоединения к более крупным частицам. При таком рассмотрении столкновения частиц массой  $x$  с меньшими партнерами приводят к изменению массы частиц  $x$ , а с более крупными — концентрации частиц  $c(x,t)$ . Эта процедура дает усредненную и сглаженную интенсивность роста всех частиц определенного радиуса.

## 2. Механизмы агрегации эритроцитов крови.

Агрегация нормальных дискообразных (двояковогнутых) форм эритроцитов в вытянутые агрегаты (цепочки или «монетные столбики») происходит за счет контакта уплощенных (двояковогнутых) поверхностей клеток, обратима и является нормальным свойством крови человека и многих животных [12,13]. Агрегаты разрушаются при течении крови или другом механическом воздействии, что определяет тиксотропные свойства крови. В неподвижной крови цепочки могут образовывать более сложные агрегаты. При некоторых заболеваниях, при действии химических факторов, выделяемых вирусами и микроорганизмами, при действии агглютинов несовместимой группы крови и т.д. возникает необратимое склеивание эритроцитов – агглютинация, с образованием агрегатов сложной нерегулярной формы. Агрегация эритроцитов в артериях определяет сопротивление сосудов кровотоку, массоперенос кислорода и углекислого газа, распределение других клеток крови – лейкоцитов и тромбоцитов [35]. Форма эритроцитов также влияет на их сближение и последующую агрегацию [41]. При разных внешних условиях дискообразные эритроциты переходят в сфероциты или сферы с шипами (эхиноциты). В условиях гипогравитации [42] и гипергравитации [34] форма эритроцитов меняется и их агрегационная способность тоже.

Скорость агрегации эритроцитов является важным диагностическим показателем и измеряется путем проведения различных тестов. Наиболее распространенным является измерение скорости оседания эритроцитов (СОЭ) пробы крови в длинной вертикальной трубке в поле силы тяжести [12]. Существуют вариации теста, связанные с его проведением в неоднородном магнитном поле [6-8], скрещенном магнитном и электрическом полях, поле центробежных сил [4,5,9,10,37]. Повышенная агрегируемость эритроцитов коррелирует с увеличением скорости перемещения границы раздела зон чистой плазмы в верхней части седиментационной трубки и зоны оседающих агрегатов – в ее центральной части. СОЭ является неспецифическим показателем, поскольку, как и повышенная температура тела, не указывает на конкретную патологию. Увеличение СОЭ связано со снижением поверхностного заряда клеток, наличия в крови нейтральных или положительно заряженных частиц – молекул, продуктов распада тканей и других. Большую роль играют изменения проницаемости мембран эритроцитов [1]. На начальных этапах образуются монетные столбики, которые затем образуют сферические [36] или неправильной формы агрегаты, оседающие значительно быстрее, чем одиночные клетки.

Микроскопические методы оценки скорости агрегации основаны на прямом подсчете среднего числа эритроцитов в цепочках: на сухом мазке капли крови, нанесенном на предметное стекло; в порции сильно разведенной крови в гематологической камере, пипетке или кювете, а также в проточной камере с помощью микрофотосъемки [12,13]. Кроме этого, популярны оптические методы, основанные на закономерностях рассеяния света коллоидными

системами и суспензиями [12,33]. Для нормальных эритроцитов, образующих монетные столбики, принимается кинетическая схема, соответствующая модели (1.7), но с образованием вытянутого агрегата в виде монетного столбика (рис.5) [33].

Рис. 5. Кинетика агрегации дискообразных эритроцитов в цепочки.

Электронномикроскопические исследования показали, что для агрегации эритроцитов необходимо присутствие мостиковых молекул, которые адсорбируются своими концами на поверхностях агрегирующих клеток, сшивая их вместе. Большое число мостиков обеспечивает достаточно прочную связь, которая, тем не менее, разрушается при небольших сдвиговых деформациях. В нормальной крови роль мостиков играет фибриноген, однако в экспериментах можно использовать разные вытянутые молекулы. На электронномикроскопических фотографиях ширина промежутка между поверхностями клеток в точности соответствует длине молекул, использовавшихся для образования мостиков (декстраны, полилизин, фибриноген и др.) [12]. При физиологических значениях рН поверхности эритроцитов заряжены отрицательно. Если мостиковые молекулы заряжены положительно, то агрегация определяется электростатическим притяжением, а если нейтрально или отрицательно, - то ван-дер-ваальсовыми силами и водородными связями, тогда агрегаты менее устойчивы к деформациям. Силы, развиваемые в мостиках, достаточны, чтобы после сближения клеток на расстояния  $\leq 25$  нм вызвать их деформацию и относительные перемещения, способствующие взаимному перемещению уплощенных поверхностей до образования «монетного столбика». Таким образом, микрофизические теории агрегации эритроцитов строятся на теории двойного электрического слоя клеток и взаимодействия клеточных поверхностей и мостиковых молекул [32,35]. Методом Монте-Карло проведены расчеты геометрии и фрактальных свойств агрегатов, образованных магнитными и адсорбирующимися на них немагнитными частицами с заданными потенциалами взаимодействия, которые показывают, что процессы агрегатообразования даже в двухкомпонентных суспензиях сложны и нуждаются в детальном теоретическом и экспериментальном исследовании [40].

На агрегацию эритроцитов влияет рН среды [12]. При увеличении осмотического давления плазмы крови жидкость выходит из клеток, что приводит к их сморщиванию и изменению свойств поверхностей. При уменьшении осмотического давления жидкость проникает через мембрану в клетку, вызывая ее набухание, переход в сферическую форму, увеличение толщины двойного электрического слоя и сил электростатического отталкивания между клетками.

Различные поверхностно-активные вещества вызывают переход эритроцитов в эхиноциты и резкое снижение их агрегируемости. Обнаружены разнообразные воздействия на



агрегацию различных лекарственных веществ, продуктов, выделяемых вирусами и бактериями, но однозначно охарактеризовать изменение агрегационных свойств эритроцитов (увеличение или уменьшение) в связи с определенными физическими свойствами (например, зарядом, конформацией, наличием активных химических групп и др.) компонент плазмы крови пока не удается. Предложены различные микрофизические теории конформации двойного электрического слоя эритроцитов, вызванные теми или иными факторами и вызывающими, в конечном счете, изменение их агрегационной способности.

В одной из моделей [39] кровь рассматривается как суспензия частиц радиуса  $R$ , взаимодействующих между собой в сдвиговом течении, так что уравнение движения частиц

$$m_i \frac{d\bar{v}_i}{dt} = \sum_{i \neq j} \bar{f}_{ij} + \bar{f}_i^h \quad (2.1)$$

где  $m_i$  - масса  $i$ -й частицы,  $\bar{v}_i$  - ее скорость,  $\bar{f}_{ij}$  - сила, действующую на частицу  $i$  со стороны частицы  $j$ ,  $\bar{f}_i^h$  - гидродинамическая сила.

При агрегации эритроцитов возникают сила притяжения  $\bar{f}_{ij}^a$ , способствующая агрегации частиц, и сила  $\bar{f}_{ij}^e$ , возникающая за счет упругой деформации поверхностей сблизившихся частиц и препятствующая их агрегации. Суммарная сила имеет вид:  $\bar{f}_{ij} = \bar{f}_{ij}^a + \bar{f}_{ij}^e$ , причем

$$\bar{f}_{ij}^e = \begin{cases} k(2R - d_{ij})^3 / 2 \bar{n}_{ij} & \text{если } d_{ij} \leq 2R \\ 0 & \text{если } d_{ij} > 2R \end{cases} \quad (2.2)$$

где  $d_{ij}$  - расстояние между относительными центрами  $i$ -й и  $j$ -й частицы,  $\bar{n}_{ij}$  - единичный вектор, направленный от  $j$ -й частицы к  $i$ -й. Таким образом, сила отталкивания связана с физической занятостью пространства и упругим взаимодействием частиц как упругодеформируемых оболочек.

Энергия взаимодействия двух частиц (потенциал Морса)

$$\Phi_{ij} = D \left( e^{2B(\delta_0 - \delta_{ij})} - e^{B(\delta_0 - \delta_{ij})} \right)$$

зависит от коэффициента  $D$ , характеризующего свойства поверхности, расстояния между частицами  $\delta_{ij} = (d_{ij} - 2R)$  ( $\delta = \delta_0$  при  $d_{ij} < 2R$ ), и от скалярного множителя  $B$ , который находится в обратной зависимости от толщины двойного электрического слоя. Тогда сила притяжения частиц может быть записана в виде:

$$\bar{f}_{ij}^a = - \frac{\partial \Phi_{ij}}{\partial \delta_{ij}} A = 2DAB \left( e^{2B(\delta_0 - \delta_{ij})} - e^{B(\delta_0 - \delta_{ij})} \right) \bar{n}_{ij} \quad (2.3)$$

где  $A$  - площадь поверхности соприкосновения частиц. Значения параметров  $B, \delta_0, D$  находятся в результате вычислений для идеальных заряженных сфер и сравнения расчетов с экспериментами.

Гидродинамическая сила обычно оценивается на основании формулы Стокса обтекания твердой частицы при малых числах Рейнольдса:

$$\vec{f}_i^h = k\mu R(\vec{v}_i - \vec{v}_\infty) \quad (2.4)$$

где  $\mu$  - динамическая вязкость жидкости,  $R$ - радиус частицы,  $\vec{v}_i$  и  $\vec{v}_\infty$  - скорости движения частицы и набегающего потока жидкости,  $k$  – параметр формы частицы. Для сферы  $k = 6\pi$ .

Для концентрированных суспензий вязкость зависит от концентрации частиц  $C$  и скорости сдвига  $\dot{\gamma}$ :  $\mu = \mu(C, \dot{\gamma})$ . При оседании в центрифуге возникают отклонения от закона сопротивления из-за отставаний по угловой скорости между частицами и жидкостью. Более точные модели учитывают также поправку на кривизну профиля скорости  $\vec{v}_\infty$ , инерцию частиц и жидкости, силу Магнуса и вязкие эффекты при нестационарном движении, так что вместо (2.4) записывают соответственно [12]:

$$\begin{aligned} \vec{f}_i^h = & k\mu R(\vec{v}_i - \vec{v}_\infty) + k_1\mu\Delta\vec{v}_\infty - k_2\rho R^3 \frac{d}{dt}(\vec{v}_i - \vec{v}_\infty) + \\ & + k_3\rho R^3(\vec{\omega}_i - \vec{\omega}_\infty) \times (\vec{v}_i - \vec{v}_\infty) + k_4\sqrt{\mu\rho}R^2 \int_{-\infty}^t \frac{d}{d\tau}(\vec{v}_i - \vec{v}_\infty) \frac{d\tau}{\sqrt{t-\tau}} \end{aligned} \quad (2.5)$$

где  $\vec{\omega}_i$  и  $\vec{\omega}_\infty$  - угловая скорость вращения частицы и жидкости,  $k_{1-4}$  - коэффициенты, зависящие от формы частицы.

Таким образом, микрофизика взаимодействия описывается на основе модели (2.1), (2.3), (2.5) и некоторые качественные оценки по ней проведены в [12]. Расчеты для модели эритроцита как вязкоупругой оболочки, заполненной вязкой жидкостью, с учетом сил (2.3), (2.5) показывают, что даже будут происходить деформации клетки потоком и, следовательно, изменение ее формы.

### 3. Континуальные модели крови с учетом агрегации эритроцитов.

Континуальная модель крови с учетом неоднородности ее структуры за счет образования и разрушения агрегатов была построена в работах С.А.Регирера [25-27]. В работе [25] рассматривалась тиксотропная жидкость, состоящая из твердых деформируемых частиц, взвешенных в несжимаемой неньютоновской жидкости. Изменения структуры за счет агрегатообразования описывались двумя макроскопическим параметрами: числовой концентрацией агрегатов  $N$  и объемной концентрацией агрегатов с учетом захваченной в них жидкой фазы  $H$ , или средним объемом агрегата  $w = H/N$ . Уравнения движения смеси в целом приводились к виду

$$\operatorname{div}(\bar{v}) = 0, \quad \rho \frac{d\bar{v}}{dt} = -\nabla p + \operatorname{div}(2\mu\hat{\epsilon}) \quad (3.1)$$

$$\frac{dN}{dt} = \Gamma(N, I_e) \quad (3.2)$$

где  $\hat{\epsilon}$  - тензор скоростей деформаций,  $I_e$  - второй инвариант тензора скоростей деформаций,  $\mu = \mu(I_e)$ ,  $\Gamma$  - суммарная скорость образования и распада агрегатов, учитывающая механизмы, связанные со слипанием, распадом и обменными взаимодействиями агрегатов, кинетика которых описывается правыми частями (1.1)-(1.3).

Выражение для  $\Gamma$  конструировалось на основе экспериментальных данных об агрегации при заданных условиях течения, микрофизической теории и теории размерностей [20,31]. Например, в [20] для описания квазистационарного пульсирующего течения тиксотропной жидкости в цилиндрической трубе принято

$$\Gamma = -\alpha^+ I_e N_0 n^{1-\gamma^+} + \alpha^- I_e N_0 n^{1-\gamma^-} (1-n) \chi(1-n) f\left(\frac{2\mu I_e}{\sigma}\right) \quad (3.3)$$

где  $n = N/N_0$ ,  $N_0$  - начальная концентрация частиц,  $\alpha^\pm$  - положительные постоянные,  $\gamma^\pm$  - коэффициенты формы агрегатов ( $\gamma^\pm = 0$  для сфер),  $\sigma$  - напряжение, разрушающее агрегаты,  $\chi$  - функция Хевисайда,  $f$  - монотонная неубывающая функция.

На основе модели (3.1)-(3.3) были исследованы течения тиксотропных жидкостей в трубках и каналах, устойчивость течений, условия агрегационного равновесия и развиты методы приближенного решения методом возмущений [31].

Более детальная модель учитывает захват жидкости агрегатами и ее последующее высвобождение под действием гидродинамических и внешних сил (гравитация при седиментации, центробежные силы при центрифугировании и др.) [26]. Она основана на уравнениях (3.1), а вместо (3.2) записываются уравнения баланса для числовой, массовой и объемной концентраций агрегатов:

$$\frac{dN}{dt} = -\operatorname{div}\bar{J}_N + \Gamma_N, \quad \frac{dH}{dt} = -\operatorname{div}\bar{J}_H + \Gamma_H, \quad \frac{dC}{dt} = -\operatorname{div}\bar{J}_C \quad (3.4)$$

где  $\Gamma_H$  - скорость захвата жидкости в агрегатах,  $\bar{J}_{N,H,C}$  - соответствующие диффузионные потоки, которые линейными функциями градиентов, например

$$\bar{J}_H = -D_{HH}\nabla H - D_{HC}\nabla C - \frac{D_{HN}}{N}\nabla N - \frac{D_{HI}}{I_e}\nabla I_e \quad (3.5)$$

Упрощенные постановки задачи (3.1), (3.4) и анализ коэффициентов в (3.5) приведены в [27]. Модель (3.1), (3.4) не позволяет проанализировать фракционный состав среды, поэтому ее можно обобщить, введя числовые, массовые и объемные концентрации  $N_i, C_i, H_i$  агрегатов из  $i$  частиц. Тогда система (3.4) сохранит свой вид, только в третьем уравнении появится

источниковый член, соответствующие диффузионные потоки и источниковые слагаемые должны быть также записаны с индексом  $i$  и будут, вообще говоря, отличаться для агрегатов из разного числа частиц [13]. В рамках такой модели может быть, например, исследована кинетическая схема, приведенная на рис.4, и оценена степень полидисперсности суспензии в зависимости от кинетики агрегации.

Термодинамическая модель крови как суспензии агрегирующих частиц построена в работах [25,26]. Кровь рассматривалась как двухфазная среда (эритроциты и плазма), для каждой из фаз записывались уравнения баланса массы, импульса и числовой концентрации агрегатов  $N$ :

$$\frac{\partial \rho^1}{\partial t} + \frac{\partial \rho^1 u^1}{\partial x} = 0, \quad \frac{\partial \rho^2}{\partial t} + \frac{\partial \rho^2 u^2}{\partial x} = 0, \quad (3.6)$$

$$\frac{\rho^1 du^1}{dt} = -\frac{\partial p^1}{\partial x} + \rho^1 G + R^1, \quad \frac{\rho^2 du^2}{dt} = -\frac{\partial p^2}{\partial x} + \rho^2 G + R^2, \quad (3.7)$$

$$\frac{\partial N}{\partial t} + \frac{\partial Nu^1}{\partial x} = \Gamma \quad (3.8)$$

Здесь индексы 1 и 2 относятся к твердой и жидкой фазам,  $\rho^1, \rho^2$  и  $u^1, u^2$  - эффективные плотности и скорости фаз;  $G$  - ускорение силы тяжести;  $R^1, R^2$  - силы межфазового взаимодействия;  $p^1, p^2$  - гидростатические давления.

В предположении термодинамического равновесия и в пренебрежении температурными и деформационными явлениями получены выражения для компонент тензоров напряжений и сил межфазного взаимодействия.

На основе модели (3.6)-(3.8) были решены задачи об оседании эритроцитов в вертикальной трубке [14], о группировке частиц суспензии в поле стоячей звуковой волны [17], о течении суспензии в плоском канале с пористыми стенками [18], о взаимодействии гравитационного оседания и сдвиговой диффузии частиц суспензии при сдвиговом течении в вертикальной щели [16], об оседании частиц в поле центробежных сил [4,5] и целый ряд других задач, постановки которых появились в связи с биомедицинскими приложениями (центрифугирование, вискозиметрия, течение в аппаратах экстракорпорального кровообращения, оксигенаторах, микроциркуляторных ячейках).

Методами неравновесной термодинамики построена модель трехфазной суспензии, учитывающая захват жидкости в агрегатах [15]. Суспензия содержит одну твердую (частицы) и две жидкие (свободная и запертая жидкость) фазы. Таким образом, захват и высвобождение

жидкости при образовании, уплотнении или разрушении агрегатов сопровождается массообменом между жидкими и твердой фазами. Общая система уравнений имеет вид

$$\begin{aligned} \frac{\partial \rho^\alpha}{\partial t} + \frac{\partial \rho^\alpha u_l^\alpha}{\partial x_l} &= \theta^\alpha, \\ \rho^\alpha \frac{dv_k^\alpha}{dt} &= -\frac{\partial P_{lk}^\alpha}{\partial x_l} + \rho^\alpha f_k^\alpha + R_k^\alpha, \\ \frac{\partial N}{\partial t} + \frac{\partial Nu_l^2}{\partial x_l} &= \Gamma \end{aligned} \quad (3.9)$$

где  $\theta^\alpha$  - скорости межфазного массообмена  $\sum_{\alpha=1}^3 \theta^\alpha = 0$ ;  $f_k^\alpha$  - внешние массовые силы.

Получены выражения для тензоров напряжений фаз и сил межфазного взаимодействия. Выражения для скоростей образования агрегатов и захвата в них жидкости (3.4) построены методами теории размерностей и приняты в виде:

$$\Gamma_N = \frac{g \delta \rho}{\varpi} N^{2/3} f_1(H, C, \gamma_j, \Pi), \quad \Gamma_H = \frac{g \delta \rho}{\varpi} N^{-1/3} f_2(H, C, \gamma_j, \Pi), \quad \Pi = \frac{E_f}{g \delta \rho} N^{4/3}$$

где  $f_{1,2}$  - функции безразмерных аргументов,  $\gamma_j$  - параметры формы,  $E_f$  - энергия флуктуационного движения агрегатов.

На основе трехфазной модели исследована одномерная задача об оседании частиц суспензии в длинной вертикальной трубке и проанализированы случаи малой концентрации  $C, H \ll 1$  и большой концентрации  $C, H \sim 1$ , для которых удалось получить аналитические оценки влияния параметров модели на скорость оседания агрегатов. В работах [9,10] на основе трехфазной модели исследовано оседание эритроцитов крови как агрегирующих частиц в однородном и неоднородном поле сил. Задача сводится к гиперболической системе уравнений для  $C, H, w = H/N$  и ее решение найдено методом характеристик. Численные расчеты показали, что при оседании можно выделить зоны чистой плазмы (в верхней части трубки), зоны оседающих агрегатов (в средней части) и зоны уплотняющегося осадка (в нижней части), причем протяженность этих зон зависит от параметров модели. Теоретические результаты соответствуют экспериментальным исследованиям, проведенным на базе лаборатории аллергологии Харьковского института дерматологии [9,10]. Было показано, что протяженность средней зоны, которая отличается по цвету от нижней и верхней и поэтому легко регистрируется, зависит от состояния жидкой фазы (плазмы крови) и агрегационных свойств клеток (эритроцитов). На основе проведенного исследования была предложена методика выявления лекарственной и пищевой аллергии по различиям скорости оседания и протяженности средней зоны в интактной крови и в порциях крови с малыми добавками потенциальных аллергенов [11].

**Выводы.** Математические модели, используемые при описании процессов агрегации, структурообразования и разделения фаз в биокolloидах и суспензиях и основанный на дискретном уравнении Смолуховского, его непрерывном аналоге и их многочисленных модификациях, основанных на учете особенностей кинетики агрегации и свойств твердой и жидкой фаз, достаточно хорошо описывают процессы, протекающие во взвешях органических макромолекул, крови и других биологических жидкостях, бактериальных суспензиях, включая активное перемещение бактерий в соответствии с градиентами концентрации аттрактантов и репеллентов [27]. Ежегодно появляются десятки статей, содержащих модификации перечисленных моделей с учетом поверхностного заряда частиц, неоднородного распределения поверхностного заряда у клеток, кинетики взаимодействия клетка-мостиговая молекула и др. Эти модели позволяют более детально исследовать влияние свойств живой функционирующей клетки на процессы агрегации и провести более тонкую дифференциальную диагностику заболеваний, связанных с различным составом плазмы крови и других биологических жидкостей, трактовать результаты визкозиметрии в приборах, исследующих микрообъемы жидкостей, например, порций крови, содержащих всего несколько сотен эритроцитов, или результаты теста СОЭ, проводимого в микротрубках [9,10]. Следует отметить, что наиболее общие термодинамические модели были разработаны представителями отечественной школы механики [12-20,31], и эти модели и сегодня успешно используются для описания поведения биологических суспензий и коллоидов.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Балмуханов Б.С., Басенова А.Т. Влияние утечки калия на обратимую агрегацию эритроцитов человека. // Биофизика. – 1999. – т.44,№3. – С.898-903.
2. Волощук В.М., Седунов Ю.С. Процессы коагуляции в дисперсных системах. – Л.:Гидрометеиздат. – 1975.
3. Галкин В.А. Уравнение Смолуховского. – М.: Физматлит, 2001. – 336с.
4. Дацок О.М., Жолонский Е.Н., Кизилова Н.Н. Анализ оседания эритроцитов в неоднородном поле сил //Электроника и связь. – 2002. - №15. – С.145-149.
5. Дацок О.М., Жолонский Е.Н., Кизилова Н.Н. Двухфазная модель оседания эритроцитов в неоднородном поле сил //Вестник ХГПУ. – 2002. -№135. – С.61-66.
6. Кизилова Н.Н. О влиянии радиального движения эритроцитов на их оседание в трубке во внешнем магнитном поле //Изв.АН СССР. МЖГ.-1991,№5.-С.120-129.
7. Кизилова Н.Н. Агрегация и оседание эритроцитов в магнитном поле //Биофизика. - 1993. - Т.38,№5. - С.826-832.
8. Кизилова Н.Н. Агрегация в магнитном поле //Современные проблемы биомеханики. Вып.9. Реология крови и микроциркуляция.- М.-1994.-С.118-135.

9. Кизилова Н.Н., Черевко В.А. Теоретическое и экспериментальное исследование оседания эритроцитов как агрегирующихся частиц в неоднородном поле сил. // Сб. трудов XIII Междунар. конф. «Современные проблемы механики сплошных сред». Ростов-на-Дону. - 2009. - т.2. - С.98-102.
10. Кизилова Н.Н., Черевко В.А. Гравитационная седиментация эритроцитов: эксперименты и теоретическая модель. // Вестник ХНУ. Сер. Математика, прикладная математика, механика. – 2009. - №875. – С.80-94.
11. Кізілова Н.М., Черевко В.О. Спосіб діагностики медикаментозної та харчової алергії. Патент на корисну модель U201009671. Укрпатент N 4759/ЗУ/10 от 13.12.2010. Опубл. 10.02.2011, бюл. №3.
12. Левтов В.А., Регирер С.А., Шадрин Н.Х. Реология крови. – М.: Медицина. – 1982. – 272с.
13. Левтов В.А., Регирер С.А., Шадрин Н.Х. Агрегация и диффузия эритроцитов. // Современные проблемы биомеханики. – М., - 1994. – С.5-34.
14. Лосев Е.С. К гидродинамической теории оседания эритроцитов // Мех. Композит. Матер. – 1980. - №1. – С.136-141.
15. Лосев Е.С. Моделирование оседания агрегирующих частиц // Изв. АН СССР. Сер.МЖГ. – 1983. - №3.-С.71-78.
16. Лосев Е.С., Нетребко Н.И., Регирер С.А. Взаимодействие гравитационного оседания и сдвиговой диффузии при движении суспензии в зазоре ротационного вискозиметра // Изв. АН СССР. Сер.МЖГ. – 1990. - №5. – С.44-51.
17. Лосев Е.С., Пичугина И.А. Группировка частиц суспензии в поле стоячей звуковой волны // Изв. АН СССР. Сер.МЖГ. – 1984. - №5. – С.81-88.
18. Лосев Е.С., Пичугина И.А., Регирер С.А. Течение суспензии в плоском канале с пористыми стенками // Изв. АН СССР. Сер.МЖГ. – 1987. - №6. – С.37-43.
19. Лушников А.А. Эволюция коагулирующих систем. Дис. на соискание степени д-ра физ.-мат. наук. М.: НИФХИ им. Карпова, 1978. 273 с.
20. Нетребко Н.И., Орлова И.В., Регирер С.А. Квазистационарное пульсирующее течение тиксотропной жидкости в цилиндрической трубке // Изв. АН СССР. Сер. МЖГ. – 1987. - №1. – С.3-9.
21. Пацегон Н.Ф., Тарапов И.Е., Федоненко А.И. Исследование физических свойств ФМЖ ультразвуковым методом // Магнитн. гидродинамика. - 1983. - N4. - С.53-59.
22. Пеньков Н.В. Коагуляционные процессы в дисперсных системах. Дис. на соискание степени д-ра физ.-мат. наук. М.: НИФХИ им. Карпова, 1992. 342 с.
23. Пискунов В.Н. Роль процессов коагуляции в формировании спектров частиц в дисперсных системах. Дис. на соискание степени д-ра физ.-мат. наук. М.: ИПГ, 1986.

24. Попель А.С., Регирер С.А., Шадрина Н.Х. Об уравнениях кинетики агрегационных процессов в суспензиях // Прикл. матем. мех. – 1975. - №1. – С.130-143.
25. Регирер С.А. К вопросу о континуальных моделях суспензий. // Прикл. матем. мех. – 1978. – т.42,№4. – С.679-688.
26. Регирер С.А., Шадрина Н.Х. О моделях тиксотропных жидкостей. // Прикл. матем. мех. – 1978. – т.42,№5. – С.856-865.
27. Регирер С.А. Лекции по биологической механике. – М.:Изд-во МГУ. – 1980. – 280с.
28. Сафронов В.С. Эволюция допланетного облака и образование Земли и планет. - М. - 1969. – 244с.
29. Федоненко А.И. Изучение магнитных свойств проводящих ферромагнитных жидкостей // Магнитн. гидродинамика. - 1983. - N2. - С.131-132.
30. Федоненко А.И., Смирнов В.И. Взаимодействие частиц и агрегирование в электропроводных магнитных жидкостях // Магнитн. гидродинамика. - 1983. - N4.
31. Шадрина Н.Х. О сдвиговых течениях тиксотропной жидкости // Изв. АН СССР. Сер. МЖГ. – 1978. - №3. – С.3-12.
32. Bell G.I. Models for the specific adhesion of cells to cells. // Science. – 1978. – vol.200. – P.618–627.
33. Bertoluzzo S.M., Bollini A., Rasia M., Raynal A. Kinetic model for erythrocyte aggregation. // Blood Cells, Molecules, and Diseases. – 1999. – vol.25,N22. – P.339-349.
34. Corry W.D., Herbert J.Meiselman. Deformation of human erythrocytes in centrifugal field. //Biophys.J. – 1978. – v.21. – p.19-34.
35. Chesnutt J.K.W., Marshall J.S. Blood cell transport and aggregation using discrete ellipsoidal particles // Computers & Fluids. – 2009. – vol.38. – P.1782–1794.
36. Fabry T.L. Mechanism of Erythrocyte Aggregation and Sedimentation. // Blood. – 1987. - vol 70,N5. – P.1572-1576.
37. Langford D. Centrifuge analysis – effects on sedimentation coefficients of angular velocity lag, of deviations from Stokes' law of drag, and of acceleration effects. // Appl. Mech. – 1969. – N4. – P.64-70.
38. Muller H. Zur allgemeinen theory der raschen Koagulation. // Kolloidchem. Beib. – 1928. - Bd.27. - S.223-250.
39. Neu B., Miesleman H.J. Depletion-mediated red blood cell aggregation in polymer solutions. // Biophys. J. – 2002/ - vol/83/ - P.2482-2490.
40. Provata A., Trohidou K.N. Spatial distribution and fractal properties of aggregating magnetic and non-magnetic particles. // Fractals. – 1998. – vol.6,N3. – P.219-230.
41. Reinhart W.H., Singh A., Straub P.W. Red blood cell aggregation and sedimentation: the role of cell shape. // British J. Haematol. – 1989. – vol.73. – P.551-556.



42. Singh M., Rath H.J. Analysis of aggregation mechanism of erythrocytes under normal- and microgravity conditions // Adv. Space Res. – 1995. – vol.16,N7. – P.239-242.
43. Smoluchowski M. Uber Brownsche Molekularbewegung unter Einwirkung ausserer Krafte und deren Zusammenhang mit der verallgemeinerten Diffusionsgleichung. // Ann. Phys. – 1915. - Bd48. - S.1103. Гихман И. И., Скороход А. В., Теория случайных процессов, т. 2, М., 1973.
44. Smoluchowsky M. Drei Vortage uber Diffusion, Brounische Bewegung und Koagulation von Kolloidteilchen. // Phys. Zeits., 1916, Bd. 17, S. 557-585 (Пер. с нем. в кн.: Броуновское движение. – М.: ОНТИ, 1936, с. 332-417).