

УДК 577.3

БИОФИЗИКА СЛОЖНЫХ СИСТЕМ

© 1993 г. КИЗИЛОВА Н.Н.

АГРЕГАЦИЯ И ОСЕДАНИЕ ЭРИТРОЦИТОВ В МАГНИТНОМ ПОЛЕ

В применении к суспензии крови исследуется система уравнений, описывающих агрегацию и оседание слабонамагничивающихся агрегирующихся частиц во внешнем постоянном неоднородном магнитном поле. Предполагается, что единственным механизмом действия поля на кровь является намагничивание эритроцитов. Показано, что оседание в магнитном поле определенной конфигурации может существенно уменьшить время оседания эритроцитов и повысить устойчивость суспензии к малым возмущающим воздействиям.

Ранее была построена одномерная модель седиментации эритроцитов с учетом их агрегации [1]. Для описания кинетики агрегации вводили числовую N и объемную C концентрации частиц следующим образом:

$$N = \int_0^{\infty} f(w) dw, C = \int_0^{\infty} wf(w) dw,$$

где $f(w)$ – функция распределения агрегатов по объему $w = C/N$. Уравнение кинетики агрегации имеет вид [2]:

$$\frac{d}{dt} f(w) = G - \text{div} j(w),$$

где G – скорость образования агрегатов, $j(w)$ – диффузионный поток агрегатов.

Для частиц, оседающих в поле силы тяжести, сближение агрегатов с последующей агрегацией может происходить за счет разности скоростей агрегатов различного объема и за счет флуктуаций скорости. В ряде работ [3–5] было показано, что эритроциты являются слабонамагничивающимися частицами, значения удельной магнитной восприимчивости которых $\chi \sim 10^{-6}$ имеют порядок, характерный для слабых пара- и диамагнетиков. Следовательно, можно выделить еще один механизм агрегации за счет сближения частиц, движущихся во внешнем неоднородном магнитном поле.

Цель данной работы – построение и исследование системы уравнений, описывающих оседание эритроцитов с учетом движения и агрегации в магнитном поле.

Математическая модель. Будем рассматривать кровь как двухфазную среду, состоящую из несжимаемых слабонамагничивающихся частиц (фаза 1) и несущей несжимаемой ньютоновской жидкости (фаза 2). В общем случае $\chi = \chi(C, H, T)$, где H – напряженность магнитного поля, T – температура. Зависимость $\chi(T)$ исследовалась экспериментально [6]. Для простоты

можно принять, что суспензия термостатирована. Учитывая, что эритроциты являются слабыми пара- или диамагнетиками в зависимости от содержащихся форм гемоглобина, положим $\chi = \chi(C)$. Магнитные силы, действующие на фазы, будут определяться эффективными параметрами $\chi_1 = C \chi_s$, $\chi_2 = (1 - C) \chi_f$, где χ_s и χ_f — истинные магнитные восприимчивости частиц и жидкости. На малых частотах эритроциты можно считать непроводящими, а плазму — слабым проводником ($\sigma_f \sim 10^{-2}$ (Ом·м)⁻¹) [7]. Пренебрегая индуцированным магнитным полем и магнитным взаимодействием частиц ($\chi_s \ll 1$), пондеромоторные силы, действующие на фазы, можем записать в виде [8]:

$$F^\alpha = \chi_\alpha \Delta(H^2/2), \alpha = 1; 2.$$

Уравнения баланса концентрации, массы и импульсов фаз имеют вид:

$$\begin{aligned} \frac{\partial N}{\partial t} + \operatorname{div} N v^1 &= G \\ \frac{\partial \rho^\alpha}{\partial t} + \operatorname{div} \rho^\alpha v^\alpha &= 0 \end{aligned} \quad (1)$$

$$\rho^\alpha \frac{\partial v^\alpha}{\partial t} + \rho^\alpha (v^\alpha \nabla) v^\alpha = -\operatorname{div} \hat{\rho}^\alpha + R^\alpha + F^\alpha + Q^\alpha.$$

Здесь v^α — векторы скоростей фаз, R^α — силы межфазного взаимодействия, $\hat{\rho}^\alpha$ — тензоры напряжений фаз, $\rho^1 = C \rho_s$, $\rho^2 = (1 - C) \rho_f$, ρ_s и ρ_f — истинные плотности частиц и жидкости, Q^α — сила тяжести, G — скорость образования агрегатов. Выражения для $\hat{\rho}^\alpha$ и R^α из термодинамических соображений без учета деформационных и температурных явлений и перекрестных эффектов получены в [9].

Рассмотрим оседание частиц в трубке радиуса R и длины L ($R/L \ll 1$) во внешнем осесимметрическом магнитном поле $H = H_r e_r + H_x e_x$ и поле силы тяжести в цилиндрической системе, связанной с трубкой (верхний конец трубки $x = 0$, дно — $x = L$). Первоначально среда покоится и представляет идеально перемешанную суспензию одиночных частиц $N = N_{\max}$ с концентрацией $C_0 = N_{\max} w_0$, w_0 — объем эритроцита. Предполагаем, что осуществляется стоксово обтекание частиц и пренебрегаем силами инерции по сравнению с вязким и начальным ускорением частиц. После этих предположений (1) примет вид:

$$\begin{aligned} \frac{\partial w}{\partial t} + v_r^1 \frac{\partial w}{\partial r} + v_x^1 \frac{\partial w}{\partial x} &= G_1, \\ \frac{\partial C}{\partial t} + \frac{1}{r} \frac{\partial}{\partial r} r C v_r^1 + \frac{\partial}{\partial x} C v_x^1 &= 0, \\ \frac{\partial}{\partial x} [C v_x^1 + (1 - C) v_x^2] + \frac{1}{r} \frac{\partial}{\partial r} r [C v_r^1 + (1 - C) v_r^2] &= 0, \end{aligned} \quad (2)$$

$$C \frac{\partial p}{\partial r} = \chi_s C \psi_r - D(v_r^1 - v_r^2),$$

$$(1 - C) \frac{\partial p}{\partial r} = \chi_r (1 - C) \psi_r + D(v_r^1 - v_r^2),$$

$$C \frac{\partial p}{\partial x} = \chi_s C \psi_x - D(v_x^1 - v_x^2) + \rho_s g C,$$

$$(1 - C) \frac{\partial p}{\partial r} = \chi_r (1 - C) \psi_x + D(v_x^1 - v_x^2) + \rho_s g (1 - C).$$

Здесь $G_1 = -G w^2/C$, $\psi_r = \partial/\partial r (H^2/2)$, $\psi_x = \partial/\partial x (H^2/2)$, D - феноменологический коэффициент, обобщающий стоксово сопротивление движущейся частице. Из теории размерностей получено [1]:

$G = -k C^2/w^2$, $D = \zeta \eta w^{1/3} \varphi(C)$, где ζ - постоянная, характеризующая геометрическую форму агрегатов, $\varphi(C) = (1 - C)^{-\gamma}$ характеризует стесненность обтекания агрегатов. Для сферических частиц $\gamma = 2,5$.

Геометрия задачи делает возможным переход к квазиодномерной системе путем осреднения параметров по сечению трубки. Если концентрация постоянна в каждом сечении ($C = C(t, x)$, $N = N(t, x)$), можно ввести осредненные параметры

$$\langle f \rangle = 2R^{-2} \int_0^R r f dr,$$

так что $\langle f(C, N) \rangle = f(\langle C \rangle, \langle N \rangle)$.

Показано [8], что такое распределение частиц может осуществляться во внешнем магнитном поле, компоненты которого удовлетворяют условию $\Omega_r/\Omega_x \ll R/L$, где $\Omega_r = \delta\chi C (1 - C)^2 \psi_r D^{-1}$, $\Omega_x = (\psi_x \delta\chi + g\delta\rho) C (1 - C)^2 D^{-1}$, $\delta\chi = \chi_s - \chi_r$.

Это условие выполнено, например, для магнитного поля соленоида длиной $l > 2L$, когда $\psi_r \approx 0$. Для более коротких соленоидов, где $\psi_r \sim \psi_x$, при расчетах необходимо учитывать движение и агрегацию в плоскости сечения. Равномерное распределение агрегатов в плоскости сечения предполагалось и при рассмотрении гравитационного оседания [1], где $\Omega_r/\Omega_x = 0$.

Будем рассматривать $\psi_r = hr$, $\psi_x = q + px$. Знак h определяет, будет происходить сближение ($h < 0$) или удаление клеток относительно оси трубки. Расчеты при использовании (2) в случае $\psi_x = -g\delta\rho/\delta\chi$, когда происходит только радиальное движение, показывают, что при $\psi_r = -r$ оси трубки образуется скопление агрегатов с постоянной при $r \in [0, r_s(t)]$ для каждого x концентрацией $C(t)$, причем $C(t)$ - возрастающая, а $r_s(t)$ - убывающая функции времени. У стенок трубки образуется зона чистой плазмы. Будем считать, что при оседании в магнитном поле ($\psi_x \neq 0$, $\psi_r = -r$) также осуществится равномерное распределение агрегатов, так что можно положить

$$C(t, r, x) = \begin{cases} C(t, x), & r \leq r_s \\ 0, & r_s < r \leq R \end{cases} \quad (3)$$

$$N(t, r, x) = \begin{cases} N(t, x), & r \leq r_s \\ 0, & r_s < r \leq R \end{cases}$$

и перейти к осредненным переменным

$$\langle f \rangle = 2r_s^2 \int_0^{r_s} r f dr. \quad (4)$$

Будем считать, что агрегация за счет радиального сближения существенна, если за время T оседания на величину порядка L радиальное смещение частиц δ будет порядка R . В [10] получено, что

$$\delta / R = \delta \chi_r | \psi_r | L / (g \delta \rho + \psi_x \delta \chi_r) R.$$

Рассмотрим приближенное решение, связанное с выбором $G_1 = -k C_0$ [1], которое качественно, а при достаточно больших C_0 и количественно близко к точному. Если характеризовать «сгребующее» влияние поперечной силы параметром δ , то можно считать, что кинетика агрегации в магнитном поле будет определяться параметром C_0^* , имеющим смысл начальной концентрации частиц, оседающих в трубке радиуса $(R - \delta)$. Тогда из условия сохранения массы эритроцитов получим $C_0^* = C_0 R^2 / (R - \delta)^2$,

$$G_1 = -k C_0 / (1 - 2\delta / R + \delta^2 / R^2).$$

Переходя к осредненным по (4) параметрам, из (2) получим систему, которая совпадает с полученной при осреднении в [8], если внешнее магнитное поле таково, что $\psi_x(r, x)$ мало меняется вдоль $r \in [0, R]$. Система имеет вид (значки осреднения опущены):

$$\begin{aligned} \frac{\partial N}{\partial t} + \frac{\partial}{\partial x} N v_x^1 &= -k N^2 \Delta + 2k C (1 - C)^{4,5} \\ \frac{\partial C}{\partial t} + \frac{\partial}{\partial x} C v_x^1 &= 2k C (1 - C)^{4,5} \\ \frac{\partial}{\partial x} [C v_x^1 + (1 - C) v_x^2] &= 0 \end{aligned} \quad (5)$$

$$C \frac{\partial p}{\partial x} = \chi_s \psi_x C + \rho_s g C - D(v_x^1 - v_x^2)$$

$$(1 - C) \frac{\partial p}{\partial x} = \chi_r \psi_x (1 - C) + \rho_r g (1 - C) + D(v_x^1 - v_x^2),$$

где

$$\Delta(x, t) = 2r_s^2 \int_0^{r_s} [1 - 2\delta(x, r) / R + \delta^2(x, r) / R^2]^{-1} r dr.$$

Можно свести (5) к системе в переменных C, w :

$$\frac{\partial C}{\partial t} + \frac{\partial}{\partial x} C v_x^1 = 2k C (1 - C)^{4,5}$$

$$\frac{\partial w}{\partial t} + v_x^1 \frac{\partial w}{\partial x} = \Delta k C \quad (6)$$

$$v_x^1 = C(1-C)^2 g \delta \rho (1+\chi) D^{-1}$$

$$\chi = \delta \chi \psi_x / g \delta \rho,$$

где k – константа агрегации.

Краевые условия имеют вид:

$$C(0, x) = C_0, w(0, x) = w_0, v_x^1(t, L) = 0. \quad (7)$$

Обсуждение результатов. Система (6), (7) может быть решена численно методом характеристик. В общем случае $\Delta = \Delta(r_s)$, и для численных расчетов необходимо знать зависимость $r_s = r_s(x, t)$ из результатов экспериментов или разумных предположений о виде этой зависимости.

Решение квазиодномерной системы (6), (7) совпадает с точным решением (2), если внешнее магнитное поле удовлетворяет условию

$$\frac{\partial}{\partial r} \left[\text{div} \vec{\psi} \frac{\psi_x(1+\chi)}{\psi_r^2 + \psi_x^2(1+\chi)^2} \right] = \frac{\partial}{\partial x} \left[\text{div} \vec{\psi} \frac{\psi_r}{\psi_r^2 + \psi_x^2(1+\chi)^2} \right]. \quad (8)$$

Это условие выполнено в случае $\psi_r = 0, \psi_x = 0$, а соответствующее решение совпадает с приведенным в [1]. Условие (8) справедливо также в случае $\psi_r \approx 0, \psi_x \approx \text{const } x$, рассматривавшемся в [8], и в случае $\psi_r = -hr, \psi_x = q - hx$, рассматривавшемся в [10].

При постановке теста РОЭ пользуются такой характеристикой оседания как часовой показатель, величина которого определяется как собственно агрегационными свойствами крови, так и начальной концентрацией эритроцитов [7]. В [1] предложен показатель, сильно зависящий от константы агрегации K и слабо – от C_0 . Этот показатель – время достижения максимальной скорости оседания t^* , которое определяется из соотношения

$$\int_0^{t^*} \frac{C}{1-C} v_x^1 dt = -1.$$

Результаты численных расчетов t^* приведены на рис.1. При расчетах принималось $L = 0,1$ м, $R = 10^{-3}$ м, $\eta = 15 \cdot 10^{-3}$ кг/м·с, $\rho_s = 1080$ кг/м³, $\rho_f = 1030$ кг/м³, $\chi_s = 10^{-6}$, $\chi_f = 10^{-7}$, $w_0 = 0,87 \cdot 10^{-16}$ м³. Значения $K = 10^4$ получены из экспериментов по гравитационному оседанию эритроцитов [1]. Видно, что при оседании в магнитном поле показатель t^* является информативным для оценки агрегационных свойств крови. При проведении теста РОЭ в магнитном поле определенной выше конфигурации оседание значительно ускорится.

Процессы агрегации приводят к тому, что оседание эритроцитов неустойчиво по отношению к малым изменениям однородного распределения клеток в плоскости поперечного сечения трубки. Поэтому результат теста РОЭ может определяться не только агрегационными свойствами крови. Случайное механическое воздейст-

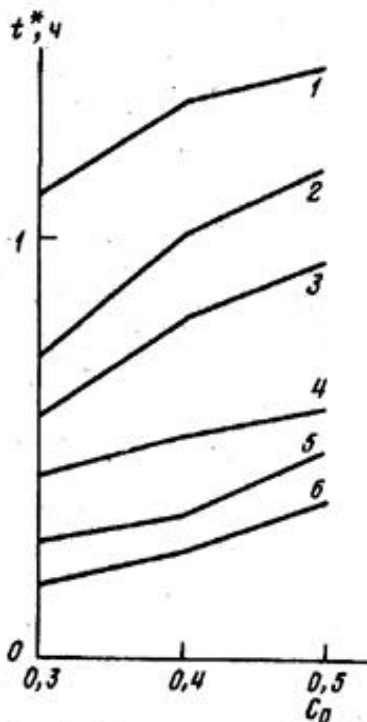


Рис.1. Зависимость t^* от C_0 при гравитационном оседании (1 и 4), оседании в магнитном поле $\psi_r=0, \psi_x=2-x$ (2 и 5) и $\psi_r=r, \psi_x=2-x$ (3 и 6) при различных константах агрегации: (1), (2), (3) – $K=10^5$; (4), (5), (6), $K=10^6$

вие может привести к образованию в верхней части трубки крупного агрегата, что вызовет резкое ускорение оседания. Анализ системы (2) и численные расчеты [11] показывают, что во внешнем магнитном поле инкремент неустойчивости может стать меньше, чем при гравитационном оседании. Будем считать, что оседание практически устойчиво, если $t^* \leq 2\pi/\omega$, где ω — частота волны возмущения $\lambda = \lambda^* \exp[i(mr + nx - \omega t)]$, дестабилизирующего систему, m и n — волновые числа, λ^* — амплитуда. Тогда при оседании в магнитном поле имеются области значений ψ_r и ψ_x , в которых оседание практически устойчиво, что видно из рис.2. При расчетах принималось $C_0 = 0,4$, $\eta = 15 \cdot 10^{-3}$ кг/м·с, $m/n = 1$, $K \in [10^5, 10^8]$. Расчеты показывают, что поперечная магнитная сила оказывает большее стабилизирующее действие, чем продольная. В диапазоне реальных магнитных полей $\psi \approx 10^{12} + 10^{13}$ А²/м³ стабилизация достигается при $K < 1,5 \cdot 10^8$, что охватывает практически весь диапазон возможных скоростей агрегации крови человека.

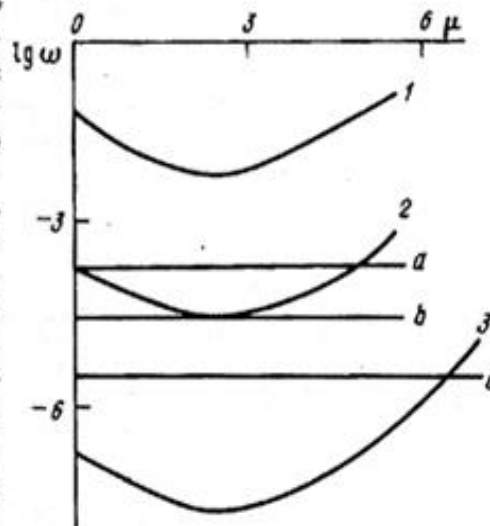


Рис.2. Зависимость инкремента неустойчивости ω от безразмерного параметра $\mu = (\chi_s(1 - C_0) + \chi_t C_0)(1 - C_0)/g\delta\rho + \psi_x \delta\chi(m/n\psi_r + \psi_x)$ при разных значениях κ : 1 — $\kappa = 0$, 2 — $\kappa = -0,95$, 3 — $\kappa = -0,999$. Под каждой из прямых a, b, c находится область значений ω , определяющих устойчивое оседание для $\kappa = 0, -0,95, -0,999$ соответственно

Имеющиеся в литературе экспериментальные результаты говорят о том, что намагничивание эритроцитов может являться не единственным механизмом действия поля. Так, при воздействии неоднородного магнитного поля на кровь *in vitro* наблюдалось изменение концентрации белков C_p в сыворотке и рН крови [11,12]. Следовательно, возможно изменение агрегационных свойств за счет изменения вязкости плазмы, поскольку $\eta = \eta(C_p)$ [7]. Сильнее всего влияет на η изменение концентрации фибриногена. Изменение концентрации прокоагулянтов в плазме наблюдалось в постоянном магнитном поле [14]. Электронно-микроскопические исследования [12,13] показали, что в постоянном магнитном поле образуются комплексы из белковых молекул. Возможно изменение агрегационных свойств суспензии, которые зависят от молекулярной массы белков, формирующих мостиковые связи между поверхностями клеток.

Имеются данные об изменении агрегационных и электрических свойств тромбоцитов [15,16] и эритроцитов в электромагнитных [17] и постоянных магнитных полях [15]. Возможно, есть зависимость флуктуационного механизма агрегации от параметров электромагнитного поля, о чем свидетельствуют результаты экспериментов [18,19].

Заключение. Таким образом, при оседании во внешнем магнитном поле в число аргументов функции G должны входить безразмерные параметры, характеризующие поле. Пока количественные данные о зависимости входящих в выражение для G параметров от характеристик поля отсутствуют, представляется возможным учесть лишь намагничивание и движение эритроцитов в неоднородном магнитном поле. Результаты последующих экспериментов могут быть использованы в рамках предложенной модели для более детального изучения поведения суспензии эритроцитов в магнитном поле.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Лосев Е.С. // Изв. АН СССР. МЖГ. 1983. № 3. С.71.
2. Регирер С.А., Шадрин Н.Х. // ПММ. 1978. № 5. С.856.
3. Кондорский Е.И., Норина С.Б., Литвинчук Н.В. и др. // Биофизика. 1981. Т.26. С.1104.
4. Пирузян Л.А., Кузнецов А.А., Чиков В.М. // Изв.АН СССР. Сер.биол. 1980. № 5. С.645.
5. Пирузян Л.А., Кузнецов А.А., Чиков В.М. и др. // Изв. АН СССР. Сер.биол. 1984. № 1. С.28.
6. Шалыгин А.Н., Кротов К.А. // Биофизика. 1988. Т.33. С.529.
7. Левтов В.А., Регирер С.А., Шадрин Н.Х. Реология крови. М.: Медицина, 1982. 272 с.
8. Сивакова Н.Н. // Изв.АН СССР. МЖГ. 1987. № 5. С.77.
9. Регирер С.А. // ПММ. 1978. № 4. С.379.
10. Кизилова Н.Н. // Изв. АН СССР. МЖГ. 1991. № 5. С.120.
11. Кизилова Н.Н. // Изв. АН СССР. МЖГ. 1989. № 6. С.66.
12. Иванова С.Н. // Биологическое действие электромагнитных полей. Всесоюз.симп. Пушкино, 1982. С.82.
13. Иванова С.Н. Магнитные поля в теории и практике медицины. Куйбышев, 1984. С.70.
14. Фесенко В.А. Применение магнитных полей в клинической медицине и эксперименте. // Тез.докл.обл.конф., Куйбышев, 1979. С.124.
15. Русяев В.Ф., Куксинский В.Е., Шефтель И.Е. Биофизика. 1976. Т.21. С.679.
16. Русяев В.Ф. // Пробл.гематол. и перелив. крови. 1979. № 2. С.19.
17. Исмаилов Э.Ш. // Биофизика. 1977. Т.22. С.493.
18. Опалинская А.М., Агулова Л.П. Живые системы в электромагнитных полях. Изд-во Томск.ун-та, 1981.
19. Плеханов Г.Ф. Реакции биологических систем на магнитные поля. М.: Наука, 1978. С.59.

Харьковский государственный университет
им. А.М.Горького

Поступила в редакцию
04.02.1992

AGGREGATION AND SEDIMENTATION OF ERYTHROCYTES IN A MAGNETIC FIELD

KIZILOVA N.N.

Kharkov University

The system of equations describing aggregation and settling of erythrocytes or other weakly magnetizable aggregating particles in an external constant inhomogeneous magnetic field is investigated. The magnetic force applied to erythrocytes was assumed to be the basic mechanism of field action on the blood. It is shown that the magnetic field with a special configuration may decrease the sedimentation time and increase the suspension stability to small perturbations.