



<https://doi.org/10.34883/PI.2022.11.1.017>
УДК 616-01/-099; 616-7



Чураков А.В.✉¹, Чураков К.А.²

¹ Белорусский государственный университет информатики и радиоэлектроники,
Минск, Беларусь

² Колледж бизнеса и права, Минск, Беларусь

Современные подходы к математическому моделированию в лабораторно-клинической диагностике

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: Чураков А.В. – обзор литературы, редактирование; Чураков К.А. – концепция и дизайн исследования.

Подана: 17.02.2022

Принята: 07.03.2022

Контакты: anchurakov@gmail.com

Резюме

Современные пилотные научные биоинженерные исследования в области медицины ориентированы на создание технологий, диагностикумов и оборудования, востребованных практикой здравоохранения. Подходы для решения этих важнейших задач сегодня некорректны без математического моделирования физико-химических процессов, лежащих в основе работы оборудования. Поэтому требуется иметь представление об основах и возможностях методов, лежащих в алгоритмах математического моделирования, применяемого в лабораторно-клинической диагностике. На примере математической модели диэлектрофореза рассмотрены подходы к моделированию лабораторно-диагностического устройства.

Платформа COMSOL Multiphysics может быть как базисной, так и этапной при создании и вычислении модели ввиду совместимости с модулем расширения LiveLink™, позволяющим устанавливать модель и ее элементы из других платформ, а также обращаться к любому узлу, проводить дополнительную пред- или постобработку и автоматизировать расчеты за счет пользовательских скриптов и циклов. Изучение предоставляемой моделью информации позволит исследователям и разработчикам с успехом решать фундаментальные задачи в области создания новых, перспективных к использованию инновационных технологий лабораторно-диагностического исследования, базирующихся на разработке описанного моделью оборудования.

Ключевые слова: медицинские и биоинженерные науки, физические и химические свойства, математическое моделирование, программные платформы, модули, COMSOL Multiphysics

Churakov A.¹✉, Churakov K.²

¹ Belarusian State University of Informatics and Radioelectronics, Minsk, Belarus

² College of Business and Law, Minsk, Belarus

Modern Approaches to Mathematical Modeling in Laboratory-Clinical Diagnostics

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: Churakov A. – literature review, editing; Churakov K. – study concept and design.

Submitted: 17.02.2022

Accepted: 07.03.2022

Contacts: anchurakov@gmail.com

Резюме

Modern pilot scientific bioengineering research in the field of medicine is focused on the creation of technologies, diagnostics and equipment that are in demand in healthcare practice. Approaches to solve these important problems are currently incorrect without mathematical modeling of the physical and chemical processes underlying the operation of the equipment. Therefore, it is necessary to have an idea of the basics and possibilities of mathematical modeling applicable in laboratory and clinical diagnostics. On the example of a mathematical model of dielectrophoresis, approaches to modeling a laboratory diagnostic device will be considered. The COMSOL Multiphysics platform can be both basic and step-by-step when creating and calculating a model due to its compatibility with the LiveLink™ extension module, which allows you to install the model and its elements from other platforms, as well as access any node, perform additional pre - or post-processing, and automate calculations using custom scripts and loops. The study of this information will allow researchers and developers to accurately and fundamentally solve the tasks set when creating innovative technologies and devices for laboratory diagnostics. This will allow researchers and developers to solve their tasks accurately and fundamentally.

Keywords: medical and bioengineering sciences, physical and chemical properties, mathematical modeling, software platforms, models, COMSOL Multiphysics

Клиническая лабораторная диагностика является весьма важным звеном в диагностике различных форм патологии и динамической оценке эффективности проводимой терапии. К тому же из всех медицинских наук она наиболее приближена к точным наукам. На стадии пилотных исследований при создании новых лабораторно-диагностических технологий оптимальным оказалось использование мультифизического и математического моделирования, современные подходы к применению которого в области лабораторной медицины представлены в данной статье.

Основное достоинство математического моделирования как научного метода познания состоит в возможности подмены реальных объектов их математическими аналогами, представляющими собой одно или несколько уравнений, описывающих в упрощенной форме отдельные процессы, компоненты или целостные объекты.



Это позволяет проводить в численной форме на модели эксперименты, которые слишком трудоемки или невозможны при работе с системой-оригиналом, а также могут нанести значительные повреждения системе, чувствительной к внешнему воздействию.

Математические модели служат точным и эффективным средством для формализованного описания механизмов изучаемых процессов, проведения исследований, прогнозирования и т. д. [6, 7].

По способу реализации можно выделить два основных типа математических моделей, используемых в медицине: аналитические (эмпирические) и имитационные. Если рассматривать наиболее простую математическую модель, в которой присутствует только одна переменная X , зависящая от одного фактора t , то ее можно представить в следующем виде: $X(t) = F(X_0, t)$, где F – некая функция, отражающая зависимость X от t . При рассмотрении моделей, включающих более одной переменной, F является разрешающим оператором совокупности математических соотношений между переменными и факторами. В случае когда для F найдено точное аналитическое выражение, позволяющее для любого начального условия определить значение переменной X для любого t , модель принято считать аналитической. Однако приведенная классификация моделей является достаточно условной. Деление на аналитические и имитационные модели осуществлено по наиболее общему признаку – по способу реализации. Но возможны и другие подходы, которые диктуются задачами, решаемыми с помощью математического моделирования в той или иной области медицинских наук.

Особенности применения метода математического моделирования в лабораторно-диагностических исследованиях в общих чертах совпадают с особенностями, отмеченными для математического моделирования в целом. Специфика моделирования определяется сущностью и характером изучаемых объектов и явлений [7]. Поскольку исследования в лабораторной диагностике осуществляются на субклеточном, клеточном уровнях и уровне клеточных популяций, то большинство созданных к настоящему времени моделей посвящено исследованию механизмов и последствий воздействия агрессивных факторов различного генеза на клетки, генетические структуры, клеточные органоиды и высокомолекулярные химические соединения, входящие в их состав. Исследованные явления имеют ярко выраженный вероятностный характер, поскольку при формировании ответного эффекта осуществляется взаимодействие множества случайных событий и происходит наложение стохастики нескольких порядков. Насколько широк спектр объектов, процессов и проблем, которые решаются в лабораторной диагностике с помощью метода математического моделирования, настолько разнообразны используемые модели. Модели в лабораторно-клинической диагностике достаточно произвольно подразделяются по различным критериям, например, по уровню физико-химической организации объекта моделирования, поэтому было предложено выделить так называемые аппаратные и системные модели. По способу реализации наиболее распространенным типом математических моделей, использующихся в лабораторной диагностике в прошлом, а также в настоящее время, являются аналитические модели, которые представляют собой единичные математические уравнения разной степени сложности. Их применение основано в первую очередь на методах качественной теории дифференциальных уравнений, теории колебаний и теории бифуркаций.

Следует отметить, что при создании лабораторно-клинических математических моделей для исследователя существует особая опасность необоснованного применения чисто математических построений без учета физиологических и биохимических состояний изучаемых процессов. В качестве примера использования в клинико-лабораторной практике возможностей и алгоритмов математического моделирования в Comsol Multiphysics рассмотрим математическую модель диэлектрофореза (ДЭФ) как достаточно востребованного клинической практикой лабораторного теста [1–4]. Диэлектрофорез – это явление, при котором на диэлектрическую частицу действует сила, когда она подвергается воздействию неоднородного электрического поля. Электрическое поле вызывает поляризацию в частицах, которые затем подвергаются действию силы ДЭФ, пропорциональной градиенту электрического потенциала. Сила ДЭФ чувствительна к размеру, форме и диэлектрическим свойствам частиц. Это позволяет использовать ДЭФ для разделения различных видов частиц. Одно из применений этого метода в области биоинженерии – его использование для отделения различных видов клеток из их смеси, и прежде всего для фракционирования морфологических элементов крови. Пример, приведенный в настоящей статье, показывает, как именно красные кровяные клетки (эритроциты) могут быть избирательно выделены и отделены от тромбоцитов крови. Такое фракционирование важно потому, что «загрязнение» образцов тромбоцитами, участвующих в процессах свертывания крови, может привести к их непригодности для последующего тестирования после образования густка.

Вводная информация о модели

Используя тот факт, что тромбоциты являются самыми маленькими безъядерными клетками крови, можно выполнить их фракционирование на основе размера, то есть отделить тромбоциты от красных кровяных телец с помощью силы ДЭФ, создаваемой пространственно неоднородным электрическим полем, которое способно воздействовать даже на электрически нейтральные частицы.

Эта модель демонстрирует непрерывное отделение тромбоцитов от эритроцитов (эритроцитов) с использованием функции ДЭФ, доступной в трассировке частиц для интерфейса потока жидкости.

Определение модели

Диэлектрофорез – это движение частиц в неоднородном электрическом поле, обусловленное взаимодействием индуцированных диполей частиц с пространственным градиентом нормы электрического поля. Когда электрическое поле вычисляется в частотной области, функция ДЭФ добавляет следующий вклад в общую силу, действующую на частицы:

$$F_{\text{dep}} = 2\pi r_p^3 \epsilon_0 \text{real}(\epsilon_r^*) \text{real}\left(\frac{\epsilon_{r,p}^* - \epsilon_r^*}{\epsilon_{r,p}^* + 2\epsilon_r^*}\right) \nabla |E_{\text{rms}}|^2,$$

где r_p (единица СИ, м) – радиус сферической частицы в поле;

$\epsilon_0 = 8.854187817 \cdot 10^{-12}$ F/m – диэлектрическая проницаемость вакуума;

ϵ_r^* (безразмерная) – сложная относительная диэлектрическая проницаемость жидкости;



$\epsilon_{r,p}^*$ (безразмерная) – сложная относительная диэлектрическая проницаемость частицы;

E_{rms} (единица СИ, В/м) – среднеквадратичное электрическое поле.

Для полей, которые вычисляются в частотной области, комплексная диэлектрическая проницаемость может быть выражена как:

$$\epsilon^* = \epsilon - \frac{i\sigma}{\omega},$$

где ϵ (единица СИ, Ф/м) – диэлектрическая проницаемость;

σ (единица СИ, С/м) – электропроводность;

ω (единица СИ, Гц) – угловая частота электрического поля.

Подузел Shell может быть добавлен к узлу силы ДЭФ для моделирования силы ДЭФ на частицах с тонкими диэлектрическими оболочками. Комплексная диэлектрическая проницаемость оболочки может отличаться от комплексной диэлектрической проницаемости остальной частицы.

При расчете диэлектрофорезной силы комплексная диэлектрическая проницаемость частицы заменяется эквивалентной комплексной относительной диэлектрической проницаемостью ϵ_{eq}^* однородной частицы, содержащей как оболочку, так и внутреннюю часть частицы:

$$\epsilon_{eq}^* = \epsilon_s^* \frac{\left(\frac{r_o}{r_i}\right)^3 + 2\left(\frac{\epsilon_{r,p}^* - \epsilon_{r,s}^*}{\epsilon_{r,p}^* - 2\epsilon_{r,s}^*}\right)}{\left(\frac{r_o}{r_i}\right)^3 - \left(\frac{\epsilon_{r,p}^* - \epsilon_{r,s}^*}{\epsilon_{r,p}^* + 2\epsilon_{r,s}^*}\right)},$$

где r_o и r_i (единица СИ, м) – внешний и внутренний радиусы оболочки соответственно;

$\epsilon_{r,p}^*$ (безразмерная) – сложная относительная диэлектрическая проницаемость частицы;

$\epsilon_{r,s}^*$ (безразмерная) – сложная относительная диэлектрическая проницаемость внешней оболочки.

Для этой модели параметры оболочки для тромбоцитов и эритроцитов соответственно получены из работы 2 и исх. 3.

Настоящая модель основана на устройстве «лаборатория на чипе», описание которого представлено на рис. 1, иллюстрирующем данное устройство.

Устройство состоит из двух входов, двух выходов и разделительной области, в которой неоднородное электрическое поле, создаваемое расположением электродов переменной полярности, изменяет траектории частиц. На рис. 1 показана схема моделируемой геометрии.

Как видно из рисунка, скорость входа для нижнего входа значительно выше (853 мкм/с), чем для верхнего входа (154 мкм/с), чтобы сфокусировать все попавшие частицы в направлении верхнего выхода.

Модель использует следующие физические интерфейсы (модули):

- вязкое течение – для моделирования потока жидкости, электрические токи – для моделирования электрического поля в микроканале;

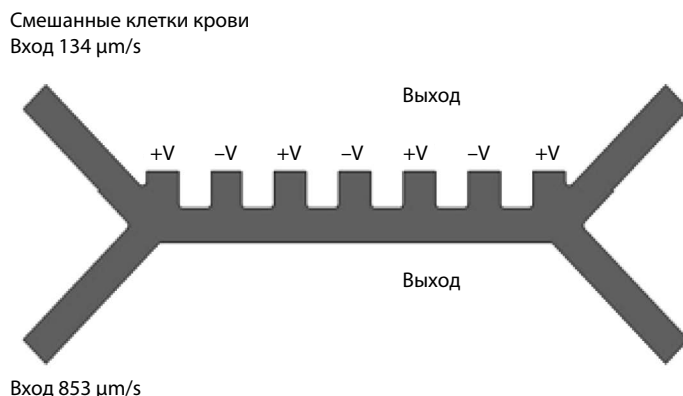


Рис. 1. Двумерная геометрия моделируемого устройства (подробности представлены в работе 1). Скорость впуска для нижнего впускного отверстия значительно выше, чем для верхнего впускного отверстия, чтобы сфокусировать все впрыснутые частицы к верхнему выпускному отверстию (фокусировка потока)

Fig. 1. Two dimensional geometry of the modeled device (details are presented in Ref. 1). The inlet velocity for the bottom inlet is significantly higher than the upper inlet to focus all the injected particles toward the upper outlet (Flow focusing)

- трассировка частиц в потоке жидкости для расчета траекторий эритроцитов и тромбоцитов под действием сил сопротивления и диэлектрофоретических сил. Также используются три исследования:

1. Исследование 1 (стационарная и частотная области): решает задачи для скорости жидкости, давления и переменного электрического потенциала.
2. Исследование 2 (зависящее от времени): оценивает траектории частиц в потоке без силы ДЭФ, так что все частицы (тромбоциты и эритроциты) следуют по одному и тому же пути.
3. Исследование 3 (зависящее от времени): вычисляет траектории частиц, включая силу ДЭФ.

На рис. 2 продемонстрирован электрический потенциал в канале. При отсутствии диэлектрофоретической силы эритроциты и тромбоциты следуют по одному и тому же пути и выходят через один и тот же выход, как показано на рис. 3. При приложении диэлектрофоретической силы эти два вида разделяются из-за различий в их диэлектрических свойствах, как показано на рис. 4.

Устройство ДЭФ имеет два входа и два выхода, разделенных длинным каналом, как показано в графическом окне на рис. 5. Чтобы выделить эритроциты, образец крови, содержащий как эритроциты, так и тромбоциты, подается в фильтрующее устройство через верхний вход. Несущая жидкость подается в нижний вход. Пары от двух входов смешиваются вместе, проходя через длинный канал, в котором они подвергаются воздействию неоднородного электрического поля. Поскольку тромбоциты и эритроциты имеют различные диэлектрические свойства, каждый из них «чувствует» различную величину силы ДЭФ. Красные кровяные тельца, размер которых значительно превышает таковой тромбоцитов, «чувствуют» большую силу и поэтому отклоняются больше. Два выхода расположены таким образом, что верхний

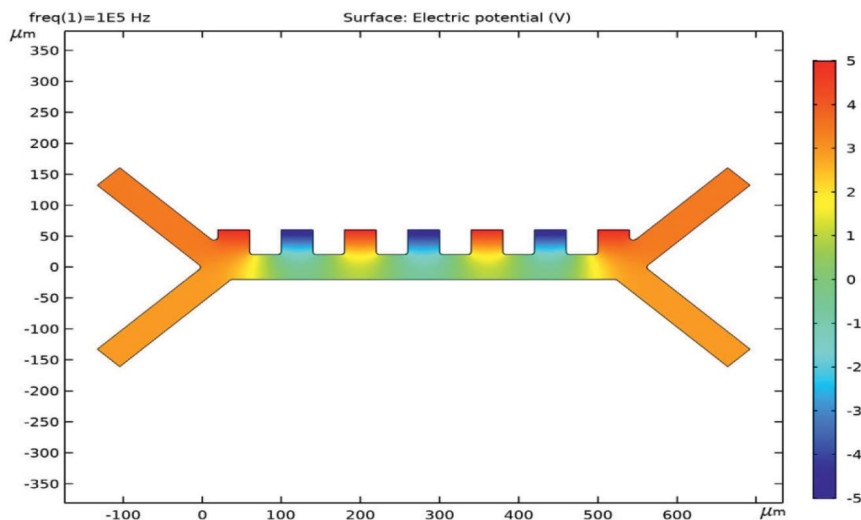


Рис. 2. Пространственное изменение электрического потенциала в микрофлюидном канале
Fig. 2. Spatial variation of the electric potential in the microfluidic channel

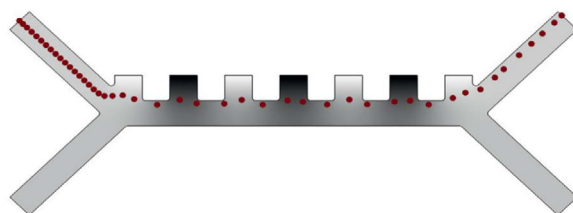


Рис. 3. Траектории частиц без применения диэлектрфоретической силы. Эритроциты отображаются красным цветом, а тромбоциты – синим. Поскольку частицы высвобождаются в одно и то же время и следуют по сходному пути, тромбоциты скрыты за эритроцитами (RBC) на рисунке

Fig. 3. Particle trajectories without dielectrophoretic force applied. The RBCs are displayed in red and the platelets in blue. Since the particles are released at the same time and follow a similar path, the platelets are hidden behind the RBCs on the figure

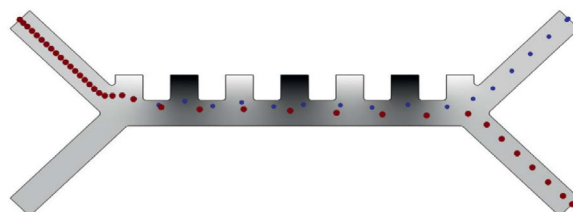


Рис. 4. Траектории частиц с приложенной диэлектрфоретической силой. Эритроциты отображаются красным цветом, а тромбоциты – синим. Для наглядности относительный размер эритроцитов (RBC) был разделен на два

Fig. 4. Particle trajectories with dielectrophoretic force applied. The RBCs are displayed in red and the platelets in blue. For sake of visualization, the relative size of the RBCs has been divided into two

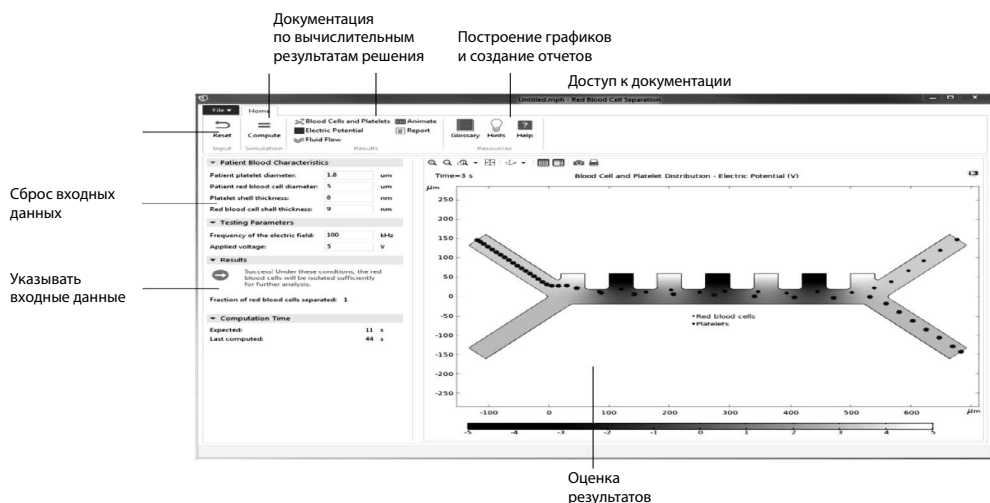


Рис. 5. Графические результаты [1, 2]
Fig. 5. Graphical results [1, 2]

выход улавливает неотраженные частицы, и только частицы, которые были отклонены, могут выйти из нижнего выхода. Таким образом, поток, который существует из нижнего выхода, обогащен красными кровяными клетками. Доля клеток, представленная эритроцитами в нижнем выходном потоке, является показателем успеха процесса фильтрации. Фракции выше 0,99 достаточно чисты, чтобы предотвратить нежелательное свертывание крови во время последующего тестирования.

Приложение имеет четыре раздела и графическое окно.

Раздел «Характеристики крови пациента» позволяет вводить информацию о размере эритроцитов и тромбоцитов, а также диаметре оболочки. Эту информацию можно определить, изучив и проанализировав образец крови с помощью микроскопии. В связи с развитием персонифицированной медицинской электроники вполне вероятно, что это может быть сделано с помощью портативного оборудования, подключенного к смартфону.

Раздел «Параметры тестирования» позволяет задать параметры фильтрации ДЭФ.

Они определяют электрическое поле и напряжение, используемые для создания силы ДЭФ.

Модель, лежащая в основе приложения, вычисляет траекторию движения эритроцитов и тромбоцитов, взвешенных в образце крови по мере их перемещения через фильтрующее устройство, решая уравнение движения для каждого набора частиц. Это уравнение задается вторым законом Ньютона в виде:

$$\frac{d}{dt} (m_p v) = F,$$

где m_p и v – масса и скорость частицы соответственно, а F – суммарная сила, испытываемая частицей.



Сила, действующая на частицы, взвешенные в жидкости, состоит из трех составляющих: силы сопротивления, которая обусловлена сопротивлением жидкости из-за вязкости; броуновской силы, которая отвечает за случайное движение взвешенных частиц, возникающее в результате столкновений с быстро движущимися молекулами жидкости; силы ДЭФ, которая обусловлена неоднородными электрическими полями. Когда эти три компонента объединены, член силы в уравнении движения задается следующим образом:

$$F = \frac{1}{\tau_p} m_p (u-v) + \zeta \sqrt{\frac{12\pi k_B \mu T r_p}{\Delta t}} + 2\pi r_p^3 \epsilon_0 \epsilon_r \nabla |E|^2,$$

где первый член – это сила сопротивления, которая пропорциональна относительной скорости между частицами и жидкостью; второй член – это броуновская сила, которая зависит от температуры жидкости и радиуса частиц; третий член – это ДЭФ, который пропорционален градиенту электрического поля [1–4].

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Рассмотренные теоретические и практические стороны математического моделирования в лабораторной диагностике предполагают следующие выводы:

1. Для реализации модели необходимо определить физико-математические законы и уравнения, которые будут лежать в основе разрабатываемой технологии и учитывать физико-химические свойства объектов и материалов, которые планируются к использованию. Создание расчетных переменных на основе полученных итераций позволит совершенствовать технологии в дальнейшем на стадии клинических испытаний.
2. Наиболее функциональное и приемлемое программное обеспечение математического моделирования предложенной модели достигается использованием последних версий Comsol Multiphysics, MATLAB и Sim4Life.

В будущем планируется ознакомить читателей журнала с новыми возможностями использования последних версий программного обеспечения математического моделирования в области лабораторной медицины.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. COMSOL Multiphysics® and COMSOL Server™ Version 5.3a / Official site 2017. Access mode to the site URL: <https://www.comsol.com> (date of application: 12.07.2020).
2. COMSOL Multiphysics® and COMSOL Server™ Version 5.3a / Official site 2017. Available at: <https://uk.comsol.com/model/dielectrophoretic-separation-of-platelets-from-red-blood-cells-17013> (date of application: 12.07.2020).
3. Piacentini N., Mernier G., Tornay R., Renaud P. Separation of platelets from other blood cells in continuous-flow by dielectrophoresis field-flow-fractionation. *Biomicrofluidics*, 2011, vol. 5, 034122.
4. Egger M., Donath E. Electrorotation measurements of diamide-induced platelet activation changes. *Biophysical Journal*, 1995, vol. 68, pp. 364–372.
5. Park S., Zhang Y., Wang T.H., Yang S. Continuous dielectrophoretic bacterial separation and concentration from physiological media of high conductivity. Supplementary information. *Lab on a Chip*, 2011, vol. 11, pp. 2893–2900.
6. Churakov A. The modern software and methodological approaches for multiphysical modelling of medical and bioengineering researches. *Innovative technology Medicine*, 2018, vol. 6, no 3, pp. 250–258. (in Russian)
7. Churakov A. Bioinformation technology of personalized evaluation of medical products at the stage of clinical trials. *Laboratory Diagnostics. Eastern Europe*, 2018, vol. 7, no 3, pp. 368–373. (in Russian)