

УДК 577.35

## ЗАВИСИМОСТЬ ИНТЕНСИВНОСТИ ВЫСВОБОЖДЕНИЯ КИСЛОРОДА ИЗ ЭРИТРОЦИТОВ ОТ СТЕПЕНИ ИХ КЛАСТЕРИЗАЦИИ В СЛАДЖИ

© 2023 г. И.А. Пономарев\*, \*\*, Г.Т. Гурия\*, \*\*, #

\*Национальный медицинский исследовательский центр гематологии Минздрава России,  
Новый Зыковский проезд, 4, Москва, 125167, Россия

\*\*Московский физико-технический институт,  
Институтский пер., 9, Долгопрудный, Московская обл., 141700, Россия

#E-mail: [guria@blood.ru](mailto:guria@blood.ru)

Поступила в редакцию 26.04.2023 г.

После доработки 26.04.2023 г.

Принята к публикации 03.05.2023 г.

Режимы прохождения эритроцитов по микрососудам определяют эффективность транспорта кислорода. В рамках представлений об упаковке эритроцитов в сладжи при прохождении ими микрососудов построена и исследована математическая модель переноса кислорода. Получено аналитическое выражение для зависимости интенсивности высвобождения кислорода от размера эритроцитарного сладжа. Найденное выражение носит инвариантный характер, не зависит от степени детализации описания изменений формы эритроцитов. Обсуждается возможное значение полученных результатов для развития методов экспресс-диагностики кислородтранспортной функции крови человека.

*Ключевые слова:* кислородтранспортная функция, эритроцитарный сладж, высвобождение кислорода, парашютообразный эритроцит, кластеризация.

DOI: 10.31857/S0006302923060121, EDN: ROWONW

Эритроциты — форменные элементы крови, играющие ключевую роль в транспорте кислорода к органам и тканям. В качестве переносчика кислорода выступает гемоглобин — белок, содержащийся в эритроцитах, способный существовать в двух формах: оксигенированной и деоксигенированной. Циркуляция кислорода в организме человека включает следующие стадии: на первой имеет место образование связей между молекулами кислорода и гемоглобина в легких; на второй — перенос эритроцитов, содержащих оксигенированный гемоглобин, с током крови к органам и тканям; а на третьей — высвобождение кислорода из эритроцитов при их деформации во время движения в микрососудах (капиллярах) [1]. Современные методы оценки снабжения кислородом организма, как правило, основаны на мониторинге первых двух стадий в транспорте кислорода — они позволяют измерять долю оксигенированного гемоглобина, фактически содержащегося в эритроцитах [2–4].

Вопросу о количестве кислорода, реально поступающего в единицу времени в органы и ткани,

*Сокращения:* РОЭ — реакция оседания эритроцитов, COVID-19 — коронавирусная инфекция 2019 года

уделяется внимание лишь в отдельных работах [5–7]. В настоящее время этот вопрос приобрел особую актуальность. Результаты целого ряда работ указывают на «наличие проблем» именно на третьей стадии транспорта кислорода [8–11]. Оказалось, что оксигенированный гемоглобин может содержаться в эритроцитах в достаточном количестве, однако при прохождении эритроцитов через микрососуды кислород из них не высвобождается [12, 13]. В таких ситуациях при нормальном уровне сатурации крови у пациентов проявляются отчетливые признаки кислородного голодания (даже асфиксии) [14, 15]. Выяснение причин такого рода эффектов стало особенно актуальным в связи с преодолением последствий пневмонии COVID-19.

В настоящей работе методами математического моделирования исследуются процессы, обусловленные изменением формы эритроцитов при их движении в микрососудах. В центре внимания находятся вопросы о высвобождении кислорода из деформированных эритроцитов при их прохождении через наиболее мелкие сосуды: микроартериолы и капилляры. Особое внимание уделяется процессам выделения кислорода из эритроцитов, сгруппированных в сладжи

(внутрисосудистые агрегаты из нескольких эритроцитов [16, 17]).

Показано, что интенсивность высвобождения кислорода из эритроцитов снижается тем сильнее, чем крупнее по размеру сладж, в который они входят. Удалось получить явное выражение для зависимости интенсивности высвобождения кислорода из эритроцитов от степени их кластеризации в сладжи (см. формулу (12)). Обсуждаются перспективы создания диагностического метода, основанного на *in vivo* регистрации сладжей, который в оперативном отношении будет более информативным, чем традиционные *in vitro* методы, используемые для оценки состояния кислородтранспортной функции крови.

### ПОСТАНОВКА ЗАДАЧИ

В работе рассматривается движение эритроцитов в микрососудах, имеющих диаметр меньший, чем размер нативных эритроцитов в крупных сосудах. Проникновение эритроцитов в микрососуды, в том числе в капилляры, связано с их деформацией. Форма движущихся в микрососудах эритроцитов может существенно видоизменяться в зависимости от объема эритроцита ( $V$ ), поверхности мембраны ( $S$ ), а также радиуса микрососуда ( $R_c$ ) [18, 19]. Движение крови в крупных сосудах принято трактовать как массоперенос гомогенной суспензии, состоящей из плазмы и находящихся в ней клеток (эритроцитов, тромбоцитов и т.д.). В микрососудах же существенную роль в динамике компонентов крови играет гетерогенность: как отдельные, так и сгруппированные в кластеры эритроциты (сладжи) перемещаются под действием сил, действующих на них со стороны плазмы. В данной работе полагалось, что эритроциты способны изменять свою форму при перемещении в микрососудах.

Как известно, изменение формы эритроцита, его деформация (см. рис. 1), происходящая в микрососудах, сопровождается десорбцией кислорода из молекул гемоглобина [20, 21]. Кислород, высвободившийся в результате деформации эритроцита, способен диффундировать через мембрану эритроцита в окружающую плазму. При этом скорость высвобождения кислорода из деформированных эритроцитов полагается прямо пропорциональной площади их мембраны, непосредственно находящейся в контакте с плазмой крови.

Из качественных соображений понятно, что при кластеризации отдельных эритроцитов в сладжи величина поверхности мембраны, непосредственно находящейся в контакте с плазмой крови, заведомо меньше суммарной поверхности всех входящих в сладжи эритроцитов. Вследствие этого интенсивность высвобождения кислорода

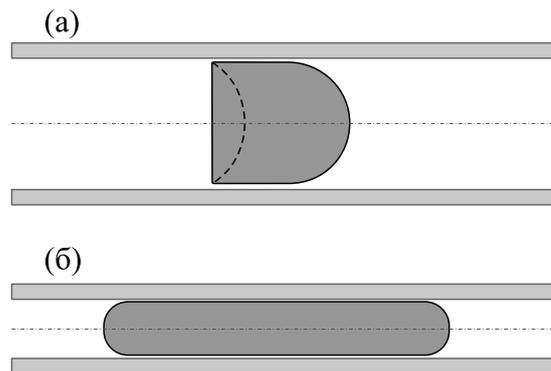


Рис. 1. Формы эритроцита при движении в микрососудах: (а) – парашютообразная форма; (б) – продолговатая форма, подобная «столбику».

из эритроцитов, входящих в сладжи, должна быть меньше, чем из эритроцитов, имеющих возможность отдельно перемещаться в капиллярах.

Целью развитого в настоящей работе подхода являлось нахождение явного выражения для зависимости интенсивности высвобождения кислорода из эритроцитов от степени их кластеризации в сладжи.

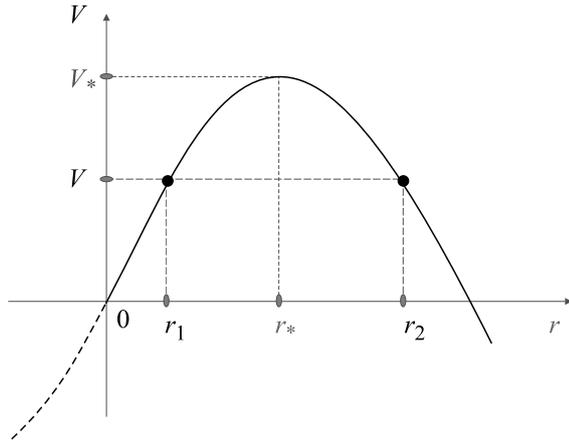
### РЕЗУЛЬТАТЫ

**Влияние формы эритроцита в микрососудах на транспорт кислорода.** Транспорт свободного кислорода из эритроцита в окружающую плазму считался происходящим за счет пассивной диффузии. В силу этого поток кислорода из эритроцитарного сладжа ( $J$ ) полагался пропорциональным произведению площади поверхности сладжа, непосредственно находящейся в контакте с плазмой крови, на соответствующую разность концентраций:

$$J \propto \Delta C \Sigma, \quad (1)$$

где  $\Sigma$  – площадь поверхности эритроцитарного сладжа;  $\Delta C$  – разность концентраций кислорода внутри эритроцитов и в омывающей сладж плазме.

Полагалось, что эритроциты, как в крупных сосудах, так и в капиллярах обладают аксиальной симметрией, имеют поперечное круговое сечение радиуса  $r$  и длину  $L$ . При движении в мелких сосудах и капиллярах передняя и задняя поверхности эритроцитов имеют, вообще говоря, отличную от нуля кривизну. Однако сначала рассмотрим простейший цилиндрический случай (будем схематически рассматривать эритроцит в простейшем «цилиндрическом» приближении), когда величины  $L$  и  $r$  считались связанными с объемом отдельного эритроцита  $V$  и его поверхностью  $S$  следующим образом:



**Рис. 2.** Кубическая кривая соответствует правой части уравнения (4), где  $r$  – радиус эритроцита,  $V$  – объем эритроцита;  $V_*$  и  $r_*$  – критические значения объема и радиуса;  $r_1$  и  $r_2$  – два значения радиуса, которые может иметь эритроцит при объеме  $V$ . При  $V > V_*$  уравнение (4) не имеет решений при  $r > 0$ . При  $V < V_*$  существуют два решения. Первое из них ( $r_1$ ) соответствует случаю столбика. Второе решение ( $r_2$ ) соответствует случаю «монетки».

$$S = 2\pi r^2 + 2\pi rL, \tag{2}$$

$$V = \pi r^2 L. \tag{3}$$

Стоит отметить, что система уравнений (2) и (3) при заданных значениях  $V$  и  $S$  неоднозначно разрешима относительно величин  $r$  и  $L$ . Действительно, выражая переменную  $L$  из уравнения (2) и подставляя найденное выражение в уравнение (3), получим кубическое относительно величины уравнение:

$$V = \frac{1}{2} S \cdot r - \pi \cdot r^3. \tag{4}$$

Уравнение (4) при заданных значениях  $V$  и  $S$  допускает графическое решение (см. рис. 2).

Из рис. 2 видно, что в тех случаях, когда объем эритроцита  $V$  меньше некоторого критического значения  $V_*$  ( $0 < V < V_*$ ), уравнение (4) допускает два положительных решения  $r_1$  и  $r_2$ . Величина  $V_*$  определяется следующим выражением:

$$V_* = S^{3/2} \cdot \frac{1}{3\sqrt{6\pi}}. \tag{5}$$

Значения  $r_1$  и  $r_2$  находятся по известным формулам [22]:

$$r_1 = 2\sqrt[3]{\frac{V_*}{2\pi}} \cdot \cos((\varphi / 3) - (2\pi / 3)), \tag{6}$$

$$r_2 = 2\sqrt[3]{\frac{V_*}{2\pi}} \cdot \cos(\varphi / 3), \tag{7}$$

где  $\varphi = \arccos(-V/V_*)$ . (Здесь приводятся только два положительных корня уравнения (4). Отрицательный корень:

$$r_3 = 2\sqrt[3]{\frac{V_*}{2\pi}} \cdot \cos((\varphi / 3) + (2\pi / 3))$$

не имеет физического смысла, поскольку радиус не может принимать отрицательные значения.)

В соответствии с уравнением (4) большему по величине корню  $r = r_2$  соответствует меньшая длина  $L_2 = V/\pi r_2^2$ , а меньшему  $r = r_1$  – большая длина  $L_1 = V/\pi r_1^2$ . Решение с большим радиусом ( $r = r_2$ ) ассоциируется с «монеткой», а решение с меньшим радиусом ( $r = r_1$ ) – со «столбиком» (см. рис. 1б).

Отметим, что состояния эритроцита в форме монетки и столбика различаются по энергии, необходимой для деформации мембраны. Действительно, легко найти, что энергия ( $E$ ), связанная с искривлением мембраны эритроцита, задается следующим выражением [23]:

$$E \sim \int_S \chi^2 dA \sim \left(\frac{1}{r}\right)^2 \cdot 2\pi rL \sim \frac{L}{r} \sim \frac{1}{r^3} \tag{8}$$

где  $\chi$  обозначает локальную кривизну поверхности мембраны эритроцита, а  $S$  – полную поверхность эритроцита.

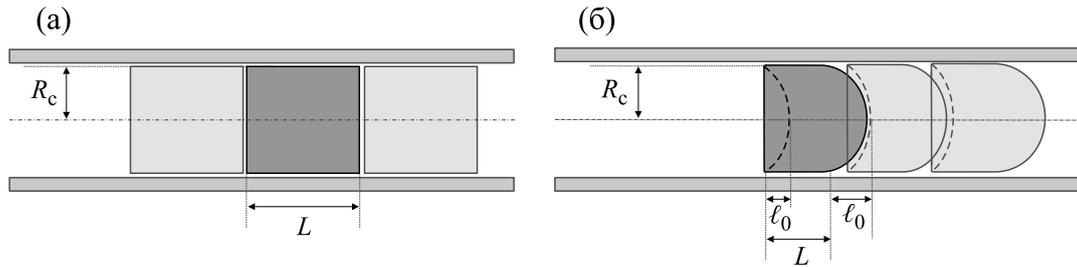
Выражение (8) показывает, что при отсутствии стерических ограничений эритроциту, имеющему объем  $V$  и площадь поверхности  $S$ , «энергетически» должно быть выгоднее находиться в состоянии с большим радиусом ( $r = r_2$ ), то есть в форме «монетки», а не в форме вытянутого столбика ( $r = r_1$ ).

При проникновении в микрососуд под действием внешних сил эритроцит способен менять свою форму. Если радиус эритроцита в состоянии типа «столбика» –  $r_1$  оказывается больше, чем размер микрососуда  $R_c$ , то по стерическим причинам такой эритроцит не способен проникнуть в данный микрососуд. Другими словами, необходимое условие протекания микрососуда с радиусом  $R_c$  эритроцитами с заданным объемом  $V$  и площадью  $S$  имеет вид:

$$r_1(V, S) \leq R_c, \tag{9}$$

где  $r_1(V, S)$  есть меньший из положительных корней уравнения (4), который определяется уравнением (6).

При выполнении условия (9) эритроциты в принципе способны проходить через капилляр. При этом они могут следовать в капилляре как поштучно, так и «паровозиком», сцепившись в сладжи (см. Приложение). Поскольку интенсивность кислородного транспорта из каждого эритро-



**Рис. 3.** Схематическое представление эритроцитов в микрососуде, где  $R_c$  – радиус микрососуда;  $L$  – длина эритроцитарного сладжа: (а) – простое цилиндрическое приближение; (б) – цилиндрическое приближение с аппроксимацией переднего и заднего торцов сферическими сегментами, где  $\ell_0$  – высота сферического сегмента.

роцита определяется долей площади его мембраны, непосредственно находящейся в контакте с плазмой крови, представляет интерес сравнить режимы поштучного и кластеризованного в сладжи движения эритроцитов в микрососудах.

Несложно показать, что в рассматриваемом «цилиндрическом» приближении контактирующая с плазмой поверхность каждого из отдельно следующих эритроцитов дается следующим выражением:

$$\Sigma_1 = 2\pi r_1^2 + 2\pi r_1 L_1. \quad (10)$$

При этом для  $N$  эритроцитов, следующих через капилляр в составе одного сладжа, общая величина контактирующей с плазмой поверхности дается выражением:

$$\Sigma_N = 2\pi r_1^2 + N2\pi r_1 L_1. \quad (11)$$

При выполнении условия (9) из выражений (10) и (11) для отношения потока кислорода  $J_N$  из сладжа, содержащего  $N$  эритроцитов, к суммарному потоку из  $N$  уединенно следующих в капилляре эритроцитов, несложно получить:

$$\frac{J_N}{N \cdot J_1} = \frac{\varepsilon}{\varepsilon + 1} + \left( \frac{1}{\varepsilon + 1} \right) \cdot \frac{1}{N}, \quad (12)$$

где через  $J_1$  обозначается поток кислорода из уединенно следующего эритроцита. Для величины  $\varepsilon$  использовано обозначение:

$$\varepsilon = L_1/r_1. \quad (13)$$

Так как  $r_1 (V, S) \leq R_c$ , для получения мажоритарных оценок параметр  $\varepsilon$  вычислялся при  $r_1 = R_c$ .

Полученное выражение (12) показывает, что при схематическом представлении эритроцитов в использованном «цилиндрическом» приближении (см. рис. 3а) интенсивность высвобождения кислорода из эритроцита должна убывать обратно пропорционально размеру сладжа ( $N$ ), в который входит данный эритроцит.

Следует заметить, что выражение (12) было получено при допущении, что передний и задний цилиндрические торцы являются плоскими. В

этой связи представлялось необходимым изучить влияние искривленности передней и задней частей эритроцитов на интенсивность высвобождения кислорода из эритроцитов при их «протискивании» через микрососуды. Такой формы эритроциты с закругленными передними и задними частями часто наблюдаются в экспериментах [24–26]. При этом у имеющих парашютообразную форму эритроцитов передняя часть, как правило, является выпуклой, а задняя – вогнутой (см. рис. 3б).

Выяснилось (см. Приложение), что и при учете кривизны передней и задней поверхностей отношение потока кислорода из сладжей к суммарному потоку из того же числа уединенно следующих эритроцитов задается выражением, аналогичным уравнению (12), в котором вместо параметра  $\varepsilon$  фигурирует параметр  $\tilde{\varepsilon}$ . Величина параметра  $\tilde{\varepsilon}$  при аппроксимации переднего и заднего торцов эритроцитов сферическими сегментами (см. рис. 3б) легко находится:

$$\tilde{\varepsilon} = \varepsilon / (1 + \tilde{\ell}_0^2), \quad (14)$$

где  $\tilde{\ell}_0 = \ell_0/R_c$ ;  $\tilde{\ell}_0$  – отношение «высоты сферического сегмента»  $\ell_0$  к радиусу сосуда  $R_c$  (рис. 3б).

Помимо формы эритроцитов, аппроксимируемой с помощью сферических выпукло-вогнутых торцевых сегментов, удалось рассмотреть и несколько иных вариантов. При учете геометрических особенностей искривленности передней и задней поверхностей выяснилось, что во всех рассмотренных случаях отношение потока кислорода из сладжей к суммарному потоку из соответствующего числа уединенно следующих эритроцитов дается выражением типа (12), в котором в качестве параметра  $\varepsilon$  фигурирует модифицированная должным образом величина  $\tilde{\varepsilon}$  (см. Приложение).

### ДИСКУССИЯ

Зависимость интенсивности высвобождения кислорода от степени сладжированности, на-

сколько известно авторам, до настоящего времени не анализировалась теоретически. Полученная в настоящей работе при ряде упрощающих допущений формула (12) исходно представлялась недостаточно робастной. Однако анализ, проведенный для ряда реалистичных форм эритроцитов, показал, что связь между интенсивностью высвобождения кислорода из эритроцитов, входящих в сладжи, и размером сладжей во всех рассмотренных случаях задается выражениями по своей математической структуре изоморфными выражению (12) (см. Приложение). При этом выяснилось, что в качестве параметра  $\varepsilon$  фигурируют величины, отображающие отношение эффективной длины эритроцита (с учетом кривизны его торцов), к радиусу микрососуда. В этом смысле по своей структуре выражение (12), полученное в настоящей работе, представляется если не универсальным, то достаточно общим.

При описании высвобождения кислорода из эритроцитов мы, ради простоты, полагали этот процесс диффузионно лимитированным (см. формулу (1)). Вклад эффектов, связанных с выходом воды из деформируемых эритроцитов, явно не рассматривался. Однако такого рода эффекты при фильтруемости эритроцитов через микрососуды в принципе могут вносить определенный вклад в перенос кислорода. Для анализа эффектов, связанных с выходом воды и растворенного в ней кислорода из эритроцитов, необходимо скорректировать выражение (1), добавив в его правую часть конвективный член:

$$J \propto (D\Delta C + vC) \cdot \Sigma, \quad (15)$$

где  $\Sigma$  — площадь поверхности эритроцитарного сладжа, находящаяся в непосредственном контакте с плазмой;  $\Delta C$  — разность концентраций кислорода внутри эритроцитов и в омывающей сладж плазме;  $D$  — коэффициент диффузии кислорода;  $C$  — концентрация кислорода;  $v$  — скорость выхода воды через мембрану эритроцита.

Сравнение выражений (1) и (15) показывает, что в обоих случаях площадь поверхности эритроцитов ( $\Sigma$ ), находящихся в непосредственном контакте с плазмой крови, мультипликативно входит в оба выражения. Это значит, что и при дополнительном учете эффектов, связанных с выходом воды из эритроцитов, общее уменьшение поверхности при их кластеризации в сладжи оказывает на интенсивность высвобождения кислорода точно такое же влияние, как и в случае только «диффузионного» транспорта. Другими словами, выражение (12) и его аналоги (см. Приложение) должны оставаться справедливыми и при учете конвективного массопереноса кислорода через мембрану эритроцитов при движении последних в микрососудах.

Вопрос об условиях, при которых перемещающиеся в микрососудах эритроциты способны к

агрегации в сладжи, требует дальнейшего изучения. В настоящее время в диагностических целях широко используется тест РОЭ (реакции оседания эритроцитов), отображающий быстроту оседания эритроцитов в цельной донорской крови *in vitro*. Исследования показали, что реакция оседания эритроцитов в цельной крови *in vitro* носит двухфазный характер. Она начинается с первой быстрой фазы формирования макроскопически протяженных «монетных столбиков», состоящих из агрегированных эритроцитов [27, 28]. За первой следует вторая, медленная фаза — разрушение указанных «столбиков» в поле силы тяжести, что приводит к расслоению крови на эритроконцентрат и надосадок, состоящий из плазмы. По скорости движения границы эритроконцентрата при фракционировании цельной крови в поле тяжести принято судить о степени развития патологических состояний.

В этой связи представляется, что явление кластеризации эритроцитов в микрососудах естественно трактовать как начальную фазу образования «монетных столбиков» в условиях *in vivo* [29]. Если это предположение верно, то методы регистрации процессов образования сладжей *in vivo* должны представлять не меньшую диагностическую ценность для практических целей, чем тесты РОЭ *in vitro*. Из полученных в настоящей работе результатов следует, что средняя величина сладжей может представлять интерес не только как мера, оперативно характеризующая скорость реакций формирования монетных столбиков в условиях *in vivo*, но и как показатель существенно определяющий уровень падения интенсивности высвобождения кислорода из эритроцитов. Действительно, из формулы (12) следует, что инфор- мация об изменении во времени средней степени сладжированности эритроцитов при их «протискивании» через микрососуды может быть использована для оценки падения интенсивности высвобождения кислорода из эритроцитов.

Снижение эффективной кислородтранспортной функции относится к числу нежелательных последствий эффектов, вызываемых сладжированием эритроцитов в кровотоке. Физиологические и патологические воздействия на организм человека, приводящие к появлению сладжей, подробно изучаются [30–32], в том числе с использованием методов капилляроскопии и оптических методов [33, 34]. Привлекательность методов детектирования сладжей в системах *in vivo* определяется простотой и оперативностью их выполнения [35, 36]. На проведение указанных тестов требуются минуты, а не часы, как в случае с проведением РОЭ. Детектирование повышенной степени сладжированности эритроцитов в микрососудах может рассматриваться как ранний индикатор развития нежелательных патологий. В этой связи полученные в работе выражения (12) и

(13) позволяют судить о степени «грубости» нарушений кислородтранспортной функции в организме по среднему размеру сладжей, перемещающихся в микрососудах.

Можно предположить, что использование методики для *in vivo* регистрации сладжей позволит создать в будущем диагностический метод в оперативном отношении более информативный, чем традиционно используемые *in vitro* методы, основанные на исследовании РОЭ.

### БЛАГОДАРНОСТИ

Работа была выполнена в НМИЦ гематологии МЗ РФ. Авторы благодарят сотрудников лаборатории математического моделирования биологических процессов за плодотворные дискуссии и ценные замечания.

### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

### СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ СТАНДАРТОВ

Настоящая работа не содержит экспериментов с использованием людей и животных в качестве объектов исследований.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. C. Wang and A. S. Popel, *Math Biosci.*, **116** (1), 89 (1993). DOI: 10.1016/0025-5564(93)90062-f
2. E. Ortiz-Prado, J. F. Dunn, J. Vasconez, et al., *Am. J. Blood Res.*, **9** (1), 1 (2019).
3. A. Sircan-Kucuksayan, M. Uyklu, and M. Canpolat, *Physiol. Meas.*, **36**, 2461 (2015). DOI: 10.1088/0967-3334/36/12/2461
4. A. M. Pilotto, A. Adami, R. Mazzolari, et al., *J. Physiol.*, **600** (18), 4153 (2022). DOI: 10.1113/JP283267
5. N. Tateishi, N. Maeda, and T. Shiga, *Circ. Res.*, **70** (4), 812 (1992). DOI: 10.1161/01.RES.70.4.812
6. A. G. Tsai, P. C. Johnson, and M. Intaglietta, *Physiol. Rev.*, **83**, 933 (2003). DOI: 10.1152/physrev.00034.2002
7. D. C. Poole, T. I. Musch, and T. D. Colburn, *Eur. J. Appl. Physiol.*, **122**, 7 (2022). DOI: 10.1007/s00421-021-04854-7
8. H. Kohzaki, S. Sakata, Y. Ohga, et al., *Jap. J. Physiol.*, **50**, 167 (2000). DOI: 10.2170/jjphysiol.50.167
9. N. Tateishi, Y. Suzuki, I. Cicha, and N. Maeda, *Am. J. Physiol. – Heart and Circulatory Physiology*, **281**, H448 (2001). DOI: 10.1152/ajpheart.2001.281.1.H448
10. M. Uyklu, H. J. Meiselman, and O. K. Baskurt, *Clin. Hemorheology and Microcirculation*, **41** (3), 179 (2009). DOI: 10.3233/CH-2009-1168
11. A. Semenov, A. Lugovtsov, P. Ermolinskiy, et al., *Photonics*, **9** (4), 1 (2022). DOI: 10.3390/photonics9040238
12. R. J. Tomanek, *Anatom. Record*, **305** (11), 3199 (2022). DOI: 10.1002/ar.24951
13. D. C. Poole and T. I. Musch, *Function*, **4** (3), zqad013 (2023). DOI: 10.1093/function/zqad013
14. A. Melkumyants, L. Buryachkovskaya, N. Lomakin, et al., *Thrombosis and Haemostasis*, **122** (01), 123 (2022). DOI: 10.1055/a-1551-9911
15. A. Gupta, M. V. Madhavan, K. Sehgal, et al., *Nature Medicine*, **26** (7), 1017 (2020). DOI: 10.1038/s41591-020-0968-3
16. S. Chien, in *The red blood cell*, Ed. by D. M. Surgenor (Acad. Press, London, New York, San Francisco, 1975), pp. 1031–1133.
17. A. N. Beris, J. S. Horner, S. Jariwala, et al., *Soft Matter*, **17** (47), 10591 (2021). DOI: 10.1039/D1SM01212F
18. D. A. Fedosov, M. Peltomäki, and G. Gompper, *Soft Matter*, **10**, 4258 (2014). DOI: 10.1039/C4SM00248B
19. N. Z. Piety, W. H. Reinhart, P. H. Pourreau, et al., *Transfusion*, **56**, 844 (2016). DOI: 10.1111/trf.13449
20. T. J. McMahon, *Front. Physiol.*, **10** (1417), 1 (2019). DOI: 10.3389/fphys.2019.01417
21. J. T. Celaya-Alcala, G. V. Lee, A. F. Smith, et al., *J. Cerebral Blood Flow & Metabolism*, **41** (3), 656 (2021). DOI: 10.1177/0271678X20927100
22. И. Н. Бронштейн и К. А. Семендяев, *Справочник по математике для инженеров и учащихся втузов*, (Совместное издание издательств «Тойбнер», Лейпциг, и «Наука», Москва, 1981), сс. 169–170.
23. P. V. Canham, *Journal of Theoretical Biology*, **26**, 61 (1970). DOI: 10.1016/S0022-5193(70)80032-7
24. T. Shiga, N. Maeda, and K. Kon, *Crit. Rev. in Oncology/Hematology*, **10** (1), 9 (1990). DOI: 10.1016/1040-8428(90)90020-S
25. T. Tajikawa, Y. Imamura, T. Ohno, et al., *J. Biorheology*, **27**, 1 (2013). DOI: 10.1007/s12573-012-0052-9
26. T. W. Secomb, *Annu. Rev. Fluid Mechanics*, **49**, 443 (2017). DOI: 10.1146/annurev-fluid-010816-060302
27. В. Л. Воейков, *Успехи физиол. наук*, **29**, 55 (1998).
28. A. Rabe, A. Kihm, A. Darras, et al., *Biomolecules*, **11**, 1 (2021). DOI: 10.3390/biom11050727
29. Yu. I. Gurfinkel, O. A. Korol, and G. E. Kufal, *SPIE*, **3260**, 232 (1998). DOI: 10.1117/12.307096
30. I. Cicha, Y. Suzuki, N. Tateishi, and N. Maeda, *Am. J. Physiol. – Heart and Circulatory Physiology*, **284** (6), H2335 (2003). DOI: 10.1152/ajpheart.01030.2002
31. Y. Arbel, S. Banai, J. Benhorin, et al., *Int. J. Cardiol.*, **154** (3), 322 (2012). DOI: 10.1016/j.ijcard.2011.06.116
32. M. A. Elblbesy and M. E. Moustafa, *Int. J. Biomed. Sci.*, **13** (2), 113 (2017).
33. R. N. Pittman, *Microcirculation*, **20** (2), 117 (2013). DOI: 10.1111/micc.12017
34. A. E. Lugovtsov, Y. I. Gurfinkel, P. B. Ermolinskiy, et al., in *Biomedical Photonics for Diabetes Research*, Ed. by A. V. Dunaev and V. V. Tuchin (CRC Press, London, New York, 2023), pp. 57–79. DOI: 10.1201/9781003112099
35. E. Hysi, R. K. Saha, and M. C. Kolios, *J. Biomed. Optics*, **17** (12), 125006 (2012). DOI: 10.1117/1.JBO.17.12.125006
36. T. H. Bok, E. Hysi, and M. C. Kolios, *Biomed. Optics Express*, **7** (7), 2769 (2016). DOI: 10.1364/BOE.7.002769

## ПРИЛОЖЕНИЕ

**Влияние искривленности торцов эритроцитов на интенсивность высвобождения кислорода.** Проведенное рассмотрение позволило получить простое выражение (12) для интенсивности высвобождения кислорода из эритроцитарного сладжа. Однако остался не раскрытым вопрос: остается ли выражение (12) справедливым за рамками использованных в основном тексте работы допущений.

Настоящее приложение посвящено анализу влияния формы эритроцитов, обладающих искривленными торцами, на процесс высвобождения кислорода из эритроцитов, входящих в сладж. Рассматривались формы, которые допускают плотную упаковку эритроцитов в сладжах.

**Интенсивность высвобождения кислорода из эритроцитов, полученная при учете сферической кривизны обоих торцов.** При учете кривизны торцов парашютообразных эритроцитов последние рассматривались обладающими сферической формой сегментов, расположенных на переднем и заднем торцах (см. рис. П1).

В данном случае система уравнений (2) и (3) принимает вид:

$$V = \pi R_c^2 L, \quad (\text{П1})$$

$$\frac{J_N}{N \cdot J_1} = \frac{2\pi(R_c^2 + \ell_0^2) + 2\pi N R_c L}{2N\pi(R_c^2 + \ell_0^2) + 2\pi N R_c L} = \frac{1 + (\tilde{\ell}_0)^2 + N\varepsilon}{N[1 + (\tilde{\ell}_0)^2] + N\varepsilon} = \frac{\varepsilon}{1 + (\tilde{\ell}_0)^2 + \varepsilon} + \frac{1 + (\tilde{\ell}_0)^2}{1 + (\tilde{\ell}_0)^2 + \varepsilon} \cdot \frac{1}{N}, \quad (\text{П7})$$

где  $J_N$  – поток кислорода из эритроцитов, входящих в сладж;  $J_1$  – поток кислорода из отдельно следующего эритроцита;  $N$  – количество эритро-

$$S = 2\pi(R_c^2 + \ell_0^2) + 2\pi R_c L \quad (\text{П2})$$

Выражения (П1) и (П2) после обезразмеривания принимают вид:

$$\tilde{V} = \varepsilon, \quad (\text{П3})$$

$$\tilde{S} = 2 \left[ 1 + (\tilde{\ell}_0)^2 + \varepsilon \right], \quad (\text{П4})$$

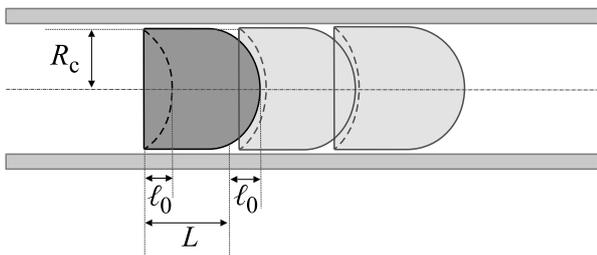
где использованы обозначения:

$$\begin{aligned} \varepsilon &= L / R_c, \\ \tilde{S} &= S / (\pi R_c^2), \\ \tilde{V} &= V / (\pi R_c^3), \\ \tilde{\ell}_0 &= \ell_0 / R_c. \end{aligned} \quad (\text{П5})$$

Решая систему уравнений (П3) и (П4), получаем выражение для  $\tilde{\ell}_0$ :

$$\tilde{\ell}_0 = \sqrt{\frac{\tilde{S}}{2} - \varepsilon - 1}. \quad (\text{П6})$$

Используя выражение (П6) для отношения высвобождения кислорода из эритроцитов, входящих в сладж, по сравнению с отдельно следующими эритроцитами легко получить выражение:



**Рис. П1.** Схематичное изображение эритроцита в цилиндрическом приближении с аппроксимацией обоих торцов сферическими сегментами. Представлена боковая проекция клетки с обозначением используемых при выводе величин, где  $L$  – длина цилиндрической части эритроцита,  $R_c$  – внутренний радиус капилляра,  $\ell_0$  – высота сферического сегмента (в рассмотренном случае радиус кривизны торцевого сферического сегмента ( $R$ ) задается выражением  $R = (R_c^2 + \ell_0^2)/2\ell_0$ .

цитов, входящих в сладж; выражения для параметров представлены в формуле (П5).

Уравнение (П7), если ввести обозначение  $\tilde{\varepsilon} = \varepsilon / [1 + (\tilde{\ell}_0)^2]$ , легко приводится к виду

$$\frac{J_N}{N \cdot J_1} = \frac{\tilde{\varepsilon}}{1 + \tilde{\varepsilon}} + \frac{1}{1 + \tilde{\varepsilon}} \cdot \frac{1}{N}. \quad (\text{П8})$$

Если сравнить выражение (П8) с выражением (12) основного текста, видно, что учет формы эритроцитов, обладающих торцами в виде сферических сегментов, приводит к точно такому же виду зависимости интенсивности высвобождения кислорода из эритроцитов от размера эритроцитарного сладжа. При этом значение параметра  $\tilde{\varepsilon}$  дается выражением

$$\tilde{\varepsilon} = \varepsilon / \left( 1 + (\tilde{\ell}_0)^2 \right),$$

где  $\tilde{\ell}_0$  характеризует высоту сферических сегментов на торцах.

**Высвобождение кислорода из эритроцитов при учете кусочно-искривленного заднего торца.** Кривизна торцов парашютообразных эритроцитов

может аппроксимироваться не только с помощью сферического приближения. В данном разделе приложения рассмотрим, как должно выглядеть выражение для интенсивности высвобождения кислорода из эритроцитов, форма которых представляется цилиндром с цилиндрическим вырезом в заднем торце (см. рис. П2).

Для величины объема эритроцита справедливо выражение:

$$V = \pi R_c^2 L - \ell_0 \pi r_0^2. \quad (\text{П9})$$

Площадь поверхности эритроцита находится по формуле:

$$S = 2\pi R_c^2 L + 2\pi R_c L + 2\pi r_0 \ell_0. \quad (\text{П10})$$

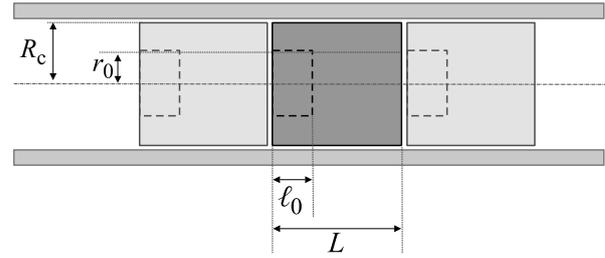
Обезразмеривание уравнений (П9) и (П10) с помощью замены (П5) и  $\tilde{r}_0 = r_0/R_c$  дает:

$$\tilde{V} = \varepsilon - \tilde{\ell}_0 \cdot \tilde{r}_0^2, \quad (\text{П11})$$

$$\frac{\tilde{S}}{2} = 1 + \varepsilon + \tilde{\ell}_0 \cdot \tilde{r}_0. \quad (\text{П12})$$

Решение системы (П11)–(П12) позволяет для  $\tilde{\ell}_0$  и  $\tilde{r}_0$  найти выражения:

$$\tilde{\ell}_0 = \frac{\left(\frac{\tilde{S}}{2} - 1 - \varepsilon\right)^2}{\varepsilon - \tilde{V}}, \quad (\text{П13})$$



**Рис. П2.** Иллюстрация эритроцита в цилиндрическом приближении с учетом кривизны заднего торца. Представлена боковая проекция клетки с обозначением используемых при выводе величин, где  $L$  – длина цилиндрической части эритроцита,  $R_c$  – внутренний радиус капилляра,  $\ell_0$  – высота цилиндрического выреза;  $r_0$  – радиус цилиндрического выреза в заднем торце.

$$\tilde{r}_0 = \frac{\varepsilon - \tilde{V}}{\frac{\tilde{S}}{2} - 1 - \varepsilon}. \quad (\text{П14})$$

Легко убедиться, что при данном виде аппроксимации  $\varepsilon - \tilde{V} \geq 0$ .

Используя выражения (П13) и (П14) для отношения высвобождения кислорода из эритроцитов, входящих в сладж, по сравнению с отдельно следующими эритроцитами легко получить следующее выражение:

$$\frac{J_N}{N \cdot J_1} = \frac{2\pi R_c^2 + 2\pi r_0 \ell_0 + 2\pi N R_c L}{2\pi N R_c^2 + 2\pi N r_0 \ell_0 + 2\pi N R_c L} = \frac{1 + \tilde{\ell}_0 \cdot \tilde{r}_0 + N \cdot \varepsilon}{N + N \cdot \tilde{\ell}_0 \cdot \tilde{r}_0 + N \cdot \varepsilon} = \frac{\varepsilon}{1 + \tilde{\ell}_0 \cdot \tilde{r}_0 + \varepsilon} + \frac{1 + \tilde{\ell}_0 \cdot \tilde{r}_0}{1 + \tilde{\ell}_0 \cdot \tilde{r}_0 + \varepsilon} \cdot \frac{1}{N}, \quad (\text{П15})$$

где  $J_N$  – поток кислорода из эритроцитов, входящих в сладж;  $J_1$  – поток кислорода из отдельно следующего эритроцита;  $N$  – количество эритроцитов, входящих в сладж;  $\tilde{r}_0 = r_0/R_c$ , а выражения для остальных параметров представлены в формуле (П5).

Уравнение (П15) приводится к виду

$$\frac{J_N}{N \cdot J_1} = \frac{\tilde{\varepsilon}}{1 + \tilde{\varepsilon}} + \frac{1}{1 + \tilde{\varepsilon} N}, \quad (\text{П16})$$

где

$$\tilde{\varepsilon} = \varepsilon / (1 + \tilde{\ell}_0 \cdot \tilde{r}_0)$$

Сравнение выражения (П16) с выражением (12) основного текста показывает, что учет кусочно-линейного искривления формы заднего торца эритроцитов приводит к точно такому же виду зависимости интенсивности высвобождения кислорода из эритроцитов от размера эритроцитар-

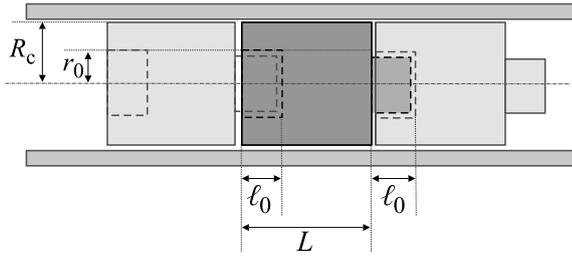
ного сладжа. При этом, значение параметра  $\tilde{\varepsilon}$  дается выражением

$$\tilde{\varepsilon} = \varepsilon / (1 + \tilde{\ell}_0 \cdot \tilde{r}_0),$$

где  $\tilde{\ell}_0 \cdot \tilde{r}_0$  – характеризует искривленность заднего торца эритроцита.

**Высвобождение кислорода из эритроцитов, описываемых с учетом кусочно-линейной искривленности переднего и заднего торцов.** Кривизна торцов парашютообразных эритроцитов может учитываться не только в описанных выше приближениях. В данном разделе приложения рассмотрим, как должно выглядеть выражение для интенсивности высвобождения кислорода из эритроцитов, форма которых представляется цилиндром с вырезом в заднем торце и цилиндрической выпуклостью на переднем (см. рис. П3).

Объем и площадь поверхности эритроцитов даются выражениями:



**Рис. ПЗ.** Иллюстрация эритроцита в цилиндрическом приближении с учетом кривизны переднего и заднего торцов. Представлена боковая проекция клетки с обозначением используемых при выводе величин, где  $L$  – длина цилиндрической части эритроцита,  $R_c$  – внутренний радиус капилляра,  $l_0$  – высота цилиндрических выреза и выпуклости;  $r_0$  – радиус цилиндрического выреза в заднем торце и выпуклости в переднем.

$$V = \pi R_c^2 L, \quad (\text{П17})$$

$$S = 2\pi R_c^2 + 2\pi R_c L + 4\pi r_0 l_0. \quad (\text{П18})$$

$$\frac{J_N}{N \cdot J_1} = \frac{2\pi R_c^2 + 4\pi r_0 l_0 + 2\pi N R_c L}{2\pi N R_c^2 + 4\pi N r_0 l_0 + 2\pi N R_c L} = \frac{1 + 2\tilde{l}_0 \cdot \tilde{r}_0 + N \cdot \varepsilon}{N + 2N \tilde{l}_0 \cdot \tilde{r}_0 + N \cdot \varepsilon} = \frac{\varepsilon}{1 + 2\tilde{l}_0 \cdot \tilde{r}_0 + \varepsilon} + \frac{1 + 2\tilde{l}_0 \cdot \tilde{r}_0}{1 + 2\tilde{l}_0 \cdot \tilde{r}_0 + \varepsilon} \cdot \frac{1}{N}, \quad (\text{П22})$$

где  $J_N$  – поток кислорода из эритроцитов, входящих в сладж;  $J_1$  – поток кислорода из отдельно следующего эритроцита;  $N$  – количество эритроцитов, входящих в сладж;  $\tilde{r}_0 = r_0/R_c$ , а выражения для остальных параметров представлены в формуле (П5).

Уравнение (П22) приводится к виду

$$\frac{J_N}{N \cdot J_1} = \frac{\tilde{\varepsilon}}{1 + \tilde{\varepsilon}} + \frac{1}{1 + \tilde{\varepsilon}} \cdot \frac{1}{N}, \quad (\text{П23})$$

где

$$\tilde{\varepsilon} = \varepsilon / (1 + 2\tilde{l}_0 \cdot \tilde{r}_0).$$

Для величины  $\tilde{l}_0 \cdot \tilde{r}_0$  справедливо выражение (П21).

Если сравнить выражение (П23) с выражением (12) основного текста, видно, что учет кусочно-линейного искривления формы переднего и заднего торцов эритроцитов приводит к точно такому же виду зависимости интенсивности высвобождения кислорода из эритроцитов от размера эритроцитарного сладжа. В обоих случаях имеет место гиперболический характер данной зависимости. При этом значение параметра  $\tilde{\varepsilon}$  дается выражением

$$\tilde{\varepsilon} = \varepsilon / (1 + 2\tilde{l}_0 \cdot \tilde{r}_0),$$

Обезразмериванием уравнений (П9) и (П10) получаем:

$$\tilde{V} = \varepsilon, \quad (\text{П19})$$

$$\frac{\tilde{S}}{2} = 1 + \varepsilon + \tilde{l}_0 \cdot \tilde{r}_0, \quad (\text{П20})$$

где введены замены (П5) и  $\tilde{r}_0 = r_0/R_c$ .

Из уравнения (П20) для  $\tilde{l}_0 \cdot \tilde{r}_0$  получаем следующее выражение:

$$\tilde{l}_0 \cdot \tilde{r}_0 = \frac{\tilde{S}}{2} - 1 - \varepsilon \quad (\text{П21})$$

В силу выражений (1) и (14) величина интенсивности высвобождения кислорода пропорциональна площади поверхности эритроцитарного сладжа, находящейся в непосредственном контакте с окружающей плазмой. Используя выражение (П21) для отношения высвобождения кислорода из эритроцитов, входящих в сладж, по сравнению с отдельно следующими эритроцитами легко получить следующее выражение:

где  $\tilde{l}_0 \cdot \tilde{r}_0$  характеризует искривленность заднего торца эритроцита.

Структурная инвариантность выражения для высвобождения кислорода из эритроцитарного сладжа. Величина  $\tilde{\varepsilon}$  для сколь угодно сложной формы торцевых участков эритроцитов может вычисляться по методу «исчерпания Архимеда». Метод заключается в расчленении сложного геометрического строения торцов на элементарные цилиндрические сегменты, «блины». Такие разложения на элементарные «блины» позволяют находить верхние и нижние суммы Дарбу. Величина интенсивности высвобождения кислорода оказывается «зажата» между верхней и нижней суммами Дарбу и может быть вычислена по лемме «о двух милиционерах» путем предельного перехода. Описанный в приложении анализ «цилиндрических» эритроцитов с присоединенными к ним «блинами», по мнению авторов настоящей работы, позволяет предположить, что и в случае искривленности «общего положения» структура уравнений, описывающих интенсивность высвобождения кислорода, не изменится. Эти соображения свидетельствуют в пользу инвариантности структуры уравнения (12).

## Dependence of the Oxygen Release Intensity from Red Cells on the Degree of Their Clustering in Sludges

I.A. Ponomarev\*, \*\* and G.Th. Guria\*, \*\*

*\*National Medical Research Center for Hematology, Ministry of Health of the Russian Federation, Noviy Zikovskiy proezd 4, Moscow, 125167 Russia*

*\*\*Moscow Institute of Physics and Technology, Institutskiy per., 9, Dolgoprudny, Moscow Region, , 141700 Russia*

An efficiency of oxygen release from red cells strongly depends on the regimes of their motion through microvessels. Mathematical model of oxygen transfer taking into account the red cells ability to form intravascular sludges has been constructed and studied. An analytical expression for the dependence of the oxygen release intensity on the size of erythrocyte sludges were derived. The possible significance of the obtained results for the express diagnostics of the red cell's ability for an oxygen transmission is discussed.

*Keywords: oxygen transport, red blood cell aggregation, oxygen release, red blood cell parachute shape, red blood cell clustering*