

Министерство науки и высшего образования РФ  
ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ  
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ  
«САРАТОВСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ  
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ  
Н.Г.ЧЕРНЫШЕВСКОГО»

Кафедра математической теории  
упругости и биомеханики

**Разработка автоматизированного решения для задачи  
математического моделирования в биомеханике**

**АВТОРЕФЕРАТ БАКАЛАВРСКОЙ РАБОТЫ**

студентки 4 курса 442 группы

направления 09.03.03 – Прикладная информатика

механико-математического факультета

Сыровой Елены Андреевны

Научный руководитель

к.ю.н., доцент

\_\_\_\_\_

Р.В. Амелин

подпись, дата

Зав. кафедрой

д.ф.-м.н., профессор

\_\_\_\_\_

Л.Ю. Коссович

подпись, дата

Саратов 2021

## **Введение**

Электрические силы очень важны для жизнедеятельности живых существ, начиная от метаболизма отдельных клеток и заканчивая человеческим сознанием, сформированным активностью головного мозга.

Биологические механизмы, ответственные за поражение электрическим током, также могут активироваться контролируемым образом полезного воздействия в медицинских целях.

Внешние воздействия, такие как последствия поглощения энергии или взаимодействия с каким-либо химическим веществом, в первую очередь начинается на клеточном уровне, переходя затем нелинейно на более высокие уровни организации, до целого организма включительно. В настоящее время всё большую роль приобретают импульсные и импульсно-периодические электромагнитные излучения. Одним из методов воздействия электромагнитного поля на живые клетки является электропорация.

**Целью** данной работы является разработка программного комплекса для моделирования процесса электропорации. Данная система будет предоставлять возможность с помощью прохождения электрических импульсов оценить некоторые свойства клетки, такие как её проводимость.

В данной работе рассматривается решение следующих **задач**:

- изучение процесса электропорации, основанное на литературном обзоре научных статей и докладов последних лет,
- подборка математического аппарата для построения программного комплекса, описывающего работу системы,
- проектирование программного комплекса для моделирования процесса электропорации.

**Актуальность** создания программного комплекса для реализации механизма электропорации состоит в том, что он позволяет получить очень ценное наглядное представление о поведении системы, которое дает карта динамических режимов – диаграмма на плоскости. Полученные результаты могут быть использованы в практических задачах, связанных с адресной

доставкой лекарств, терапии при лечении рака, косметологии, устройствах биозащиты.

Предполагаемый эксперимент с одной клеткой является технически сложным, отчасти, потому что размеры электродов должны быть порядка 1 нм.

**В первом разделе** работы рассматриваются актуальность создания программного комплекса для моделирования механизма электропорации, этапы развития практического применения электропорации, воздействие электромагнитного излучения на биологические клетки, типы электропорации (необратимая электропорация, обратимая электропорация), а также технологический процесс электропорации.

**Во втором разделе** описываются методы, используемые в программном комплексе для моделирования процесса электропорации: Метод Рунге-Кутты, Генератор Дмитриева-Кислова.

**В третьем разделе** описывается работа программного комплекса: обоснование выбора инструментов реализации, описание интерфейса программного комплекса и описание фазового портрета.

Из проведённого обзора научных работ было выявлено то, что в подавляющем большинстве случаев эксперимент проводится не с отдельно взятой клеткой, а с молекулярной структурой, такой как клеточная структура.

Предполагаемый эксперимент с одной клеткой является технически сложным, потому что размеры электродов должны быть порядка 1 нм.

В связи с данными конфигурационными требованиями была создана система, позволяющая осуществлять электропорацию на отдельно взятой клетке.

Полученный программный комплекс может быть использован в лабораторных экспериментах для оценки состояния клетки. Так же может быть оценена степень повреждения клетки. А также специалистам по математическому моделированию в биомеханике.

**Структура и объем работы.** Бакалаврская работа состоит из введения, трёх разделов, заключения, списка используемых источников, включающего

28 наименований. Работа изложена на 40 листах машинописного текста, содержит 8 рисунков.

### **Основное содержание работы**

Электропорация - процесс образования нанопор в мембране клетки под действием электрического поля.

Согласно мнению многих исследователей, в основе электропорации могут лежать изменение ориентации липидов клеточной мембраны, их перекисное окисление, а также нарушение липосомальных мембран. В связи с образованием пор повышается проницаемость мембраны, облегчается транспорт внутрь клетки с последующим нарушением ее гомеостаза.

Клетка представляет собой цитоплазму, окружённую мембраной. Цитоплазма является проводящей средой, мембрана - диэлектриком. Действие электрического тока на клетки обуславливается зарядкой мембраны клетки. Мембрана защищает клетку от воздействия внешних факторов, в том числе и от воздействия электрического тока. Для защиты в мембране присутствует двухслойный липидный слой толщиной 5-7 нм, который является диэлектриком.

В нормальных условиях под действием сил натяжения мембрана клетки “затягивается”, размеры пор уменьшаются, и мембрана восстанавливается. Но при увеличении разности потенциалов, после преодоления энергетического барьера, образование пор становится самопроизвольным, что приводит к разрушению клетки.

Потенциал, при котором происходит образование пор называется потенциал пробоя. Этот потенциал отличается между видами клеток и зависит от множества факторов. В частности, потенциал пробоя зависит от липидного и белкового состава мембраны. Кроме возникновения новых пор, в мембране активируются каналы, через которые мембрана обеспечивает питание и контроль над потенциалом клетки.

Предполагается, что скорость зарастания пор не зависит от приложенного электрического поля и от плотности пор на бислое[4]. Данное предположение хорошо согласуется с экспериментально наблюдаемыми фактами.

Как правило, порог для дестабилизации клеточной мембраны увеличивается с уменьшением радиуса клетки. Поэтому электропорация бактериальных клеток требует большей напряженности электрического поля, чем это необходимо для повышения проницаемости клеток млекопитающих. В зависимости от типа клеток и размеров молекул, которые необходимо доставить в клетку, диапазон напряженности поля может варьировать от 100 В/см до нескольких тысяч, а продолжительность импульса изменяется от 100 мкс до 10 мс. Для доставки лекарств в клетки человека и всех млекопитающих достаточно эффективны поля напряженностью 1000 В/см и длительностью импульса 100 мкс, в то время как для транспорта генов необходимы поля более низкой напряженности, но более продолжительные импульсы.

В основе построения модели механизма электропорации лежит решение задачи Коши. Наиболее эффективными и часто встречаемыми методами решения задачи Коши являются методы Рунге - Кутта.

К классу методов Рунге -Кутта относятся явный метод Эйлера и модифицированный метод Эйлера с пересчётом, которые представляют собой соответственно методы первого и второго порядка точности. Существуют стандартные явные методы третьего порядка точности, не получившие широкого распространения. Наиболее часто используется классический метод Рунге-Кутта, имеющий четвёртый порядок точности. При выполнении расчётов с повышенной точностью всё чаще применяются методы пятого и шестого порядков точности [18]. Построение схем более высокого порядка сопряжено с большими вычислительными трудностями.

Методы Рунге-Кутта основаны на аппроксимации искомой функции  $y(x)$  в пределах каждого шага многочленом, который получен при помощи разложения функции  $y(x)$  в окрестности шага  $h$  каждой  $i$ -ой точки в ряд Тейлора.

Усекая ряд Тейлора в различных точках и отбрасывая правые члены ряда, Рунге и Кутта получали различные методы для определения значений функции  $y(x)$  в каждой узловой точке. Точность каждого метода определяется отброшенными членами ряда.

Как уже было сказано, самое большое распространение из всех численных методов решения дифференциальных уравнений с помощью ЭВМ получил метод Рунге-Кутта 4-го порядка.

В этом методе на каждом шаге интегрирования дифференциальных уравнений искомая функция  $y(x)$  аппроксимируется рядом Тейлора, содержащим члены ряда с  $h^4$ :

$$y(x_i + h) = y(x_i) + h \times y'(x_i) + \frac{h^2}{2!} y''(x_i) + \frac{h^3}{3!} y'''(x_i) + \frac{h^4}{4!} y^{(4)}(x_i) + \dots$$

В результате ошибка на каждом шаге имеет порядок  $h^5$ .

Для сохранения членов ряда, содержащих  $h^2, h^3, h^4$  необходимо определить вторую  $y''(x_i)$ , третью  $y'''(x_i)$  и четвертую  $y^{(4)}(x_i)$  производные функции  $y(x)$ . Эти производные аппроксимируем разделенными разностями второго, третьего и четвертого порядков соответственно.

В результате для получения значения функции  $y_{i+1}$  по методу Рунге-Кутта выполняется следующая последовательность вычислительных операций:

$$\begin{cases} K_1 = h \times f(x_i, y_i), \\ K_2 = h \times f\left(x_i + \frac{h}{2}, y_i + \frac{K_1}{2}\right), \\ K_3 = h \times f\left(x_i + \frac{h}{2}, y_i + \frac{K_2}{2}\right), \\ K_4 = h \times f\left(x_i + \frac{h}{2}, y_i + K_3\right), \\ y_{i+1} = y_i + K_1 + 2K_2 + 2K_3 + \frac{K_4}{6}. \end{cases}$$

Для осуществления электропорации клетки (клеточных мембран) необходимо, чтобы в клеточных мембранах образовались поры маленького размера. Для осуществления образования этих пор необходимо, чтобы через клеточную мембрану проходили электрические импульсы. В данной работе используются импульсы микросекундной длительности (микроимпульсы).

Для генерации таких импульсов используются довольно известный генератор Дмитриева-Кислова.

Задавшись целью реализовать простейшую модель-аналог, А. С. Дмитриев и В. Я. Кислов предложили систему в виде замкнутых трубок в кольцо цепочки из нелинейного усилителя, RLC-фильтра и инерционного элемента.



Рисунок 1 - Классическая схема генератора Дмитриева-Кислова

В предположении, что нелинейная характеристика усилителя имеет вид  $F(z) = Mz \exp(-z^2)$ , можно получить следующую систему уравнений:

$$T \dot{x} + x = M z \exp(-z^2); \quad \dot{y} = x - z; \quad \dot{z} = y - \frac{z}{Q};$$

Электроды, которые соединены с выходом и входом генератора, замыкаются на выбранном теле, в данном случае телом является клетка. Клетка по умолчанию является неоднородной. В зависимости от выбранной клетки мы можем наблюдать изменения в строении фазового портрета, а соответственно и фазовых траекторий.

Секущая плоскость (плоскость параметров) необходима для построения фазовой траектории в выбранной точке на фазовом портрете.

Данный генератор описывается следующими уравнениями:

$$\begin{cases} F(x) = (M * z * \exp(-z^2)), \\ F(y) = x - z, \\ F(z) = y - z/Q_m. \end{cases}$$

Данный программный комплекс написан на языке Delphi.

Delphi - императивный, структурированный, объектно-ориентированный, высокоуровневый язык программирования со строгой статической типизацией переменных. Основная область использования — написание прикладного программного обеспечения.

В стандартную поставку Delphi входят основные объекты, которые образуют удачно подобранную иерархию из 270 базовых классов [25]. Но если возникнет необходимость в решении какой-то специфической проблемы на Delphi, рекомендуется, прежде чем попытаться начинать решать проблему "с нуля" просмотреть список свободно распространяемых или коммерческих компонент, разработанных третьими фирмами. Delphi можно одинаково хорошо писать как приложения к корпоративным базам данных, так и, к примеру, игровые программы. Во многом это объясняется тем, что традиционно в среде Windows было достаточно сложно реализовывать пользовательский интерфейс. Событийная модель в Windows всегда была сложна для понимания и отладки. Но именно разработка интерфейса в Delphi является самой простой задачей.

Готовое приложение, написанное на языке Delphi может быть изготовлено либо в виде исполняемого модуля, либо в виде динамической библиотеки, которую можно использовать в приложениях, написанных на других языках программирования.

Результатом работы программы является получение фазового портрета, построенного в двумерном пространстве. Он отображают различную зависимость коэффициента усиления  $M$  от времени релаксации инерционного элемента  $T$ . Он отображает реальную динамическую картину системы за заданный промежуток времени.

Выбрав точку на фазовом портрете, можно получить фазовую траекторию в выбранной точке. Каждая точка фазового портрета соответствует одному состоянию из множества всех возможных состояний системы. Изменению состояний системы, — т.е. её динамике — можно сопоставить движение изображающей точки. Траекторию этой точки называют фазовой траекторией.



## **Заключение**

Клеточные мембраны играют ключевую роль в биомеханике клеток, как в структурной организации, так и в функционировании всех клеток.

Точный механизм электропорации до сих пор еще неизвестен, хотя данное явление уже используется в биотехнологии и медицине. Изучение механизма воздействия электромагнитного поля на отдельные клеточные структуры организма, в частности, клеточные мембраны, является актуальным, к примеру, для установления оптимальных доз лекарственных препаратов, вводимых в организм. Рассматриваемый в работе метод математического моделирования в электропорации позволяет оценить степень поражения биологических мембран сразу после воздействия. Представляется интересным использование метода для исследования динамики повреждений мембран клеток. Поэтому изучение поведения клеток и их мембран в условиях одновременного воздействия на них импульсного электрического поля представляется важным и с научной, и с практической точек зрения. Предложенная модель может быть использована для оценки и количественного анализа степени повреждающего воздействия лекарственных препаратов на клетки и их мембраны.

Одним из важнейших применений данного программного комплекса является использование при онкологических заболеваниях. Суть применения состоит в том, чтобы использовать возможность удаления концентрации раковых клеток путем их уничтожения с помощью электрического поля. Эффективность электропорационной терапии подтверждается при раке поджелудочной железы, в том числе и при его нерезектабельных формах [28]. Имеется положительный опыт применения различных технологий электропорации при почечно-клеточной карциноме, раке предстательной железы, меланоме кожи и ее метастазах, опухолях мозга.

В ходе данной работы был изучен процесс электропорации, основанный на литературном обзоре научных статей и докладов последних лет. Так же был

выполнен подбор математического аппарата для построения программного комплекса, описывающего работу системы.

В результате проделанной работы был разработан программный комплекс, позволяющий проводить анализ и вычислительный эксперимент с клеткой при варьировании параметров электромагнитного воздействия на объект исследования.

На данный момент работа над программным комплексом не окончена. Однако сделан первый и самый важный шаг в разработке программы. Смоделирован механизм позволяющий построить фазовый портрет системы. Следующим шагом является добавление физических параметров клетки и описания электрофизических характеристик для расчёта электрического потенциала клетки.

Планируется, что в дальнейшем данный программный комплекс позволит измерять такие электромагнитные показатели как трансмембранное напряжение, электрический потенциал клетки и комплексная диэлектрическая проницаемость.