

**НАЦІОНАЛЬНИЙ ТЕХНІЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ УКРАЇНИ
«КИЇВСЬКИЙ ПОЛІТЕХНІЧНИЙ ІНСТИТУТ ім. ІГОРЯ СІКОРСЬКОГО»**

**Фізико-математичний факультет
Кафедра загальної фізики та моделювання фізичних процесів**

«На правах рукопису»
УДК 527.523.3

«До захисту допущено»
Дарія САВЧЕНКО
(підпис) (ім'я, прізвище)

«__» _____ 2024р.

**Магістерська дисертація
на здобуття ступеня магістра
за освітньо-професійною програмою «комп'ютерне
моделювання фізичних процесів» зі спеціальності 104
«фізика та астрономія»**

**на тему: «МОДЕЛЮВАННЯ ВПЛИВУ МАГНІТНИХ ПОЛІВ ТА
ВБУДОВАНИХ В МЕМБРАНУ КЛІТИНИ МАГНІТНИХ НАНОЧАСТИНОК
НА КОНЦЕНТРАЦІЮ ВНУТРІШНЬОКЛІТИННОГО КАЛЬЦІЮ»**

Виконав:
студент 6 курсу, групи ОФ-31мп
Ватолкін Дмитро Петрович



Науковий керівник:
Професор кафедри загальної фізики
та моделювання фізичних процесів, д. ф.-м. н.,
Горобець Оксана Юріївна



Рецензент:
Завідувач кафедри, професор, д. ф.-м. н.
Решетняк Сергій Олександрович



Засвідчую, що у цій магістерській
дисертації немає запозичень з праць інших
авторів без відповідних посилань.

Студент 

Київ – 2024 року

АНОТАЦІЯ

ДО МАГІСТЕРСЬКОЇ ДИСЕРТАЦІЇ

СТУДЕНТА ФМФ, 2 КУРСУ МАГІСТЕРСЬКОГО РІВНЯ ГР. ОФ-31мп

Дмитра ВАТОЛКІНА

На тему: Моделювання впливу магнітних полів та вбудованих в мембрану клітини магнітних наночастинок на концентрацію внутрішньоклітинного кальцію.

Науковий керівник: Доктор фізико-математичних наук, професор Горобець О.Ю.

Актуальність: Кальцій є одним з найважливіших складових у метаболізмі живих багатоклітинних організмів. Можливості впливу на процеси обміну кальцію відкривають нові методи для лікування, діагностики або профілактики захворювань.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами кафедри Дослідження проводилось в рамках тематики наукової школи «Магнетизм».

Об'єкт дослідження: Концентрація кальцію у клітині

Предмет дослідження: Закономірності впливу магнітного поля на внутрішньоклітинну концентрацію кальцію

Мета роботи: Встановити закономірності впливу магнітних полів та вбудованих в мембрану клітини магнітних наночастинок на розповсюдження хвилі концентрації внутрішньоклітинного кальцію

Методи дослідження: Комп'ютерне моделювання фізичного процесу

Відомості про обсяг звіту, кількість ілюстрацій, таблиць, додатків і літературних найменувань за переліком використаних: Звіт складається із 74 сторінок машинописного тексту, і має 17 ілюстрацій і 10 таблиць. Використано 60 джерел посилань

Мета індивідуального завдання, використані методи та отримані результати: Встановити закономірності впливу магнітних полів та вбудованих в мембрану клітини магнітних наночастинок на розповсюдження хвилі концентрації внутрішньоклітинного кальцію.

Висновок: Результати моделювання показали, що обертове магнітне поле діапазону індукції $B=5 \cdot 10^{-4}$ Тл та частоти 0.1 – 1 Гц до 2 разів зменшують амплітуду хвилі концентрації внутрішньоклітинного кальцію, що відкриває перспективи застосування магнітних полів та штучних магнітних наночастинок як таргетно націлювані блокатори кальцієвих іонних каналів в організмі людини, а також ставить питання перегляду стандартів безпеки магнітних полів для організму людини в зв'язку з наявністю в ньому біогенних магнітних наночастинок.

Перелік ключових слів: Магнітні наночастинки, метаболізм, кальцій, сигнальна взаємодія, мембрана клітини, ендотеліальні клітини, магнітне поле.

Підпис керівника



ANNOTATION

TO THE MASTER'S THESIS

STUDENT OF FMP, 2ND YEAR MASTER'S LEVEL, GROUP OF-31mp

Dmytro VATOLKIN

On the topic: Modeling the Influence of Magnetic Fields and Magnetic Nanoparticles Embedded in the Cell Membrane on Intracellular Calcium Concentration.

Scientific Supervisor: Doctor of Physical and Mathematical Sciences, Professor O.Y. Gorobets.

Relevance: Calcium is one of the most important components in the metabolism of living multicellular organisms. The ability to influence calcium exchange processes opens up new methods for treatment, diagnosis, or prevention of diseases.

Relation of the work to scientific programs, plans, and departmental topics: The research was conducted within the scope of the scientific school «Magnetism».

Object of research: Intracellular calcium concentration.

Subject of research: Patterns of the influence of magnetic fields on intracellular calcium concentration

Purpose of the work: To determine the patterns of influence of magnetic fields and magnetic nanoparticles embedded in the cell membrane on the propagation of intracellular calcium concentration waves.

Research methods: Computer modeling of the physical process.

Information on the volume of the report, number of illustrations tables, appendices, and literature sources: The report consists of 74 pages of typed text and includes 17 illustrations and 10 tables. Sixty reference sources were used.

Objective of the individual task, methods used, and results obtained: To determine the patterns of influence of magnetic fields and magnetic nanoparticles embedded in the cell membrane on the propagation of intracellular calcium concentration waves.

Conclusion: The simulation results showed that a rotating magnetic field with an induction range of $B=5 \cdot 10^{-4} \text{ T}$ and a frequency of 0.1–1 Hz reduces the amplitude of intracellular calcium concentration waves by up to two times. This finding highlights the potential application of magnetic fields and artificial magnetic nanoparticles as targeted blockers of calcium ion channels in target organs. It also raises the need to reconsider safety standards for magnetic fields concerning the human body due to the presence of biogenic magnetic nanoparticles.

List of keywords: Magnetic nanoparticles, metabolism, calcium, signaling interaction, cell membrane, endothelial cells, magnetic field.

Supervisor's signature



**НАЦІОНАЛЬНИЙ ТЕХНІЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ УКРАЇНИ
«КИЇВСЬКИЙ ПОЛІТЕХНІЧНИЙ ІНСТИТУТ імені ІГОРЯ
СІКОРСЬКОГО»**

Факультет/ННІ фізико - математичний
(повна назва)

Кафедра загальної фізики та моделювання фізичних процесів
(повна назва)

Рівень вищої освіти – другий (магістерський)

Спеціальність, спеціалізація 104 фізика та астрономія
(код і назва)

Освітньо-професійна програма комп'ютерне моделювання фізичних процесів

ЗАТВЕРДЖУЮ
Завідувач кафедри
Дарія САВЧЕНКО
(підпис) (ім'я, прізвище)
«__» _____ 2024р.

**ЗАВДАННЯ
на магістерську дисертацію
студенту
Ватолкіну Дмитру Петровичу**

1. Тема дисертації «Моделювання впливу магнітних полів та вбудованих в мембрану клітини магнітних наночастинок на концентрацію внутрішньоклітинного кальцію»

Науковий керівник дисертації Горобець Оксана Юріївна, доктор фізико-математичних наук, професор,
(прізвище, ім'я, по батькові, науковий ступінь, вчене звання)

затверджені наказом по університету від «06» листопаду 2024р. № 4982-с

2. Строк подання студентом дисертації «04» грудня 2024р.

3. Об'єкт дослідження Концентрація кальцію у клітині живих організмів.

4. Предмет дослідження Закономірності впливу магнітного поля на внутрішньоклітинну концентрацію кальцію

5. Перелік завдань, які потрібно розробити

1. Здійснити огляд літератури за темою дослідження.

2. Побудувати модель розповсюдження хвилі концентрації внутрішньоклітинного кальцію під впливом магнітного поля та вбудованих в мембрану клітини магнітних наночастинок.

3. Написати код на мові програмування python для моделювання розповсюдження хвилі концентрації внутрішньоклітинного кальцію під впливом магнітного поля та вбудованих в мембрану клітини магнітних наночастинок.

4. Проаналізувати залежність амплітуди та частоти хвилі концентрації внутрішньоклітинного кальцію від індукції та частоти обертового магнітного поля, а також намагніченості та розмірів вбудованих в мембрану клітини магнітних наночастинок. Здійснити графічне представлення результатів моделювання.

6. Перелік графічного (ілюстративного) матеріалу 17 рисунків, 10 таблиць

7. Орієнтовний перелік публікацій Тези доповіді на конференції «XLIV Міжнародна науково-практична конференція The Impact of Scientific Research on the Development of the Modern World» ISBN 978-617-8427-34-4 DOI 10.70286/ISU-23.10.2024

8. Дата видачі завдання “02” вересня 2024 р. _____

КАЛЕНДАРНИЙ ПЛАН

№ з/п	Назва етапів виконання магістерської дисертації	Строк виконання етапів магістерської дисертації	Примітка
1	Науково-дослідна робота над темою МД	02.09.2024-17.12.2024	Виконано
2	Подання МД на остаточну перевірку керівнику	22.11.2024	Виконано
3	Відправка МД на перевірку на «Коефіцієнт подібності»	27.11.2024	Виконано
4	Відправка МД в ел. Вигляді голові екзаменаційної комісії	29.11.2024	Виконано
5	Попередній захист МД	04.12.2024	Виконано
6	Нормоконтроль	06.12.2024	Виконано
7	Відправка електронного варіанту МД у бібліотечний фонд КПП	11.12.2024	Виконано
8	Подання матеріалів на кафедру для допуску до остаточного захисту МД	11.12.2024	Виконано
9	Остаточний захист МД	18.12.2024	Виконано

Студент



Підпис

ВАТОЛКІН Дмитро
(ім'я та прізвище)

Науковий керівник



Підпис

ГОРОБЕЦЬ Оксана
(ім'я та прізвище)

РЕФЕРАТ

Актуальність Кальцій є одним з найважливіших складових у метаболізмі живих багатоклітинних організмів. Можливості впливу на процеси обміну кальцію відкривають нові методи для лікування, діагностики або профілактики захворювань.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами кафедри Дослідження проводились в рамках тематики наукової школи «Магнетизм».

Об'єкт дослідження Концентрація кальцію у клітині живих організмів.

Предмет дослідження Закономірності впливу магнітного поля на внутрішньоклітинну концентрацію кальцію.

Мета роботи Встановити закономірності впливу магнітних полів та вбудованих в мембрану клітини магнітних наночастинок на розповсюдження хвилі концентрації внутрішньоклітинного кальцію.

Методи дослідження Комп'ютерне моделювання фізичного процесу.

Задачі дослідження

1. Здійснити огляд літератури за темою дослідження
2. Побудувати модель розповсюдження хвилі концентрації внутрішньоклітинного кальцію під впливом магнітного поля та вбудованих в мембрану клітини магнітних наночастинок
3. Написати код на мові програмування python для моделювання розповсюдження хвилі концентрації внутрішньоклітинного кальцію під впливом магнітного поля та вбудованих в мембрану клітини магнітних наночастинок
4. Проаналізувати залежність амплітуди та частоти хвилі концентрації внутрішньоклітинного кальцію від індукції та частоти обертового магнітного поля, а також намагніченості та розмірів вбудованих в мембрану клітини магнітних наночастинок. Здійснити графічне представлення результатів моделювання.

Наукова новизна одержаних результатів

Вперше побудовано комплексну модель впливу магнітного поля та магнітних наночастинок на розповсюдження хвилі внутрішньоклітинного кальцію, в якій відомі диференціальні рівняння динаміки концентрації внутрішньоклітинного кальцію одночасно доповнено доданками, що враховують дифузію кальцію в клітині, а також механічне напруження зсуву, яке керує механочутливими каналами кальцію при прикладенні зовнішнього магнітного поля за наявності вбудованих в мембрану клітини магнітних наночастинок.

Вперше теоретично змодельовано значний вплив МП індукції $B = 5 * 10^{-4}$ Тл, в діапазоні частот 0.1 – 1 Гц на хвилі кальцію.

Практичне значення одержаних результатів

Результати дослідження можливостей пригнічення кальцієвих хвиль можуть мати практичне значення, оскільки кальцієві хвилі виконують роль "сигналів небезпеки". Можливість сповільнювати такі кальцієві сигнали може використовуватись в терапевтичних цілях в якості анальгезії.

Апробація результатів дисертації

Участь у «XLIV Міжнародній науково-практичній конференції The Impact of Scientific Research on the Development of the Modern World» з публікацією тез «Проблеми безпечності впливу магнітних полів та біогенних магнітних наночастинок на людину», ISBN 978-617-8427-34-4, DOI 10.70286/ISU-23.10.2024, URL: <https://isu-conference.com/arkhiv/the-impact-of-scientific-research-on-the-development-of-the-modern-world/> (дата звернення: 11.11.2024).

Публікації автора МД

1. Горобець О.Ю., Ватолкін Д.П. Проблеми безпечності впливу магнітних полів та біогенних магнітних наночастинок на людину. ЗБІРНИК ПРАЦЬ XLIV Міжнар. науково-практ. конф., «The Impact of Scientific Research on the Development of the Modern Word», м. Дубровник, Хорватія, 23-25 жовтня 2024 р. 2024. С. 33-38, ISBN 978-617-8427-34-4, DOI 10.70286/ISU-23.10.2024, URL: <https://isu->

conference.com/arkhiv/the-impact-of-scientific-research-on-the-development-of-the-modern-world/ (дата звернення: 11.11.2024).

2. Ватолкін Д.П., Гарєєва Ф. М. ЧИСЕЛЬНЕ МОДЕЛЮВАННЯ ЯК ЕФЕКТИВНИЙ ІНСТРУМЕНТ НАВЧАННЯ ФІЗИКИ. Збірник праць ххii міжнародної молодіжної науково-практичної конференції «ІСТОРІЯ РОЗВИТКУ НАУКИ, ТЕХНІКИ ТА ОСВІТИ», за темою ВИСОКІ ТЕХНОЛОГІЇ ТА СУЧАСНІ ВИКЛИКИ: Міжнар. молодіжна науково-практ. конф., м. Київ, 21 трав. 2024 р. 2024. С. 158-163. URL: <https://histeproc.kpi.ua/article/view/304555> (дата звернення: 11.11.2024).
3. Ватолкін Д.П., Гусєва Ю. І. ВИКОРИСТАННЯ КВАНТОВИХ ОБЧИСЛЕНЬ У НАУКОВИХ ДОСЛІДЖЕННЯХ. Збірник праць ххii міжнародної молодіжної науково-практичної конференції «ІСТОРІЯ РОЗВИТКУ НАУКИ, ТЕХНІКИ ТА ОСВІТИ», за темою ВИСОКІ ТЕХНОЛОГІЇ ТА СУЧАСНІ ВИКЛИКИ: Міжнар. молодіжна науково-практ. конф., м. Київ, 21 трав. 2024 р. 2024. С. 231-234. URL: <https://histeproc.kpi.ua/article/view/304530> (дата звернення: 11.11.2024).

Ключові слова магнітні наночастинки, метаболізм, кальцій, сигнальна взаємодія, мембрана клітини, ендотеліальні клітини, магнітне поле.

В роботі наведено: використаної літератури – 60, сторінок - 74, рисунків - 17, таблиць - 10.

ABSTRACT

Actuality of theme: Calcium is one of the most important components in the metabolism of living multicellular organisms. The ability to influence calcium exchange processes opens up new methods for treatment, diagnosis, or prevention of diseases.

Relationship of work with scientific programs, plans, themes:

The research was conducted within the framework of the scientific school "Magnetism."

The object of research: Calcium concentration in the cell.

The research subject: The patterns of the influence of the magnetic field on intracellular calcium concentration.

Purpose of work: To establish the patterns of the influence of magnetic fields and magnetic nanoparticles embedded in the cell membrane on the propagation of intracellular calcium concentration waves.

Research methods: Computer simulation of the physical process.

Research tasks:

1. Conduct a literature review on the research topic.
2. Develop a model for the propagation of intracellular calcium concentration waves under the influence of a magnetic field and magnetic nanoparticles embedded in the cell membrane.
3. Write Python code to simulate the propagation of intracellular calcium concentration waves under the influence of a magnetic field and magnetic nanoparticles embedded in the cell membrane.
4. Analyze the dependence of the amplitude and frequency of intracellular calcium concentration waves on the induction and frequency of the rotating magnetic field, as well as the magnetization and size of the magnetic nanoparticles embedded in the cell membrane. Provide a graphical representation of the simulation results.

Scientific novelty of the results:

For the first time, a comprehensive model of the influence of a magnetic field and magnetic nanoparticles on the propagation of intracellular calcium waves has been developed. In this model, the known differential equations describing the dynamics of intracellular calcium concentration are supplemented with terms accounting for calcium diffusion within the cell and the shear stress that regulates mechanosensitive calcium channels under the application of an external magnetic field in the presence of magnetic nanoparticles embedded in the cell membrane.

For the first time, a significant theoretical influence of a magnetic field with an induction of $B=5 \times 10^{-4}$ T in the frequency range of 0.1–1 Hz on calcium waves has been modeled.

The practical significance of the result:

The discovery of the potential to suppress calcium waves may have practical significance, as calcium waves serve as "danger signals." The ability to slow down such calcium signals can be utilized for therapeutic purposes as a form of analgesia.

Approbation of the results of the thesis

Participation in the "XLIV International Scientific and Practical Conference The Impact of Scientific Research on the Development of the Modern World" with the publication of the abstract "Problems of Safety of the Impact of Magnetic Fields and Biogenic Magnetic Nanoparticles on Humans," ISBN 978-617-8427-34-4, DOI 10.70286/ISU-23.10.2024, URL: <https://isu-conference.com/arkhiv/the-impact-of-scientific-research-on-the-development-of-the-modern-world/> (accessed: November 11, 2024).

Publications:

1. Horobets O.Y., Vatulkin D.P. Problems of Safety of the Impact of Magnetic Fields and Biogenic Magnetic Nanoparticles on Humans. PROCEEDINGS OF THE XLIV International Scientific and Practical Conference, "The Impact of Scientific Research on the Development of the Modern World," Dubrovnik, Croatia, October 23-25, 2024.

2024. Pp. 33-38, ISBN 978-617-8427-34-4, DOI 10.70286/ISU-23.10.2024, URL: <https://isu-conference.com/arkhiv/the-impact-of-scientific-research-on-the-development-of-the-modern-world/> (accessed: November 11, 2024).

2. Vatolkin D.P., Hareyeva F.M. NUMERICAL SIMULATION AS AN EFFECTIVE TOOL FOR TEACHING PHYSICS. Proceedings of the XXII International Youth Scientific and Practical Conference "HISTORY OF SCIENCE, TECHNOLOGY, AND EDUCATION DEVELOPMENT," on the topic HIGH TECHNOLOGIES AND MODERN CHALLENGES: International Youth Scientific and Practical Conference, Kyiv, May 21, 2024. 2024. Pp. 158-163. URL: <https://histeproc.kpi.ua/article/view/304555> (accessed: November 11, 2024).
3. Vatolkin D.P., Huseva Y.I. USE OF QUANTUM CALCULATIONS IN SCIENTIFIC RESEARCH. Proceedings of the XXII International Youth Scientific and Practical Conference "HISTORY OF SCIENCE, TECHNOLOGY, AND EDUCATION DEVELOPMENT," on the topic HIGH TECHNOLOGIES AND MODERN CHALLENGES: International Youth Scientific and Practical Conference, Kyiv, May 21, 2024. 2024. Pp. 231-234. URL: <https://histeproc.kpi.ua/article/view/304530> (accessed: November 11, 2024).

Keywords: magnetic nanoparticles, metabolism, calcium, signaling interaction, cell membrane, endothelial cells, magnetic field.

The work contains: references – 60, pages: - 74, figures: 17, tables: 10.

ЗМІСТ

ВСТУП.....	16
РОЗДІЛ 1 АНАЛІЗ НАУКОВО-ІНФОРМАЦІЙНИХ ДЖЕРЕЛ.....	19
1.1 Роль кальцію в організмі.....	19
1.2 Ефект кальцієвих хвиль та кальцієвих осциляцій.....	20
1.3 Дослідження іонних каналів в мембранах клітин	22
1.4 Властивості магнітних наночастинок.....	25
Висновки до розділу 1	28
РОЗДІЛ 2 АНАЛІЗ ТА ОЦІНКА СТАНУ ОБ'ЄКТУ РОБОТИ	29
2.1 Моделі динаміки кальцію	29
2.1.1 Моделі динаміки кальцію класу $Ca_{\text{cyt}}/Ca_{\text{er}}$ (цитозольний кальцій/ендоплазматичний ретикулум)	29
2.1.2 Моделі динаміки кальцію класу Ca_{cyt}/IP_3 (цитозольний кальцій/ IP_3 -рецептор).....	30
2.1.3 Моделі динаміки кальцію класу $Ca_{\text{cyt}}/\text{protein}$ (цитозольний кальцій/білки)	30
2.1.4 Опис моделі Debir для часткового випадку однієї клітини	31
Висновки стосовно моделей динаміки кальцію	32
2.2 Модель клітинної мембрани.....	33
2.3 Режими впливу магнітного поля.....	35
2.4 Об'єднання моделей в комплексну модель.....	37
Висновки до розділу 2.....	39
РОЗДІЛ 3 СТВОРЕННЯ БІОФІЗИЧНОЇ МОДЕЛІ	41
3.1 Аналіз безрозмірення моделі Debir.....	41
3.1.1 Оцінка розмірних значень, базованих на роботі Kaouri.....	42

3.1.2 Оцінка розмірних значень, базованих на роботі Atri	44
3.2 Розмірна версія моделі динаміки кальцію і IP3R	47
3.3 Формулювання геометричних параметрів моделі.....	49
3.4 Формулювання граничних умов моделі.....	51
Висновки до розділу 3.....	53
РОЗДІЛ 4 КОМП'ЮТЕРНЕ МОДЕЛЮВАННЯ	54
4.1 Вибір і обґрунтування використаних технологій.....	54
4.2 Структура програми	56
4.3 Реалізація програмних модулів	56
4.3.1 Розробка графічного інтерфейсу для вводу даних	57
4.3.2 Розробка вводу даних із конфігураційного файлу.....	57
4.3.3 Розробка модулю відлагодження	58
4.3.4 Розробка модулю обрахунків.....	59
4.3.5 Розробка модулю виводу результатів	59
Висновки до розділу 4.....	60
РОЗДІЛ 5 РЕЗУЛЬТАТИ НАУКОВО-ДОСЛІДНОЇ РОБОТИ	61
5.1 Графічне представлення результатів моделювання.....	61
5.1.1 Моделювання автоколивань кальцію.....	61
5.1.2 Моделювання хвиль кальцію, близьких до частоти автоколивань ..	62
5.1.3 Моделювання хвиль кальцію, половинної частоти	63
5.1.4 Моделювання хвиль кальцію, що випереджують частоту автоколивань.....	65
Висновки до розділу 5.....	66
ВИСНОВКИ.....	67
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	69

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ТЕРМІНІВ І СКОРОЧЕНЬ

- BMN – biogenic magnetic nanoparticles / біогенні магнітні наночастинки
- CICR – calcium induced-calcium release / викликане кальцієм вивільнення кальцію
- ER – endoplasmic reticulum / ендоплазматичний ретикулум
- HE – hairy and enhancer-of-split family of proteins / родина білків hairy та enhancer-of-split
- IP3 – inositol 1,4,5-trisphosphate / інозитол-1,4,5-трифосфат
- IP3R – IP3 receptor / ІФ3 рецептор
- NOTCH – білки Notch – сімейство трансмембранних білків типу 1, що утворюють основний компонент сигнального шляху Notch
- MNP – magnetic nanoparticles / магнітні наночастинки
- TRP – transient receptor potential / транз'єнтний рецепторний потенціал
- WSS – wall shear stress / напруження зсуву мембрани

ВСТУП

Магнітні наночастинки є розповсюдженими елементами живої та неживої природи, і легко можуть бути використані в якості мішені для впливу на них магнітним полем.

В рамках даної роботи, *об'єктом дослідження* будемо розглядати концентрацію кальцію у клітині, а *предметом дослідження* виступатимуть закономірності впливу магнітного поля на внутрішньоклітинну концентрацію кальцію.

Важливим аспектом роботи, є урахування наявності магнітних наночастинок, що прикріплені до мембрани клітини. Саме магнітні наночастинки будуть виконувати роль агентів впливу магнітного поля, на мембрану, що опосередковано через механочутливі іонні канали кальцію буде змінювати концентрацію кальцію в цитозолі.

Метою роботи є комп'ютерне моделювання фізичного процесу розповсюдження хвилі концентрації внутрішньоклітинного кальцію під впливом магнітного поля та вбудованих в мембрану клітини магнітних наночастинок.

Завдання роботи полягає в тому, щоб створити комплексну модель розповсюдження хвилі концентрації внутрішньоклітинного кальцію під впливом магнітного поля та вбудованих в мембрану клітини магнітних наночастинок. Також в роботі враховано і подальший ефект цього впливу на деформацію мембрани клітини, а отже і на роботу механочутливих іонних каналів кальцію. А також в роботі здійснено чисельне моделювання хвиль кальцію, що утворюються в цитозолі клітини.

В рамках даної роботи, ми будемо лише розраховувати вплив магнітного поля на концентрацію внутрішньоклітинного кальцію, без розгляду подальших можливих ефектів на організм.

Також, в процесі дослідження, залишаться поза увагою походження магнітних наночастинок на поверхні мембрани клітини, а також методи їх кріплення.

Аналіз попередніх досліджень, показав відсутність комплексних моделей розповсюдження хвилі концентрації внутрішньоклітинного кальцію під впливом магнітного поля та вбудованих в мембрану клітини магнітних наночастинок. Знайдено тільки окремі моделі по динаміці кальцію в цитозолі клітини, окремо моделі механочутливих іонних каналів. А також окремі моделі впливу магнітних полів (різних конфігурацій) на ланцюжки магнітних наночастинок.

Стан наукового вивчення проблеми – на даний момент, всі компоненти комплексної моделі (створення якої є завданням даної роботи), мають високий рівень наукової вивченості.

Актуальність даної роботи обумовлена прикладним попитом на моделі кальцієвої динаміки, для перевірки можливості впливу електромагнітних полів на біологічні показники, що регулюються кальцієвою сигнальною системою. Одним із варіантів прикладного використання створеної моделі, є наукове обґрунтування нових санітарних стандартів безпеки при поводженні із магнітними полями.

Дослідження можливостей впливу на біохімічний обмін речовин всередині організму, є безпосереднім кроком в розробці нових методів лікування, а також є перспективним напрямком космічних досліджень.

Хвилі кальцію є важливим фактором у дослідженнях міжклітинної сигналізації [1], що привертає інтерес дослідників і має практичне значення. Проте ще не було виконано досліджень впливу магнітних полів та вбудованих в мембрану клітини магнітних наночастинок на розповсюдження хвиль кальцію, а отже дана робота є актуальною.

Методом дослідження є комп'ютерне моделювання фізичних процесів.

Місце проведеного у МД дослідження у розв'язанні наукової

проблеми – моделювання перспектив магнітних технологій для контролю сигналів кальцію, які переносяться хвилями концентрації внутрішньоклітинного кальцію.

Завдання роботи:

1. Здійснити огляд літератури за темою дослідження.
2. Побудувати біофізичну модель розповсюдження хвилі концентрації

внутрішньоклітинного кальцію під впливом магнітного поля та вбудованих в мембрану клітини магнітних наночастинок.

3. Написати код на мові програмування python для моделювання розповсюдження хвилі концентрації внутрішньоклітинного кальцію під впливом магнітного поля та вбудованих в мембрану клітини магнітних наночастинок.

4. Проаналізувати залежність амплітуди та частоти хвилі концентрації внутрішньоклітинного кальцію від індукції та частоти обертового магнітного поля, а також намагніченості та розмірів вбудованих в мембрану клітини магнітних наночастинок. Здійснити графічне представлення результатів моделювання.

Практична значущість роботи полягає в можливості використання створеної універсальної комплексної моделі, для майбутніх, більш прикладних досліджень. В рамках даної роботи ми не розглядали, який ефект виникне внаслідок утворення кальцієвих хвиль. В залежності від організму, в якому будуть відбуватись перелічені ефекти – результат може бути відповідним. Тому це дає широкий простір для використання створеної біофізичної моделі, у подальших дослідженнях.

РОЗДІЛ 1 АНАЛІЗ НАУКОВО-ІНФОРМАЦІЙНИХ ДЖЕРЕЛ

В рамках даного розділу буде розглянуто сучасні літературні джерела по тематиці та проблематиці роботи.

1.1 Роль кальцію в організмі

На перший погляд, значення кальцію є несуттєвим в біологічному світі, адже, згідно шкільним навчальним посібникам використовується він як основний матеріал для будівництва кісток. Будь-який хімічний елемент, достатньо розповсюджений в природі, міг би бути на його місці.

Хімічна формула (Ca^{2+}) дозволяє кальцію мати 2 ковалентних зв'язки, і тому він навіть близько не може наблизитись до різноманітності хімічних сполук, що утворюються за допомогою найбільш значущого в біології хімічного елементу – вуглецю (C^{4+}).

При детальному розгляді з'ясовується, що кальцій активно застосовується організмами у якості універсальної сигнальної системи [1], за допомогою котрої клітини обмінюються з оточуючими клітинами сигналами, задля регулювання широкого спектру клітинних процесів, таких як запліднення, проліферація, скорочення, секреція, навчання та пам'ять [2]. Також сигнали за допомогою кальцію можуть бути тригером для самознищення клітини [3].

Згідно зі статтею Martin D. Bootman [4], для створення різноманітних спостережуваних сигналів Ca^{2+} різні типи клітин використовують компоненти, вибрані з Ca^{2+} сигнального «набору інструментів», який включає в себе сигнальні, гомеостатичні та сенсорні механізми. Змішуючи та поєднуючи компоненти з набору інструментів, клітини можуть отримувати сигнали Ca^{2+} , які відповідають їх фізіології.

Особливе значення досліджень процесів обміну кальцію наділяється у космічній медицині, адже так і залишається не вирішеною проблема втрати міцності кісток космонавтів після тривалого знаходження у невагомості [5].

1.2 Ефект кальцієвих хвиль та кальцієвих осциляцій

У стані спокою цитозольна концентрація іонів кальцію у клітинах підтримується на рівні близько 0.1 мкМ. Під впливом специфічних механізмів динаміки кальцію її значення може тимчасово зростати до 0.5–3.0 мкМ, залежно від типу клітини [6].

Основним джерелом такого підвищення концентрації, може виступати як зовнішні сховища (тобто проходження кальцію через зовнішню мембрану клітини), так і вивільнення кальцію із внутріклітинних структур.

Найбільшими внутрішньоклітинними сховищем кальцію, є ендоплазматичний ретикулум (ER) та саркоплазматичний ретикулум (SR) [7]. Концентрація кальцію всередині них має типові значення в 100 – 1000 мкМ [8]. В зв'язку із тим що це значення на 2 порядки більше за максимальну досяжну концентрацію кальцію в цитозолі – в межах задачі даного дослідження, внутрішнє сховище кальцію можна вважати невичерпним.

Умовою вивільнення кальцію із саркоплазматичного ретикулуму є електричний вплив на р'янодиновий рецептор (RyR), що у м'язевих тканинах призводить до їх скорочень [9]. Оскільки задачею даної роботи є дослідження саме магнітного впливу на концентрацію кальцію, а не електричного, то розглядати вплив саркоплазматичного ретикулуму до зміни концентрації кальцію у цитозолі клітини, ми у подальшому дослідженні не будемо. Малі розміри клітин, та відсутність скільки небудь довгих металевих включень, не дозволяють індукувати значиме електричне поле всередині клітини, або на її поверхні, щоб вказаний вплив мав би практичне значення.

Умовою вивільнення кальцію із ендоплазматичного ретикулуму є наявність IP3 білку (inositol 1,4,5-trisphosphate), та певна кількість самого кальцію.

Вивільнення кальцію відбувається за рахунок IP3-рецепторів. При цьому в цих рецепторах є важлива властивість – найбільша проникність для кальцію відбувається на середніх значеннях концентрації кальцію назовні. Тобто, в стані спокою канал є закритим, і транспортування кальцію через нього не відбувається.

При спонтанному приєднанні до IP3 рецептору молекули кальцію (і за умови наявності IP3-білка) – канал відкривається. Але в того ж рецептору є додаткові місця для приєднання кальцію (binding slots), і коли молекула кальцію спонтанно приєднується вже до них – канал навпаки закривається.

Все це створює характерний механізм кальцій індукованого вивільнення кальцію (CICR). За наявності початкового імпульсу, концентрація кальцію суттєво збільшується в цитозолі, але на певних значеннях цей процес зупиняється, не дозволяючи вичерпати внутрішньоклітинні сховища кальцію.

За рахунок дифузії, кальцій вивільнений із IP3 рецептору, переміщується до сусідньої зони клітини, і там викликає таке саме збільшення кальцію. В більшому масштабі, це утворює хвилю концентрації кальцію, що швидко розповсюджується в межах всієї клітини. (див. рис. 1.1)

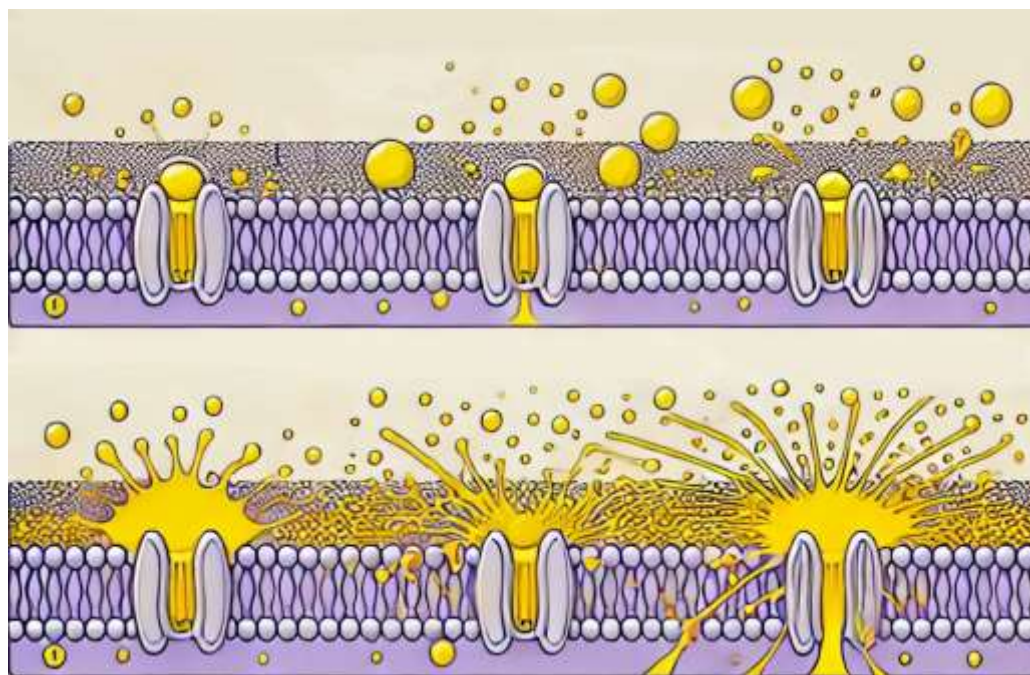


Рисунок 1.1 – Ілюстрація ланцюгової реакції для кальцій індукованого вивільнення кальцію для ендоплазматичного ретикулуму

Підвищення концентрації цитозольного кальцію в одній клітині, за рахунок механізму DLL4-Notch (або аналогічних йому), може ініціювати кальцієві хвилі у сусідніх клітинах.

У зв'язку із високою складністю розрахунків міжклітинних взаємодій, для великої кількості клітин – в подальшому, в дослідженні даної магістерської дисертації, будуть розглядатись кальцієві хвилі, безпосередньо всередині однієї клітини.

Як було показано вище, механізм індукованого кальцієм вивільнення кальцію (CICR), є достатнім, щоб утворювалась кальцієва хвиля. Проте в нас ще бракує механізму, що б її утворював.

За умовою даної роботи, досліджується вплив саме магнітного поля, а всередині клітини – фактично немає мішеней, що б на магнітне поле реагували. Тому повернемося до ще одного джерела кальцію, що ми не розглянули – а саме іонні канали у зовнішній мембрані.

В наступному розділі буде розглянуто можливі варіанти впливу на мембрану клітини, так, щоб це могло ініціювати хвилі кальцію.

1.3 Дослідження іонних каналів в мембранах клітин

Звісно, що клітини не мають механізмів термоядерного синтезу, або радіоактивного розпаду, тому весь кальцій, що доступний клітині має бути отриманий ззовні, через клітинну мембрану.

Через мембрану клітини, кальцій може потрапити у цитозоль лише через іонний канал, що пропускає лише сам іон кальцію.

Видів іонних каналів, що можуть транспортувати кальцій, багато, їх детальний огляд наведено у табл. 1.1, 1.2, 1.3, 1.4.

Таблиця 1.1 – Напругозалежні канали кальцію (VGCCs)

Клас/Тип	Локація	Функція	Активація	Пропускна здатність
L-тип [10] (тривалої дії)	Гладкі м'язи, серцеві м'язи, деякі нейрони, мембрана клітини	Збудження м'язів та кардіоміоцитів, гомеостаз Ca^{2+} у скелетних м'язах, зв'язок збудження скорочення у серцевому м'язі, секреція гормонів (інсуліну)	Залежить від напруги, високий поріг активації	Низька провідність 9 пСм
N-тип [11] (нейронний)	Нейрони (в основному), пресинаптична мембрана	Функціонування нейронних синапсів, вивільнення нейромедіаторів	Залежить від напруги	Низька провідність 20 пСм (жаба, симпатичні нейрони) 14.3 пСм (міотрубки скелетних м'язів кролика)
P/Q-тип [12]	Нейрони, нейроендокринні клітини	Регулювання вивільнення нейромедіаторів у синапсах	Залежить від напруги	Низька провідність ~9-19 пСм
R-тип	Нейрони	Регулювання вивільнення нейромедіаторів	Залежить від напруги	-
T-тип [13]	Нейрони та мозок (в основному)	Генерація низькопорогових кальцієвих струмів, вплив на збудженість нейронів	Залежить від напруги	Низька провідність ~7-11 пСм

Таблиця 1.2 – Механочутливі іонні канали

Клас/Тип	Локація	Функція	Активація	Пропускна здатність
PIEZO [14]	Різні типи тканин та клітин, включаючи нейрони, експресуються в ендотеліальних клітинах	Участь у виявленні та передачі сигналів механічних стимулів, ангіогенез, розвиток клапанів серця та лімфатичних судин	Механічний стрес (розтягнення мембрани)	Висока провідність ~25-70 пСм
TREK [15]	Різні типи тканин та клітин, включаючи нейрони	Регуляція електричної активності та участь у нейронних процесах	Різні стимули, включаючи механічний стрес, рН, температуру та інші	Середня провідність ~50 пСм

Таблиця 1.3 – Канали, залежні від концентрації кальцію в запасах (SOCCs - Store-operated Calcium Channels)

Клас/Тип	Локація	Функція	Активація	Пропускна здатність
SOCCs [16]	Регуляція вивільнення кальцію із запасів в ЕР	Активація кальцієвих каналів, зумовлена вичерпанням запасів в ЕР (CRAC канали)	Внаслідок дефіциту Ca^{2+} у внутрішній частині клітини	-

Таблиця 1.4 – Ліганд-залежні канали кальцію

Клас/Тип	Локація	Функція	Активація	Пропускна здатність
NMDA рецептори [17]	Нейрони	Синаптична передача та нейромодуляція, вивільнення кальцію внаслідок зв'язування з глутаматом	Залежить від глутамату та напруги мембрани	-
Ryanodine рецептори [18]	Ендоплазматичний ретикулум, м'язові клітини, нейрони, експресуються в ендотеліальних клітинах	Вивільнення кальцію з ЕР під впливом ліганду, регулювання м'язової збудливості та інших процесів	Активовані рядом молекул, включаючи Ca^{2+} та АТФ	Висока провідність ~90 пСм (50 мкМ Ca^{2+})
IP3R [19]	Ендоплазматичний ретикулум, експресуються в ендотеліальних клітинах	Відповідають на IP3, що викликає вивільнення кальцію з ЕР та регулюють клітинні функції	Активовані IP3 та цитозольним Ca^{2+}	Висока провідність ~70 пСм (50 мкМ Ca^{2+})

Таблиця 1.5 – Канали транзйєтного (короткочасного) рецепторного потенціалу (TRP - Transient Receptor Potential)

Клас/Тип	Локація	Функція	Активація	Пропускна здатність
TRPC6 [20]	Серце, нирки та ендотеліальні клітини	Регулює судинний тонус, впливає на кальцієвий обмін та сигнальні шляхи	Активується непрямим розтягненням мембрани або дигліцеридом	Низька провідність 28-37 пСм
TRPV4 [21]	Нирки, шкіра та ендотеліальні клітини	Регуляції відповідей ендотеліальних клітин на кровотік,	Активується механічними стимулами,	Висока провідність ~60 пСм при -60 мВ, ~90-100 пСм при +60 мВ

Жоден з наведених іонних каналів не регулюється магнітним полем, тому вплив магнітного поля на концентрацію внутрішньоклітинного кальцію може бути лише опосередкованим.

Найпростішим медіатором між магнітним полем і іонними каналами на мембрані клітини є магнітні наночастинки. Саме них ми розглянемо у наступному розділі.

В подальшому дослідженні ми будемо вважати, що вплив магнітного поля на іонні канали передається лише опосередковано, через магнітні наночастинки, що під впливом магнітного поля створюють механічний вплив на мембрану, а та в свою чергу передає вплив на механочутливі іонні канали. Тому для подальшого розгляду нам будуть цікаві саме механочутливі канали виду PIEZO.

1.4 Властивості магнітних наночастинок

Наночастинками за означенням називають частинки речовини довільної форми з розмірами від 1 до 100 нм [22]. Наночастинки, не зважаючи на свій малий розмір можуть мати власні магнітні властивості, адже магнітний момент створюється вже на рівні атому (зазвичай заліза), за рахунок непарним електронам у 3d оболонці.

Незвичним може здаватися, що магнітні наночастинки можуть зустрічатися біологічного походження. Вперше їх було відкрито в при дослідженні магнітотаксисної бактерії *Magnetospirillum gryphiswaldense*, що виробляє внутрішньоклітинні магнітні наночастинок, так звані магнітосоми (див. рис. 1.2). Вони розташовані у формі ланцюжка, утворюючи тим самим своєрідну стрілку магнітного компаса, що дозволяє цим бактеріям бути орієнтованими вздовж магнітного поля Землі.

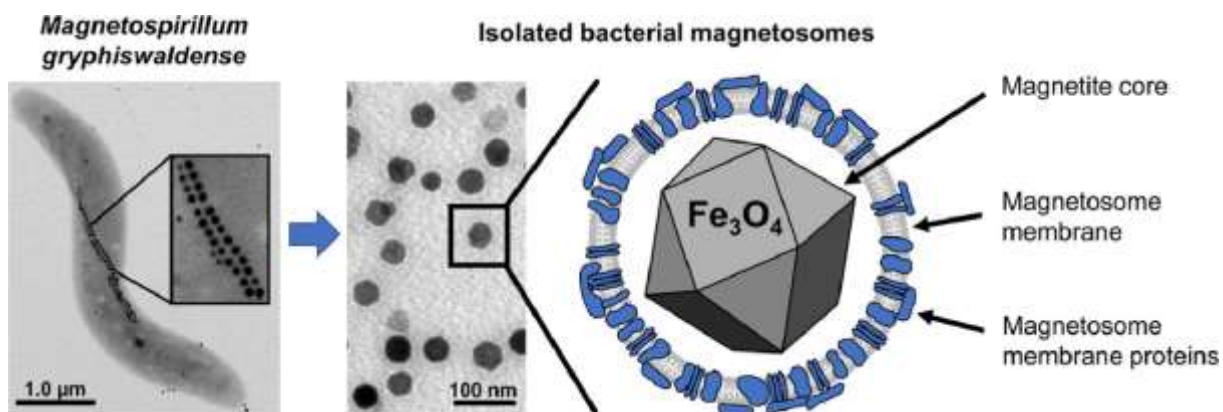


Рисунок 1.2 – Біогенні магнітні наночастинки (BMN) на прикладі бактерії *Magnetospirillum gryphiswaldense* (ілюстрація із статті [23])

На відміну від хімічно отриманих наночастинок, магнітосоми мають надзвичайно однорідну форму і розмір близько 40 нанометрів, ідеальну кристалічну структуру та перспективні магнітні властивості. Більше того, вони оточені біологічною мембраною, яка за необхідності може бути оснащена додатковими біохімічними функціональними можливостями. Отже, частинки є надзвичайно перспективними для багатьох біомедичних та біотехнологічних застосувань [23].

Біогенні магнітні наночастинки часто зустрічаються не поодинокі, а у формі ланцюжків. Це трапляється як і в випадку магнітотаксисних бактерій:

- *Pseudomonas aeruginosa* [24];
- *Magnetospirillum magneticum* [25];
- *Magnetospirillum gryphiswaldense* [26];
- *Desulfovibrio magneticus* [27].

В подальших дослідженнях, було відкрито наявність біологічних магнітних наночастинок у прокаріотах, археях та еукаріотах, включаючи людину [28].

Експериментально виявлено, що в нормі BMN у різних органах багатоклітинних організмів утворюють ланцюжки (у тварин вони локалізовані в стінках капілярів, у рослинах – у стінках провідної тканини, у грибів – у стінках гіфів) [29–31].

В подальшому дослідженні ми будемо розглядати моделювання саме магнітного ланцюжка, вбудованого в мембрану. Окремим параметром системи виділимо кількість магнітних наночастинок у ланцюжку, тож крайні випадки, коли треба мати справу з поодинокими магнітними частинками також можуть бути промодельовані.

Як показано у статті [32], резонанс між окремими елементами у ланцюжку магнітних наночастинок (MNP) є незначним, а отже у подальшому, в розрахунках їм можна буде знехтувати. Тобто є доцільним, з точки зору розрахунку сил, розглядати кожен частинку ланцюжка окремо, без урахування їх взаємодії між собою.

Матеріали, експериментально відкритих магнітних наночастинок біологічного походження, є доволі обширними. В першу чергу їх слід розглянути за класифікацією їх магнітних характеристик:

До першого класу, феримагнетиків (тобто феритів) відносяться матеріали [30]:

1. Магнетит (Fe_3O_4);
2. Маггеміт ($\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$);
3. Гематит ($\alpha\text{-Fe}_2\text{O}_3$);
4. Грейгіт (Fe_3S_4).

До класу антиферомагнетиків, відносяться наступні матеріали магнітних наночастинок біологічного походження [30]:

1. Феригідрит ($(\text{Fe}^{3+})_2\text{O}_3 \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$);
2. Вюстит (FeO);
3. Гетит ($\text{FeO}(\text{OH})$).

В межах подальшого дослідження, будуть розглядатись феримагнетики, як найбільш сприятливі до впливу магнітного поля. В якості прикладу буде використовуватись магнетит, як найбільш розповсюджений серед них мінерал.

Температура Кюрі для магнетиту $T_c = 578^\circ\text{C}$, що значно перевищує межі життєдіяльності живих організмів. Тому в подальшому дослідженні, можливість переходу магнетиту до парамагнітного стану розглядатись не буде.

Висновки до розділу 1

Магнітне поле не впливає на клітину безпосередньо, а отже і не змінює за звичайних обставин концентрацію внутрішньоклітинного кальцію.

Вплив магнітного поля відбувається лише за умови наявності магнітних наночастинок, що зустрічаються у мембранах клітин ендотелію, або можуть бути штучно приєднані до неї.

У випадку наявності магнітних наночастинок, вплив магнітного поля буде перетворюватись у додаткове напруження зсуву мембрани. І саме механічне напруження мембрани, може викликати зміну роботи іонного каналу кальцію, що впливатиме на подальшу концентрацію кальцію в ендотелії клітини.

Як показав аналіз науково-інформаційних джерел, інших значущих варіантів впливу магнітного поля на концентрацію кальцію у цитозолі немає.

Огляд літератури показав спорідненість роботи із роботою [33], де за схожою фізичною схемою досліджувався вплив магнітного поля на коливання кальцію (на відміну від даної роботи, де досліджуються хвилі кальцію).

РОЗДІЛ 2 АНАЛІЗ ТА ОЦІНКА СТАНУ ОБ'ЄКТУ РОБОТИ

В попередніх розділах було розглянуті основні теоретичні відомості. Базуючись на них, в цьому розділі перейдемо до математичних моделей. А саме, спочатку розглянемо моделі кальцію, далі можливі режими впливу магнітного поля. І наостанок розглянемо можливість їх поєднання.

2.1 Моделі динаміки кальцію

В даному розділі ми розглянемо сучасну класифікацію моделей динаміки кальцію, та наведемо їх порівняльну характеристику. Метою даного розділу буде обґрунтований вибір найбільш доцільної моделі, для використання в подальших розділах.

Згідно із оглядової статті Stefan Schuster [34], основна класифікація моделей динаміки кальцію виглядає таким чином, як далі описано в підрозділах 2.1. – 2.1.3.

2.1.1 Моделі динаміки кальцію класу $Ca_{\text{cyt}}/Ca_{\text{er}}$ (цитозольний кальцій/ендоплазматичний ретикулум)

Модель для автоколивань концентрації Ca^{2+} , яка не тільки мінімальна з точки зору кількості змінних, але й дуже проста з точки зору законів швидкості, – це «модель з одним пулом», тобто з одним внутрішньоклітинним сховищем кальцію, запропонована Somogyi [35]. Як показали подальші дослідники Dupont, G. & Goldbeter [36], її можна отримати, спростивши «модель з двома пулами», в якій розглядалися IP3-чутливі та IP3-нечутливі внутрішньоклітинні сховища.

У моделі з одним пулом, IP3 відіграє роль параметра, який входить до виразу швидкості вивільнення кальцію v_{rel} і може набувати різних значень залежно від рівня стимуляції агоністом. Класичним прикладом даного класу моделей є модель Somogyi–Stucki, на прикладі якої відносно легко побачити кілька цікавих

особливостей. Потік до клітини вважається постійним. Транспорт Ca^{2+} як з клітини, так і в сховище моделюється функціями, лінійними по концентрації Ca^{2+} в цитозолі. Єдина нелінійна функція — це функція потоку Ca^{2+} з внутрішньоклітинного сховища.

2.1.2 Моделі динаміки кальцію класу $\text{Ca}_{\text{cyt}}/\text{IP}_3$ (цитозольний кальцій/ IP_3 -рецептор)

Експериментальні дослідження щодо IP_3R показують, що пригнічення цього рецептора цитозольним кальцієм Ca_{cyt} може відігравати роль у створенні коливань, якщо це відбувається на часовій шкалі в секундах, що сумісна з часовою шкалою коливань, тоді як активація відбувається значно швидше [37]. У моделях $\text{Ca}_{\text{cyt}}/\text{IP}_3$ -рецептора сплески припиняються, оскільки IP_3R пригнічується при високому рівні цитозольного кальцію Ca_{cyt} і залишається пригніченим протягом певного часу, щоб вивільнений Ca^{2+} міг бути повернутий назад у ендоплазматичний ретикулум (ER). Таким чином, механізми, що викликають коливальну поведінку, локалізовані в або поблизу мембрани ЕПР.

На відміну від моделей $\text{Ca}_{\text{cyt}}/\text{Ca}_{\text{er}}$, моделі $\text{Ca}_{\text{cyt}}/\text{IP}_3$ працюють як без, так і з обміном Ca^{2+} через плазматичну мембрану. Приклади двовимірних моделей були розглянуті у роботах [37–39].

2.1.3 Моделі динаміки кальцію класу $\text{Ca}_{\text{cyt}}/\text{protein}$ (цитозольний кальцій/білки)

Окремі біофізичні моделі [40–42] включають динаміку зв'язування Ca^{2+} з білками, демонструючи, що цитозольні білки можуть бути важливими компонентами коливального механізму і відігравати важливу роль у регуляції частоти й амплітуди.

За допомогою математичного моделювання, показано, що за наявності білків, що зв'язують Ca^{2+} , коливання Ca^{2+} можуть виникати навіть за відсутності обміну

через плазматичну мембрану та внутрішньої динаміки IP3R. У моделях $Ca_{\text{cyt}}/\text{protein}$ роль чергування надходження та виведення Ca^{2+} виконується потоками дисоціації та зв'язування Ca^{2+} із та до сайтів зв'язування з білками.

Білки, що зв'язують Ca^{2+} (так само, як і фосфоліпіди, що зв'язують Ca^{2+}), демонструють широкий діапазон значень констант швидкості зв'язування та дисоціації [43].

2.1.4 Опис моделі **Debir** для часткового випадку однієї клітини

Обираючи модель кальцієвої динаміки, ми розглянули різні доступні класи моделей. Моделі класу $Ca_{\text{cyt}}/Ca_{\text{er}}$ не є доцільними, до використання, оскільки не дають змоги ефективно моделювати потік кальцію через клітинну мембрану.

Моделі класу $Ca_{\text{cyt}}/\text{protein}$, в свою чергу мають занадто багато варіацій змінних, адже різноманіття білків, що зв'язує цитозольний кальцій є занадто великим. І розмір даної роботи не дозволяє дослідити всі їх можливі варіанти.

Отже, згідно із задачами даної роботи, для моделювання доцільніше використати модель класу Ca_{cyt}/IP_3 , гарним прикладом якої являється робота **Debir** [44], що базується на роботі Atri [37].

В рамках статті [44] досліджується передача кальцієвої хвилі між двома клітинами ендотелію. В розрахунках приймають участь по 7 диференціальних рівнянь, до кожної із клітин, де відповідно обраховується динаміка:

1. Концентрації кальцію;
2. Частки IP3 рецепторів, не інактивованих кальцієм;
3. Концентрація білків DLL4;
4. Концентрація білків Notch;
5. Концентрація трансмембранного комплексу DLL-Notch;
6. Концентрація білків NICD;
7. Концентрація білків родини Hairy and Enhancer-of-split (HE) в клітині.

Враховуючи, що в даній роботі ми розглядаємо лише одноклітинну модель, із цих рівнянь знадобляться тільки перші два. Розглянемо їх детальніше:

$$\frac{dc}{dt} = D_0 \nabla^2 c + k_1 \mu n \left(\frac{b+c}{1+c} \right) - k_2 \frac{c}{k_3} - \zeta z c \quad (1)$$

$$\frac{dn}{dt} = 1 - \frac{c^2}{1+c^2} - n \quad (2)$$

де:

- c – концентрація кальцію в цитозолі;
- n – частка неактивованих кальцієм рецепторів IP3;
- D_0 – коефіцієнт дифузії кальцію;
- k_1 – числовий коефіцієнт моделі;
- μ – частка IP3 рецепторів, що захопили IP3 білок;
- k_2 – числовий коефіцієнт моделі;
- k_3 – числовий коефіцієнт моделі;
- μ – частка IP3 рецепторів, що захватили IP3 білок;
- ζ – коефіцієнт негативного впливу HE білків на кальцій;
- z – концентрація білків HE;

Враховуючи, використані спрощення, параметри μ, ζ, z є константними.

Наступні початкові умови використані в моделі [44]

- $C'(0)_i = 0.200165$
- $n'(0)_i = 0.961477$

Далі нехтуємо впливом HE білків на концентрацію кальцію $\zeta = 0$.

Висновки стосовно моделей динаміки кальцію

Модель динаміки кальцію є основою для даного дослідження, адже саме вона використовуватиметься для чисельних розрахунків основної зони симуляції. Для її використання не вистачає лише доданка із зовнішнім впливом, представленим у вигляді граничної умови.

Так як гранична умова в нашому випадку задається параметрами іонних каналів на мембрані клітини – розглянемо моделі клітинної мембрани у наступному розділі.

2.2 Модель клітинної мембрани

В рамках розрахунків клітинної мембрани, нам знадобиться відповідати «як сила, що прикладена до вбудованих у мембрану магнітних наночастинок впливає на механочутливі іонні канали, що розташовані в ній-же»

Тобто вхідними даними буде прикладене до мембрани напруження зсуву, а результатом обрахунків – потік кальцію через одну з границь моделювання кальцієвої динаміки.

У зв'язку із тим, що клітинна мембрана повинна давати початковий імпульс для кальцієвих хвиль, а як було показано у попередніх розділах, магнітне поле може лише збільшувати проникність мембрани для іонних каналів (в першу чергу за рахунок впливу на механочутливі іонні канали PIEZO) – то доцільно розглядати варіант, коли за границею клітинної мембрани знаходиться значне сховище кальцію.

В заданих умовах, доцільно взяти до розгляду клітини ендотелію судин, що є гарно вивченими, котрі часто мають на своїй зовнішній мембрані ланцюжки магнітних наночастинок.

В якості математичної моделі, було обрано роботу Wiesner [45], в котрій щільність енергії мембрани клітини задається рівнянням:

$$W(\tau) = \frac{f_e [\varepsilon \tau l + \sqrt{16\delta^2 + \varepsilon^2 \tau^2 l^2} - 4\delta]^2}{8kT_e N_i [\varepsilon \tau l + \sqrt{16\delta^2 + \varepsilon^2 \tau^2 l^2}]} \quad (3)$$

де:

- $W(\tau)$ – густина енергії, що впливає на підмембранні структури
- τ – прикладене напруження зсуву мембрани
- f_e – частка енергії мембрани, що впливає на механочутливі канали

- ε – частка навантаження, що впливає на підмембранні структури
- δ – модуль зсуву мембрани
- l – довжина клітини у напрямку сили, що створює напруження зсуву
- k – константа Больцмана
- T_e – температура в Кельвінах
- N_i – щільність іонних каналів кальцію на одиницю площі мембрани

Наступним кроком є використання отриманої формули у рівнянні розрахунку потоку кальцію (J_{wss}) через механочутливі іонні канали, що викликане напруженням зсуву мембрани (WSS):

$$J_{wss} = \frac{q_{max}}{1 + \alpha \exp(-W(\tau))} \quad (4)$$

де:

- q_{max} – максимальне значення швидкості потоку кальцію через мембрану;
- α – імовірність перебування каналу у відкритому стані, за відсутності прикладеного напруження зсуву до мембрани клітини;

В свою чергу, напруження зсуву мембрани розділяється на 2 компоненти:

$$\tau = \tau_h + \tau_{magn} \quad (5)$$

де:

- τ_h – напруження зсуву, спричинене гідродинамічним кровотоком (в статті [46] пропонується використовувати значення 1 Па для артерії або 0.1 Па для капілярів);
- τ_{magn} – напруження зсуву мембрани, спричинене впливом магнітного поля.

Розглянувши методи обрахунку напруження мембрани у потік кальцію, перейдемо до наступного розділу, де зосередимось на розрахунку величин самого

напруження мембрани, в залежності від характеристик магнітного поля, і вбудованих в мембрану наночастинок.

2.3 Режими впливу магнітного поля

При практичному застосуванні магнітне поле може бути як однорідним, так і градієнтним, порівняння можна побачити на рис. 2.1. У випадку, коли треба зробити вплив лише на певну ділянку організму (наприклад нагрів ракової пухлини [47]) доцільніше використовувати високоградієнтне магнітне поле [48]. У інших випадках, коли вплив має бути рівномірним по всьому організму – доцільніше обирати однорідне магнітне поле [49]. В подальшому при виборі моделі ми будемо розглядати обидва цих варіанти.

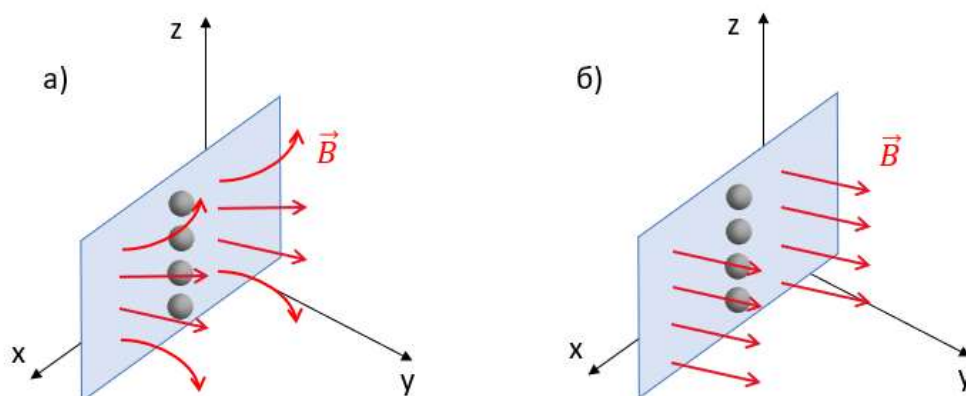


Рисунок 2.1 – Схематичне порівняння двох варіантів магнітного поля а) градієнтного та б) однорідного. Червоними лініями зображені лінії магнітного поля, синім – мембрану клітини, металевим – вбудовані в мембрану магнітні наночастинки, у вигляді ланцюжка

Відносно зміни по часу – також доцільно розглянути варіанти осцилюючого (тобто поля із змінною амплітудою, і постійним напрямком) та обертового поля (постійна амплітуда, і змінний напрямок).

Детальна математична модель обертового магнітного поля представлена у статті [50]. Для осцилюючого високоградієнтного магнітного поля, візьмемо модель представлену в книзі [51].

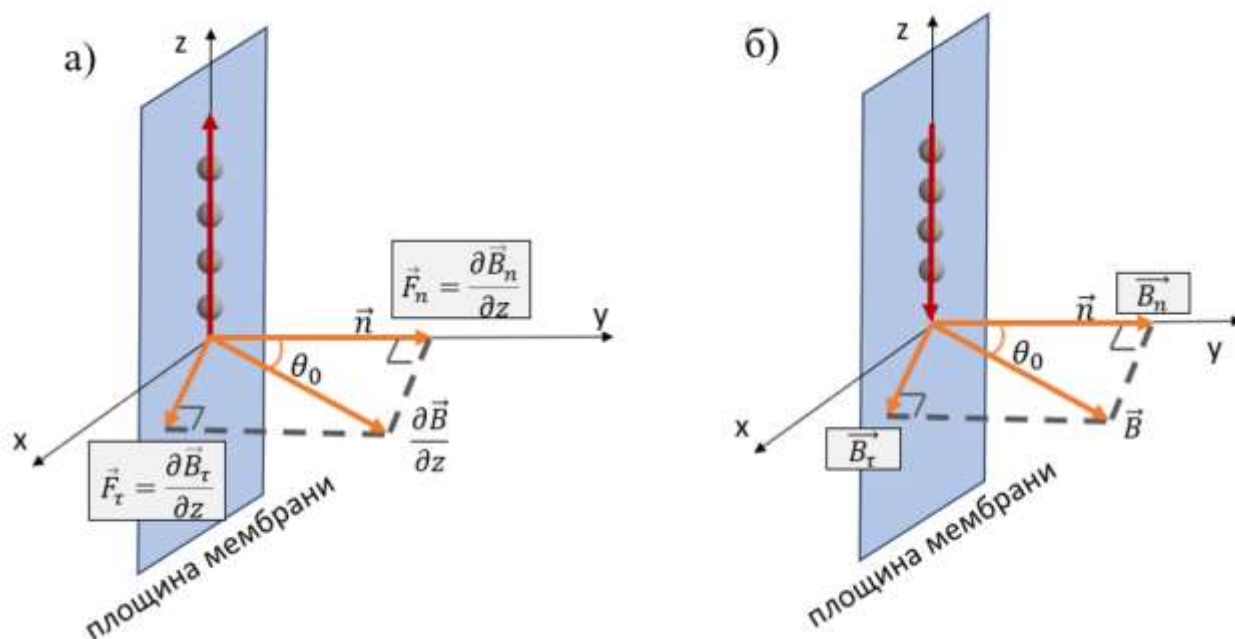


Рисунок 2.2 – Схема розрахунку напруження зсуву мембрани під впливом на ланцюжок MNP а) градієнтного магнітного поля; б) однорідного магнітного поля

Напруження зсуву обчислюється за формулою:

$$\tau_{magn} = \frac{F_{\tau}}{N\pi r^2} \quad (6)$$

де:

- F_{τ} - компонента градієнтної магнітної сили в площині мембрани;
- r - радіус магнітної наночастинки;
- N – кількість магнітних наночастинок в ланцюжку.

У градієнтному МП напруження зсуву має вигляд:

$$\tau_{magn} = \frac{4rMG \sin \theta_0}{3} \cdot \cos(\omega t) \quad (7)$$

де:

- M - намагніченість магнітної наночастинки (яка є функцією прикладеного магнітного поля);
- $G = \left| \frac{\partial \vec{B}}{\partial z} \right|$;
- θ_0 - кут між $\frac{\partial \vec{B}}{\partial z}$ та нормаллю до площини мембрани у випадку, коли ось z обрана в напрямку $\vec{M}$ (Рис. 2.2.а);
- ω – частота коливань магнітного поля.

Параметр G характеризує градієнт магнітного поля і розглядається як осцилююча гармонійна функція, випадок сталого градієнта МП описується при $\omega=0$.

У випадку однорідного магнітного поля:

$$\tau_{magn} = \frac{\pi}{6N} MB \sin \theta \sin \gamma \cdot \cos(\omega t) \quad (8)$$

де:

- θ - кут між нормаллю до клітинної мембрани та напрямком МП;
- γ - кут між компонентою МП у площині та намагніченістю ланцюга магнітних наночастинок (Рис. 2.2.а). В загальному випадку індукція однорідного магнітного поля B в попередній формулі розглядається як осцилююча гармонійна функція, тоді як для статичного магнітного поля $\omega=0$;
- ω – частота обертання магнітного поля.

2.4 Об'єднання моделей в комплексну модель

Для наочності створимо схему для очікуваної моделі, продемонстровану на рис. 2.3:

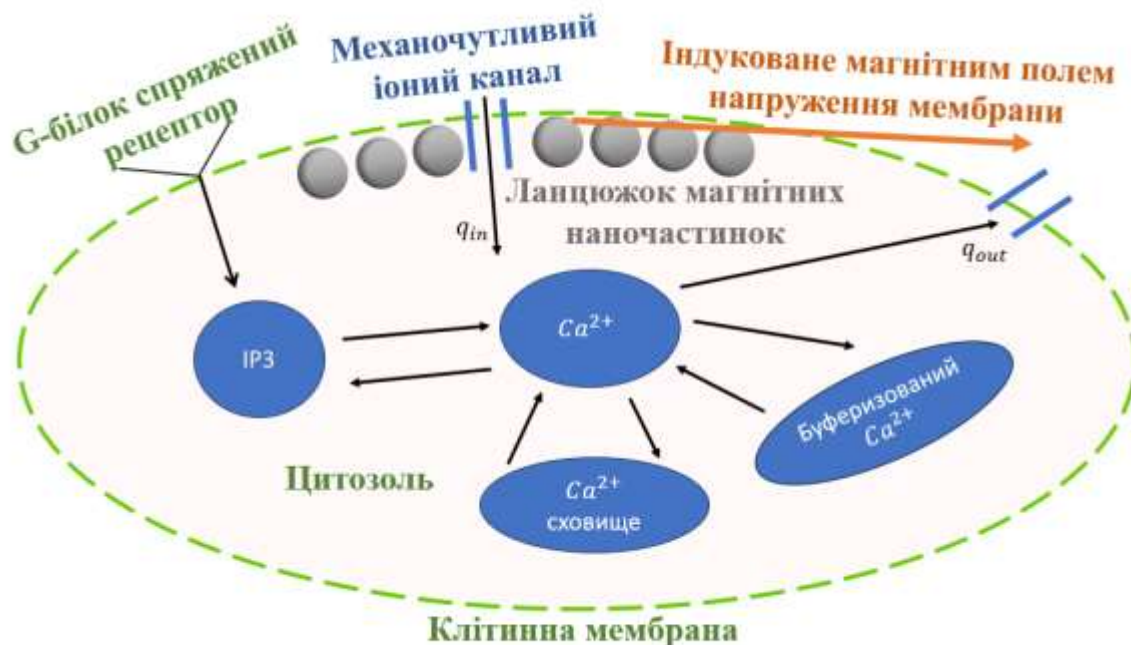


Рисунок 2.3 – Схематичне зображення клітинної моделі, із ланцюжком магнітних наночастинок

Як видно із результатів досліджень [52], обмінна взаємодія із сховищами кальцію, та із буфером виконується значно повільніше за інші процеси. А отже розглядаючи вплив магнітного поля на формування кальцієвих хвиль, можна цими ефектами знехтувати.

Тобто, на часовому масштабі, що відповідає змінам магнітного поля, модель динаміки кальцію може бути спрощена до наступної (див. рис. 2.4).

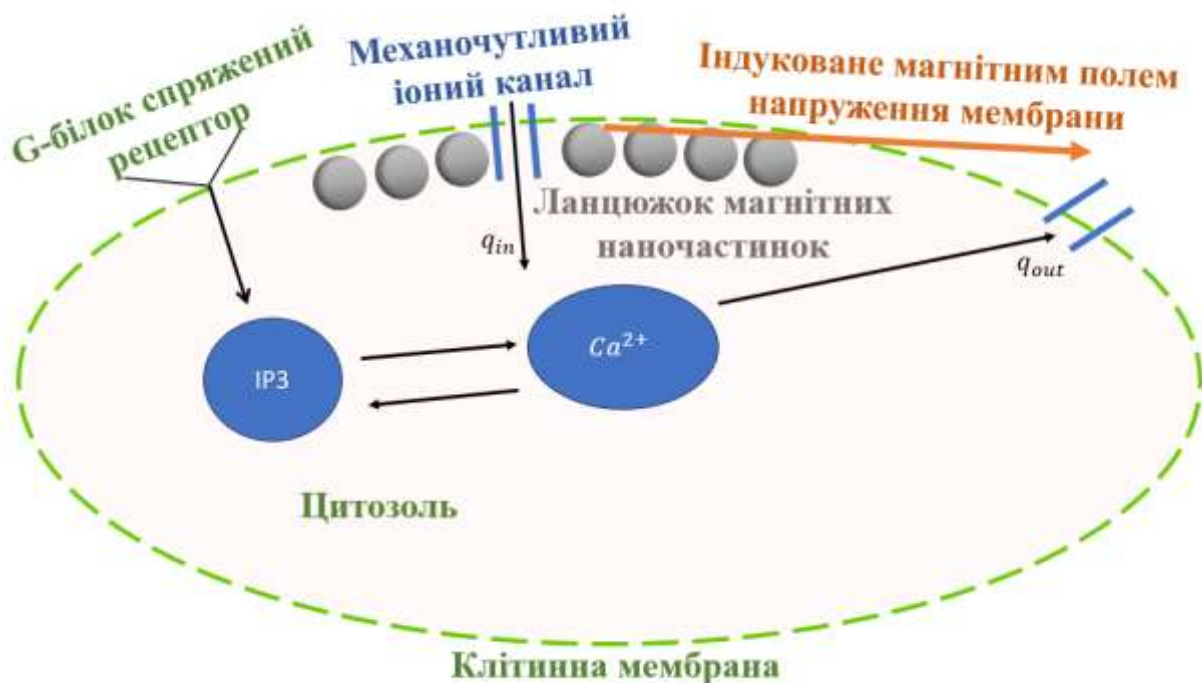


Рисунок 2.4 – Схематичне зображення спрощеної клітинної моделі, із ланцюжком магнітних наночастинок

Як показано в статті [19], роль G-білокспряженого рецептору, у створенні кальцієвих хвиль є незначною, через те, що даний рецептор не є чутливим до механічного напруження мембрани. Отже для моделювання впливу магнітного поля достатньо розраховувати лише механочутливі іонні канали кальцію. Виходячи з цих положень, динамікою IP3 білка можна буде знехтувати, вважаючи що притік його за рахунок G-білокспряженого рецептору відповідає динаміці його розпаду.

Згідно із статтею [53], можна стверджувати, що за відсутності кальцієвих хвиль, розподілення IP3 буде рівномірним у цитозолі клітини. А отже це ми можемо використати в якості стартових значень для подальших розрахунків.

Висновки до розділу 2

Аналіз наукових досліджень дозволив знайти відомі моделі, що враховують окремі з усіх необхідних компонент для даного дослідження. Скориставшись

методом синтезу, було отримано комплексну біофізичну модель, що обчислює вплив магнітних полів та вбудованих у мембрани клітини магнітних наночастинок на концентрацію внутрішньоклітинного кальцію.

Модель має вигляд системи диференціальних рівнянь, із ~~складною~~ граничною умовою, яка враховує нормальну компоненту градієнта концентрації внутрішньоклітинного кальцію на мембрані клітини, яка залежить від магнітного поля за наявності вбудованих у мембрану клітини магнітних наночастинок. Складність зазначеної граничної умови не дозволяє отримання результатів аналітичним способом.

Наукова новизна створеної моделі полягає у поєднанні перевіреної моделі кальцієвої динаміки від автора Atri [37], із раціональним доданком дифузії, від автора Debir [44] та у завданні граничної умови, яка враховує постачання кальцію всередину клітини через механочутливі іонні канали кальцію, активовані магнітним полем за наявності вбудованих у мембрану клітини магнітних наночастинок.

Створена модель, поєднана із моделлю впливу магнітного поля на вбудовані у мембрану магнітні наночастинок, тому це дозволяє отримувати параметри кальцієвої динаміки, напряду із характеристик прикладеного магнітного поля.

Для об'єднання моделей залишилось тільки провести для них правильне обезрозмірення. Тобто для кожної обезрозміреної моделі дізнатись її коефіцієнти обезрозмірення, і позбавитись їх. Далі об'єднати всі рівняння, і провести заново процес обезрозмірення, вже об'єднаної моделі. Опис цього процесу буде наведений у наступному розділі.

РОЗДІЛ 3 СТВОРЕННЯ БІОФІЗИЧНОЇ МОДЕЛІ

В даному розділі буде виконуватись «синхронізація» обраних моделей, для можливості їх об'єднання. Необхідність даної процедури зумовлена тим, що 2 з обраних моделей використовують обезрозмірення, і їх характерні величини не співпадають одне з одним.

Отже, в рамках даного розділу ми розглянемо дві обезрозмірені моделі: модель динаміки кальцію в цитозолі, за авторством DeBier [44], та модель динаміки кальцію Atri [37], на котрій вона базується. А також модель Plank [46], що була обрана для моделювання клітинної мембрани та іонних каналів на ній.

Завданням даного розділу буде з'ясувати для обезрозмірених моделей їх коефіцієнти обезрозмірювання, потім перехід від обезрозмірених значень, до розмірних величин. Далі знадобиться об'єднати моделі, і провести обезрозмірення повторно, вже з тими характерними величинами, що будуть доцільними для комплексної моделі.

3.1 Аналіз обезрозмірення моделі DeBier

В підрозділі 2.1.4 даної роботи, було обґрунтовано доцільність використання моделі динаміки кальцію DeBier [44]. В попередньому розділі вже було наведено інформацію, що стаття DeBier використовує обезрозмірені форми рівнянь. І що для об'єднання моделі динаміки кальцію із подальшими моделями нам потрібно спочатку від цього обезрозмірення позбавитись.

Нажаль сам процес обезрозмірення, не було описано в статті DeBier. В ній наводяться лише наступні значення змінних (скорочена версія, адже нас цікавлять лише перші 2 рівняння + частину коефіцієнтів було відкинуто у попередніх підрозділах, як нерелевантних до нашого випадку):

Таблиця 3.1 – Параметри моделі динаміки кальцію, використані в моделі Debir [44].

Динамічна змінна	Використаний символ	Безрозмірне значення	Посилання на джерело
Коефіцієнт дифузії Ca^{2+}	D_0	0.1	Debir, таблиця 1 із посиланням на Atri [37]
Максимальний потік Ca^{2+} через IPR3	k_1	23.1	Debir, таблиця 1 із посиланням на Kaouri [54]
Максимальна швидкість викачування Ca^{2+} з цитозолу	k_2	5.7	Debir, таблиця 1 із посиланням на Atri [37]
Половина максимальної швидкості викачування Ca^{2+} з цитозолу	k_3	0.14	Debir, таблиця 1 із посиланням на Atri [37]
Концентрація IP3	μ	0.289	Debir, рисунок 2
Базальний струм через IP3R	b	0.111	Debir таблиця 1 із посиланням на Atri [37]

В своїй роботі, Debir посилається, що брав ці коефіцієнти із роботи Atri [37], за виключенням коефіцієнту k_1 , що базується на роботі Kaouri [54]. Щоб отримати розмірні значення цих коефіцієнтів, звернемось до відповідних статей.

3.1.1 Оцінка розмірних значень, базованих на роботі Kaouri

В даному розділі, потрібно встановити відповідність між рівняннями динаміки кальцію авторів Debir та Kaouri, та знайти безрозмірне значення для коефіцієнту максимального потоку Ca^{2+} через IP3R.

В першу чергу, порівняємо візуально рівняння динаміки кальцію обох авторів.

Рівняння Debir (за номером 1 в статті [44]), в якому індекси із номерами клітин прибрані, для кращої наочності:

$$\frac{dc}{dt} = D_0 \nabla^2 c + k_1 \mu n \left(\frac{b+c}{1+c} \right) - k_2 \frac{c}{k_3 + c} - \zeta z c \quad (9)$$

Рівняння Кауорі, (за номерами 1, 3 в його статті [54])

$$\frac{dc}{dt} = J_{ER} - J_{pump} + J_{leak} + J_{sscc} \quad (10)$$

$$J_{ER} = k_f \mu(p) h \frac{b k_1 + c}{k_1 + c} \quad (11)$$

Порівнюючи дані рівняння, стає очевидним, відповідність доданків $k_1 \mu n \left(\frac{b+c}{1+c} \right)$ та $k_f \mu(p) h \frac{b k_1 + c}{k_1 + c}$. Враховуючи, що для позначення частки IP3 рецепторів не активованих кальцієм, автори використовують різні позначення n та h – їх можна викреслити із подальшого порівняння.

Коефіцієнт μ в Кауорі представлено в вигляді функції від p , оскільки для того випадку p (що представляє концентрацію IP3 білка) – є динамічною змінною. Для випадку описаному у статті DeBіr – концентрація IP3 білка є константною, а отже і показник μ представлений як константа.

В рамках порівняння наступної частки рівняння, $\frac{b+c}{1+c}$ (за DeBіr) та $\frac{b k_1 + c}{k_1 + c}$ (за Кауорі), звернемось до подальшого розділу 3.3 статті Кауорі [54], де він проводить обезрозмірення власної моделі. Нас цікавить коефіцієнт обезрозмірення $c = k_1 \bar{c}$, із подальшим результатом (рівняння 11 у статті Кауорі):

$$\frac{dc}{dt} = \mu h K_1 \frac{b+c}{1+c} - \frac{\Gamma c}{K+c} + \lambda \Theta = R_1(c, \Theta, h, \mu, \lambda) \quad (12)$$

Звідси можна зробити висновок про відповідність доданків $\frac{b+c}{1+c}$ (за DeBіr) та $\frac{b k_1 + c}{k_1 + c}$ (за Кауорі). Отже, методом виключення, можна заключити відповідність безрозмірного параметра k_1 автора DeBіr, до коефіцієнту k_f у статті Кауорі.

Перевірка текстового опису також каже, що k_f представляє собою «потік кальцію, коли всі IP3 рецептори відкриті і активовані», що підтверджує тезис, що k_1 у моделі DeBіr є обезрозміреним значенням відповідної величини.

У подальшому тексті статті (таблиця 1 у [54]), дається чисельне значення $k_f = 16.2 \text{ мкМ/с}$. Візьмемо це значення для використання у нашій моделі.

3.1.2 Оцінка розмірних значень, базованих на роботі Atri

В даному підрозділі ми порівнюємо модель динаміки кальцію DeBіr, із моделлю динаміки Atri, і визначимо розмірні значення фізичних величин та використані коефіцієнти обезрозмірення.

Не вважаючи на те, що модель Atri є більш зручною для нашого використання (адже вона надається одразу в розмірних величинах), та те що робота DeBіr все-одно базується на роботі Atri – все одно для використання потрібно брати роботу DeBіr, адже в ній розглядаються ендотеліальні, які обрано для даного дослідження. А без порівняння моделей – ми не можемо стверджувати, що модель Atri може бути використана для ендотеліальних клітини. Також всі фізичні константи мають бути братись із моделі DeBіr, у випадку, якщо буде виявлено їх невідповідність.

На відміну від попереднього підрозділу, в даному ми будемо розглядати дві пари рівнянь, як dc/dt так і dn/dt , тобто до рівняння динаміки кальцію додається і динаміка частки неактивованих каналів IP3R.

Отже порівнюємо використані авторами диференціальні рівняння, що моделюють зміну концентрації кальцію у цитозолі.

DeBіr, у рівнянні 1 з статті [44] наводить рівняння:

$$\frac{dc}{dt} = D_0 \nabla^2 c + k_1 \mu n \left(\frac{b+c}{1+c} \right) - k_2 \frac{c}{k_3 + c} - \zeta z c \quad (13)$$

Відповідно цьому, у моделі Atri [37] наведені ряд рівнянь (1,3,4,5,7 у відповідній статті):

$$\frac{dc}{dt} = J_{channel} - J_{pump} + J_{leak} \quad (14)$$

$$J_{channel} = k_{flux}\mu([IP_3])n \left(b + \frac{V_1c}{k_1 + c} \right) \quad (15)$$

$$J_{pump} = \frac{\gamma c}{k_\gamma} + c \quad (16)$$

$$J_{leak} = \beta \quad (17)$$

Представимо доданки в цих рівнянь у вигляді таблиці, задля кращого співставлення їх одне з одним:

Таблиця 3.2 – Порівняння рівнянь динаміки кальцію Atri та Debir

Доданки моделі	В статті Debir	В статті Atri
Дифузія кальцію в цитозолі	$D_0 \nabla^2 c$	Доданок відсутній
Швидкість вивільнення Ca^{2+} з ендоплазматичного ретикулуму	$k_1 \mu n \left(\frac{b+c}{1+c} \right)$	$k_{flux} \mu([IP_3]) n \left(b + \frac{V_1 c}{k_1 + c} \right)$
Швидкість відтоку кальцію з цитоплазми	$k_2 \frac{c}{k_3 + c}$	$\frac{\gamma c}{k_\gamma} + c$
Негативний вплив білків HE на концентрацію кальцію	$\zeta z c$	Доданок відсутній
Додатковий кальцій, спричинений вивільненням кальцію у цитозоль	Доданок відсутній	β

Аналогічно проведемо порівняння рівнянь динаміки інактивованих каналів IP3 різних авторів.

Debir використовує наступне рівняння (індекси що відповідають за номери клітин прибрані, оскільки ми розглядаємо лише випадок із однією клітиною), взятє із рівняння 2 відповідної статті:

$$\frac{dn}{dt} = 1 - \frac{c^2}{1 + c^2} - n \quad (18)$$

Atri, у свою чергу аналогічне рівняння, наводить у своїй статті, трохи в іншому вигляді (рівняння 2,6 із [37]):

$$\tau_n \frac{dn}{dt} = n_{\infty}(c) - n \quad (19)$$

$$n_{\infty}(c) = 1 - \frac{c^2}{k_2^2 + c^2} \quad (20)$$

Представимо доданки в цих рівняннях у вигляді таблиці, задля кращого співставлення їх одне з одним:

Таблиця 3.3 – Порівняння рівнянь динаміки частки інактивованих IP3 рецепторів, в моделях Atri та Debir.

Доданки моделі	В статті Debir	В статті Atri
Стійкий стан відношення n , при якому воно не змінюється	$1 - \frac{c^2}{1 + c^2}$	$1 - \frac{c^2}{k_2^2 + c^2}$
Динамічна змінна, що відповідає за процес повернення IP3R у інактивований стан за характерний час	$-n$	$-n$

Отже знайшовши відповідність між доданками у рівняннях, ми можемо перейти безпосередньо до відтворення використаної системи обезрозмірення.

В якості параметрів обезрозмірення були використані характерні час, довжина і концентрація:

$$x_0 = 20 \text{ мкм}; t_0 = 2 \text{ с}; k_2 = 0.7 \text{ мкМ};$$

Таблиця 3.4 – Відтворені розмірні значення параметрів, для моделі Debig

Доданки моделі	Безрозмірне значення	Зв'язок між розмірною та безрозмірною змінною	Розрахунок розмірного значення
Час	t'	$t = t' t_0$	
Концентрація кальцію в цитозолі	C'	$C = C' k_2$	
Стартова концентрація кальцію	$C'_0 = 0.200165$	$C_0 = C'_0 * k_2$	$C_0 = 0.140115$ мкМ
Коефіцієнт дифузії Ca^{2+}	$D'_c = 0.1$	$D_c = \frac{D'_c * x_0^2}{t_0}$	$D_c = 20$ мкМ ² /с
Максимальний потік Ca^{2+} через IP3R	$k'_1 = 23.1$	$k_{flux} = \frac{k'_1 k_2}{t_0}$	$k_{flux} = 8.085$ мкМ/с
Максимальний потік	$k'_2 = 5.7$	$\gamma = \frac{k'_2 k_2}{t_0}$	$\gamma = 1.995$ мкМ /с
Числовий коефіцієнт моделі	$k'_3 = 0.14$	$k_\gamma = k'_3 k_2$	$k_\gamma = 0.1$
Біфуркаційний параметр	$\mu' = 0.289$	$\mu = \mu'$	μ

Отже, ми знайшли всі коефіцієнти обезрозмірення використані для моделі Debig, і можемо перейти до створення розмірної версії біофізичної моделі.

3.2 Розмірна версія моделі динаміки кальцію і IP3R

Враховуючи специфіку біофізичної моделі даної роботи, відтворену розмірну модель Atri / Debig для клітин ендотелію, розглянемо одразу із наступними змінами:

- візьмемо до уваги тільки 2 рівняння dc/dt та dn/dt ;
- концентрацію IP3 вважатимемо сталою;
- доданок взаємодії кальцію із білками HE не будемо враховувати;
- позначення коефіцієнта дифузії кальцію D_o замінимо на D_c ;
- c замінимо на велике C , щоб не сплутувати її із секундами;
- p замінимо на велику N , щоб динамічні змінні моделі краще сприймалися;

- V_1 замінимо на $(1 - b)$, що є визначенням для цієї змінної в моделі Atri;
- Форму запису оператора Лапласа ∇^2 замінимо на Δ , заради кращого візуального сприйняття;
- μ , використаємо в позначеннях моделі Debir, адже для нашої системи це є константою;
- J_{leak} знехтуємо, так само як це зробив Debir в його моделі;

В такому випадку, об'єднане рівняння динаміки можуть бути записане:

$$\frac{dC}{dt} = D_c \Delta c + k_{flux} \mu_p N \left(\frac{b k_1 + C}{k_1 + C} \right) + \left(\frac{\gamma C}{k_\gamma + C} \right) \quad (21)$$

$$\frac{dN}{dt} = \frac{\left(1 - \frac{c^2}{k_2^2 + c^2} \right)}{\tau_N} \quad (22)$$

Розмірні значення для цієї моделі, для клітин ендотелію, розглянемо у табличному представленні:

Таблиця 3.5 – Параметри об'єднаної моделі динаміки концентрації кальцію

Параметр, який використовується в моделі динаміки концентрації кальцію	Символ для позначення	Значення	Посилання
Коефіцієнт дифузії Ca^{2+} в цитозолі	D_c	20мкм ² /с	Розраховано в Таблиці 3.4
Максимальна швидкість викачування Ca^{2+} через IP3R	k_{flux}	8.1мкМ/с	Розраховано в Таблиці 3.4
Відносна кількість IP3 рецепторів, активованих білком IP3	μ_p	0.289	Стаття Debir [44]
Базальний струм	b	0.111	Таблиця 1 статті Atri [37]
Числовий коефіцієнт моделі	k_1	0.7 мкМ	Таблиця 1 статті Atri [37]
Максимальна швидкість викачування Ca^{2+} з цитозолію	γ	2 мкМ/с	Розраховано в Таблиці 3.4

Концентрація кальцію, за якої досягається половина швидкості відкачування кальцію з цитозолу	k_{γ}	0.1 мкМ	Розраховано в Таблиці 3.4
Параметр експресії для інактивації рецептора IP3 кальцієм	k_2	0.7 мкМ	Таблиця 1 статті Atri [37]
Часова константа для процесу зменшення відносної кількості рецепторів IP3 не інактивованих кальцієм	τ_N	2 с	Таблиця 1 статті Atri [37]
Початкове значення концентрації кальцію в цитозолі	C_0	0.14 мкМ	Розраховано в Таблиці 3.4
Початкове значення для відносної кількості рецепторів IP3 не інактивованих кальцієм	N_0	0.961477	Стаття Debir [44]

Отже у рівняннях (21), (22) було отримано систему диференціальних рівнянь, що дозволяють моделювати кальцієві хвилі всередині клітини ендотелію. У таблиці 3.4 зібрано всі змінні параметри для цієї моделі, а також наведені всі рекомендовані значення для неї (тобто ті значення, що використовувались в моделі Debir, як доцільні для клітин ендотелію).

Наступним кроком – є визначення просторових умов для моделі.

3.3 Формулювання геометричних параметрів моделі

В даному розділі, будуть сформовані граничні умови створюваної моделі. У попередньому розділі було отримано систему диференціальних рівнянь для області моделювання, що буде представлено цитозолем. В якості граничної умови виступатиме клітинна мембрана, із вбудованим у ній ланцюжком магнітних наночастинок.

Назовні цієї мембрани буде знаходитись зона підвищеної концентрації кальцію ($Ca_{ex} = 1500$ мкМ, за рекомендацією моделі Plank [46]). В якості результату впливу магнітним полем на магнітні наночастинок – буде утворюватися напруження зсуву, що діятиме на механочутливі іонні канали (в нашому випадку

PIEZO1), що в свою чергу сприятиме більшій проникності кальцію, і саме це утворюватиме необхідні умови для створення кальцієвих хвиль всередині клітини.

У зв'язку із тим, що моделювання ведеться для ендотеліальних клітин, в першу чергу розташованих в капілярах і артеріях – то є недоцільним представляти випадки, коли клітина може бути контактувати із кровотоком кількома різними площинами. Отже інші границі моделювання мають залишитись без впливу на них магнітним полем.

В роботі Debir, використовується прямокутна зона моделювання, що відповідає цілій клітині. Проте в нашій роботі, це не є необхідним, адже дослідження взаємодій клітин одне з одним не ведеться. Отже на всіх інших сторонах, в якості граничної умови, може бути використана звичайна умова відсутності потоку через границю, а саме $\frac{dc}{dx} = 0$.

Отже зоною моделювання обрано деяку прямокутну зону в околицях клітинної мембрани, де на цій мембрані і розташовано ланцюжок магнітних наночастинок.

У зв'язку із технічними складностями для встановлення відмінних граничних умов для певної частки границі моделювання, граничну умову для клітинної мембрани краще задати у формі $\frac{dc}{dt} = f(t)$, що також є випадком граничної умови Неймана.

Область моделювання при цьому слід обрати наступним чином, щоб вісь у відповідала напрямку магнітного ланцюжка, та напрямку кровотоку. Вісь x буде нормаллю до клітинної мембрани. А залежністю динамічних змінних від координати z в даній задачі можна знехтувати, адже для дослідження кальцієвих хвиль достатньо розглядати двовимірний випадок. Розмір зони моделювання, у напрямку O_y має мати розмір самого ланцюжка ($l \approx 1\text{мкм}$). Це утворює можливість для всієї границі встановити однакову граничну умову.

Обмеженням даної моделі, виходячи із постановки її геометричних параметрів – є можливість моделювання лише плоских кальцієвих хвиль.

У зв'язку із високою швидкістю кальцієвих хвиль (типове значення 7-15 мкм/с [37]), і бажанням досліджувати за допомогою моделі коливання в тому числі і наближені до коливань осциляцій кальцію, з періодом порядку 10 секунд – зона моделювання у напрямку O_y має бути значно більшою за 1 мкм. Оптимальним значенням виглядає 300 мкм, адже це дозволяє вмістити повний період хвилі, якщо хвиля буде рухатись із швидкістю порядку 10 мкм/с і мати періодичність 10 секунд. Проте враховуючи характерний розмір ширини для ендотеліальних клітин ≈ 30 мкм [55, 56], більш підходящим буде обрати зону моделювання 1 мкм * 30 мкм.

З'ясувавши просторові умови моделі, перейдемо до безпосередньо формулювання рівнянь граничних умов.

3.4 Формулювання граничних умов моделі

Як було показано у попередньому підрозділі, для моделювання буде використано двовимірну декартову систему координат, в якій одна із границь моделювання буде відповідати за клітинну мембрану. І для неї в даному розділі ми будемо формулювати граничну умову.

Для інших границь моделювання, гранична умова лишається $\frac{dc}{dx} = 0$, як і було показано.

Фізичні процеси, що проходять в мембрані клітини, описуються рівняннями (3,4,5,8) (що були наведені у 2-му розділі даної роботи).

Для подальшої зручності роботи – об'єднаємо вказані рівняння, підставивши за можливості їх значення одне в одне, щоб отримати зручну формулу для обрахування потоку кальцію через клітинну мембрану.

В першу чергу об'єднаємо рівняння (5) і (8), отримавши повне напруження зсуву:

$$\tau_{total} = \tau_h + \frac{\pi MB \sin(\theta) \sin(\gamma)}{6N} \cos(\omega t) \quad (23)$$

В рівнянні (3), змінна τ_{total} використовується кілька разів, і підставляти рівняння (23) всередину неї виглядає недоцільним. Проте можна помітити, що τ_{total} використовується виключно в складі конструкції $\varepsilon\tau_{total}l$, тому доцільно під цю повторювану конструкцію створити нову змінну:

$$\tau_{\varepsilon l} = \tau_{total}\varepsilon l \quad (24)$$

Об'єднаємо рівняння (23) та (24):

$$\tau_{\varepsilon l} = \tau_h \varepsilon l + \frac{\pi \varepsilon l M B \sin(\theta) \sin(\gamma)}{6N} \cos(\omega t) \quad (25)$$

Із використанням нової змінної $\tau_{\varepsilon l}$, перепишемо рівняння (3) у скороченому вигляді:

$$W(\tau_{\varepsilon l}) = \frac{f_e \cdot (\tau_{\varepsilon l} - 4\delta + \sqrt{16\delta^2 + \tau_{\varepsilon l}^2})^2}{8kT_e N (\tau_{\varepsilon l} + \sqrt{16\delta^2 + \tau_{\varepsilon l}^2})} \quad (26)$$

Підставимо рівняння (26) всередину рівняння (4):

$$J_{WSS} = \frac{q_{max}}{1 + \alpha \exp\left(-\frac{f_e \cdot (\tau_{\varepsilon l} - 4\delta + \sqrt{16\delta^2 + \tau_{\varepsilon l}^2})^2}{8kT_e N (\tau_{\varepsilon l} + \sqrt{16\delta^2 + \tau_{\varepsilon l}^2})}\right)} \quad (27)$$

Отже ми отримали потік кальцію в клітину, і залишилось лише представити це в форматі дифузійного потоку:

$$D_c \left(\frac{dc}{dx} \right) \Big|_{x=0} = \frac{q_{max}}{1 + \alpha \exp\left(-\frac{f_e \cdot (\tau_{\varepsilon l} - 4\delta + \sqrt{16\delta^2 + \tau_{\varepsilon l}^2})^2}{8kT_e N (\tau_{\varepsilon l} + \sqrt{16\delta^2 + \tau_{\varepsilon l}^2})}\right)} \quad (28)$$

де:

- q_{max} – максимальний потік кальцію, через мембрану клітини 17.6 мкМ/с [46];
- τ – прикладене напруження зсуву мембрани;
- f_e – частка енергії мембрани, що впливає на механочутливі канали;
- ε – частка навантаження, що впливає на підмембранні структури;
- δ – модуль зсуву мембрани;
- l – довжина клітини у напрямку сили, що створює напруження зсуву;
- k – константа Больцмана;
- T_e – температура в Кельвінах;
- N_i – щільність іонних каналів кальцію на одиницю площі мембрани;
- α – імовірність перебування у відкритому стані каналу, за відсутності прикладеного напруження зсуву до мембрани клітини.

Отже ми отримали всі необхідні рівняння для моделювання, і можемо переходити до програмної реалізації.

Висновки до розділу 3

Створення комплексної біофізичної моделі завершено. Використовуючи систему диференціальних рівнянь (21)(22), і граничну умову (25)(28) – ми можемо переходити до наступного розділу, а саме до комп'ютерного моделювання.

РОЗДІЛ 4 КОМП'ЮТЕРНЕ МОДЕЛЮВАННЯ

В попередніх розділах було розглянуто теоретичні відомості, та розглянуті математичні моделі фізичних процесів. В цьому розділі ми перейдемо до створення на їх базі програмної реалізації.

4.1 Вибір і обґрунтування використаних технологій

Найпершим кроком для програмної реалізації – є вибір мови програмування, адже від неї буде залежати всі інші технічні вибори.

В якості критеріїв вибору мови програмування були:

- досвід використання власноруч, та спеціалістами на кафедрі;
- популярність мов програмування у науковій сфері;
- доступність програмних бібліотек;
- безкоштовність.

В результаті зважувань, різноманітних кандидатів, перемогла мова програмування python.

В якості супутніх інструментів розробки було обрано популярну середу для розробки python-додатків – PyCharm, що також є безкоштовною. Задля системи контролю версій, було обрано git, що є сучасним технологічним стандартом для розробки програмного забезпечення.

Наступним важливим кроком було обрання бібліотеки, що буде виконувати безпосередньо обрахунки системи диференціальних рівнянь, із можливістю використання складних рівнянь в якості граничної умови. Критерії відбору для програмних бібліотек були тими самими, як і до вибору мови програмування, тому не будемо їх перелічувати повторно.

В результати зваженого вибору, перемогла бібліотека `ru-pde`, що не тільки вмє розв'язувати системи диференційних рівнянь, але і дозволяє використання великої кількості варіантів для граничних умов. Див рисунок 4.1:

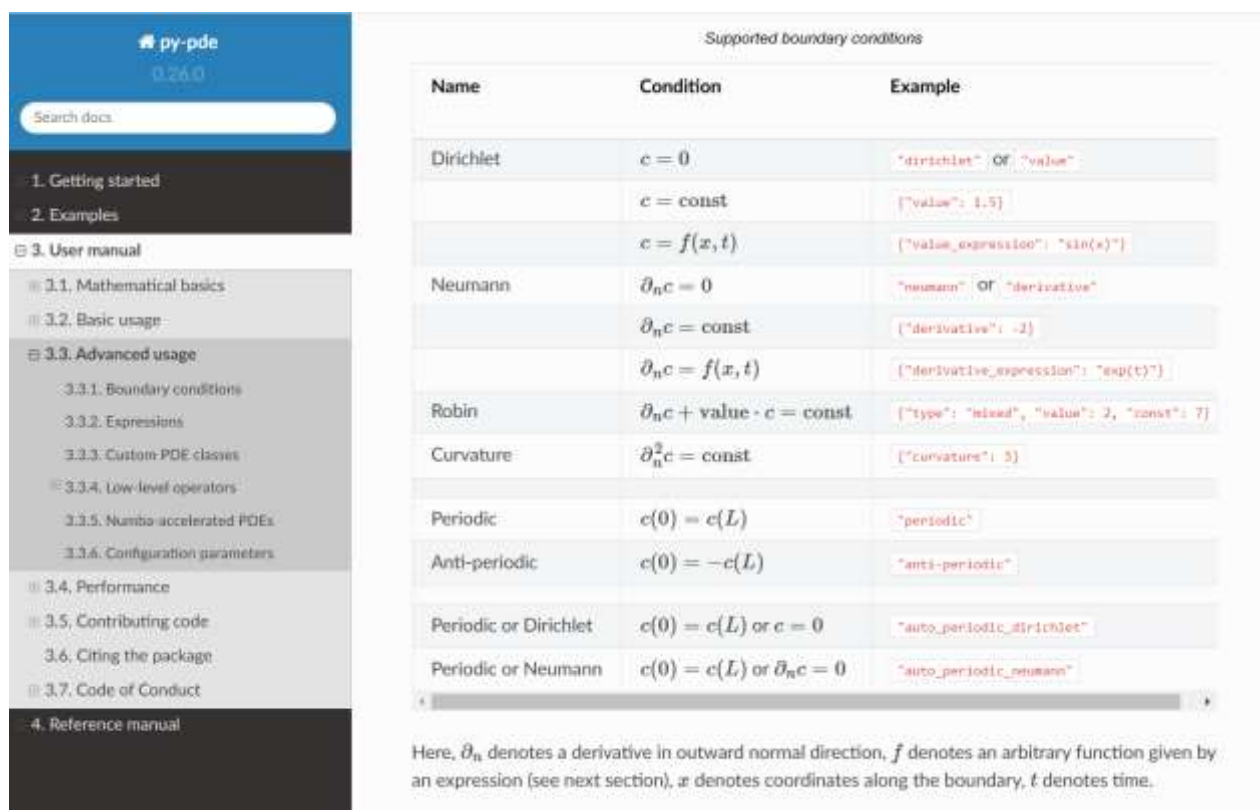


Рисунок 4.1 – Представлення можливостей py-pde в задані граничних умов – фотокопія сторінки офіційної документації.

В якості бібліотеки, що буде робити графічне представлення результатів було обрано rpyplot, що фактично є промисловим стандартом для оформлення наукових графіків.

В якості бібліотеки для побудови графічного інтерфейсу використано PyQt5, як найбільш просту для використання систему, що окрім описаних критеріїв вибору (співпадає із переліком критеріїв вибору мови програмування), також мала приємну можливість кросплатформового запуску. Тобто дана програма однаково буде виглядати як на Windows системах, так і на MacOS або Linux.

В якості системи запису результатів моделювання в форматі відео – було використано можливості самої бібліотеки rpyplot (що потребує лише додаткових налаштувань, та встановлення необхідних кодеків).

Отже всі необхідні програмні інструменти зібрані, і можна переходити до її реалізації. В наступному розділі ми перейдемо до планування структури програми.

4.2 Структура програми

В рамках даного підрозділу буде розроблена програмна структура, у вигляді блок-схеми, що спростить подальшу розробку за рахунок наочності і можливості послідовного виконання окремих програмних компонентів.

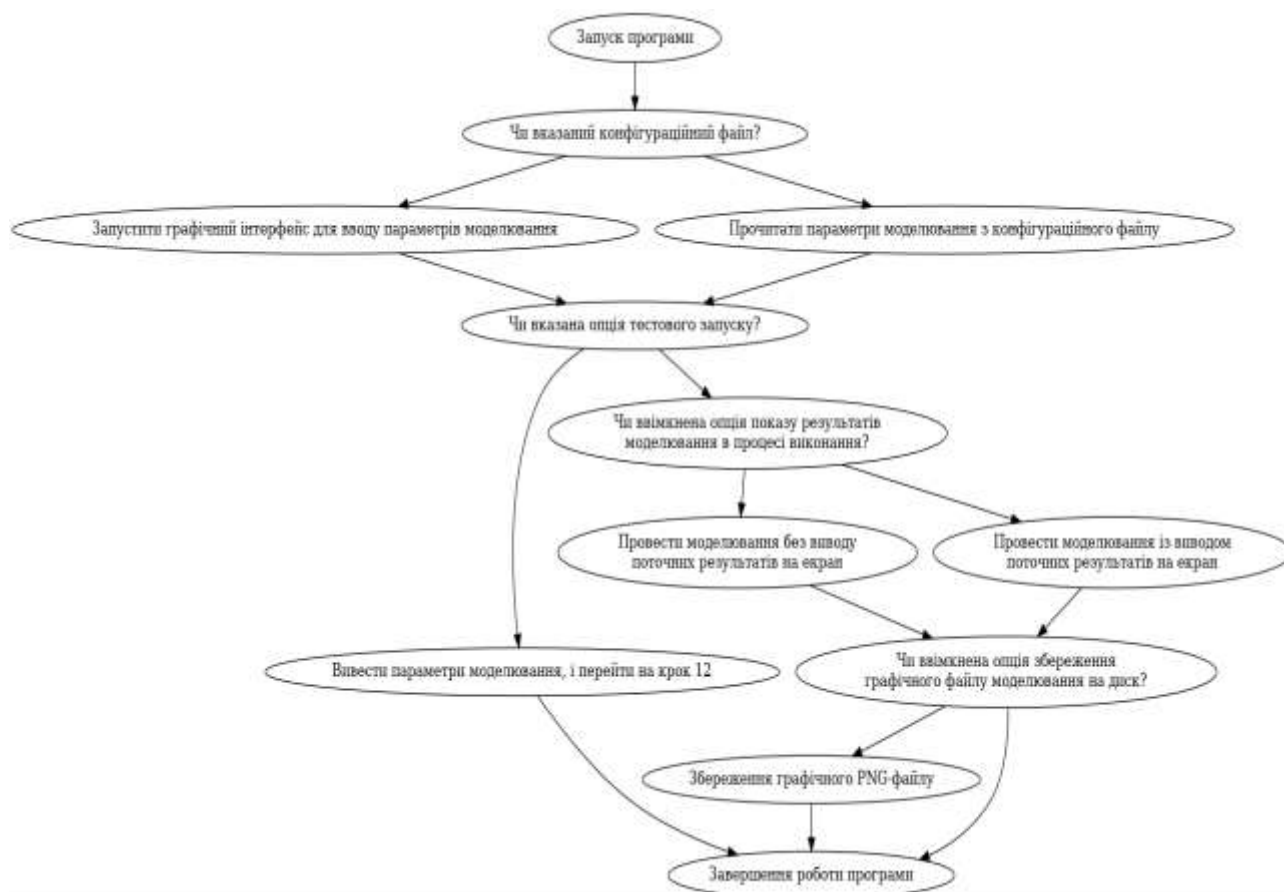


Рисунок 4.2 – Блок-схема структури програми

4.3 Реалізація програмних модулів

В даному розділі представлено послідовну програмну реалізацію всіх модулів, що заплановані згідно із структурою програми, розробленої у попередньому розділі.

4.3.1 Розробка графічного інтерфейсу для вводу даних

Графічний інтерфейс програми було створено із стандартних компонентів, що дозволяє вводити параметри моделювання у зручний спосіб. Особливих умов до дизайну не висувалось, тому програма виконана у мінімалістичному стилі:

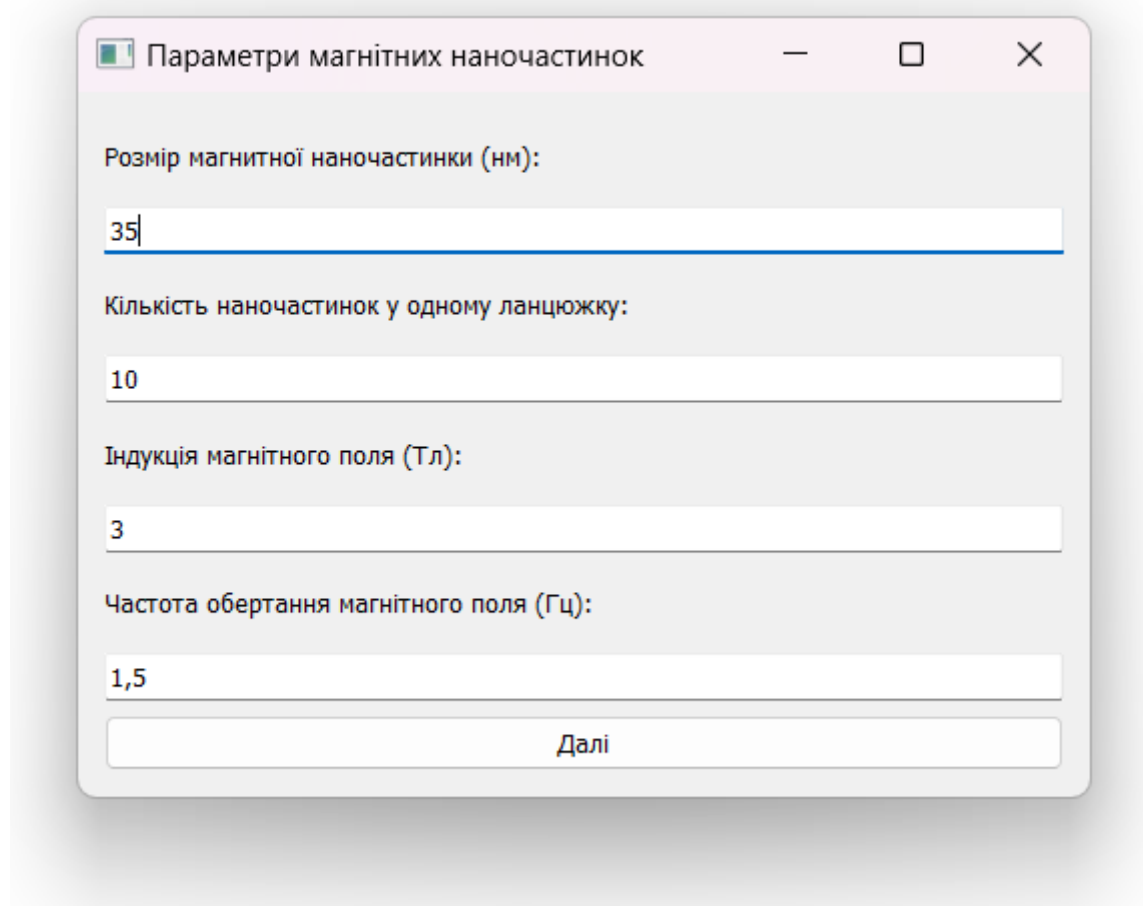
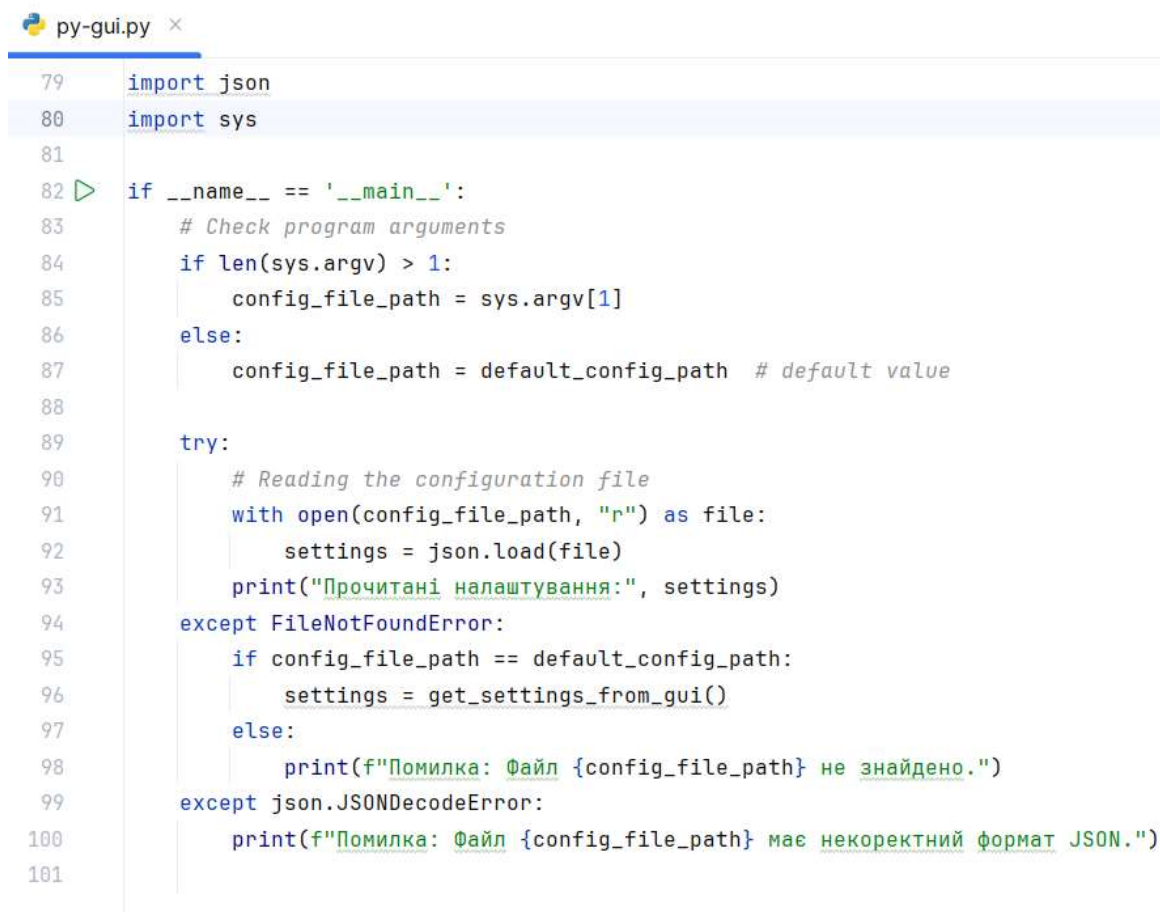


Рисунок 4.3 – Зображення графічного інтерфейсу програми

4.3.2 Розробка вводу даних із конфігураційного файлу

В якості системи читання параметрів із конфігураційного файлу було використано системну бібліотеку `json`, а читання аргументів запуску програми проводиться через інтерфейс `sys.argv` (що дозволяє вказати іншу назву конфігураційного файлу).

У випадку, якщо конфігураційний файл не заданий – відбувається запуск графічної системи, для вводу параметрів (що була створена у попередньому підрозділі)



```

py-gui.py x
79 import json
80 import sys
81
82 if __name__ == '__main__':
83     # Check program arguments
84     if len(sys.argv) > 1:
85         config_file_path = sys.argv[1]
86     else:
87         config_file_path = default_config_path # default value
88
89     try:
90         # Reading the configuration file
91         with open(config_file_path, "r") as file:
92             settings = json.load(file)
93             print("Прочитані налаштування:", settings)
94     except FileNotFoundError:
95         if config_file_path == default_config_path:
96             settings = get_settings_from_gui()
97         else:
98             print(f"Помилка: Файл {config_file_path} не знайдено.")
99     except json.JSONDecodeError:
100         print(f"Помилка: Файл {config_file_path} має некоректний формат JSON.")
101

```

Рисунок 4.4 – Фрагмент коду програми, що відповідає за читання конфігураційного файлу

4.3.3 Розробка модулю відлагодження

Одразу після вводу файлу, через один із двох реалізованих варіантів, може виникнути питання в перевірці коректності, чи дані дійсно були вірно отримані програмою. Задля цього було реалізовано невеликий модуль відлагодження – він виводить назовні всі параметри моделювання, що отримала система.

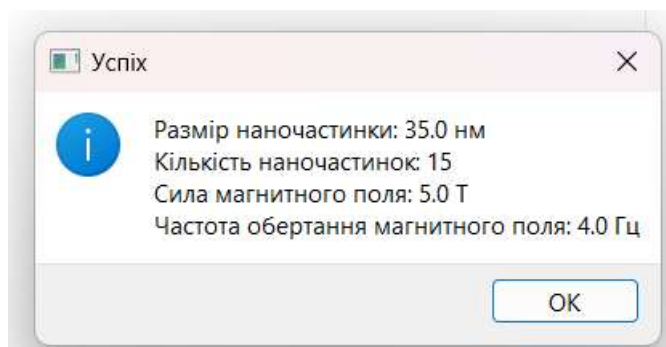


Рисунок 4.5 – Фрагмент інтерфейсу програми, що виводить поточні параметри моделювання для перевірки користувачем.

4.3.4 Розробка модулю обрахунків

В якості виконувача обрахунків використано клас PDE, із бібліотеки `py-pde`, якому було передано всі використані в моделі рівняння – як для граничної умови, так і для окремих клітинок зони моделювання

```

167 q_in = f"{q_base} + ({q_max/(D_c*tau_n)})/(1 + {alpha}*exp(-(W_tau)))"
168
169 # Boundary conditions:
170 bc_left = {"derivative_expression": q_in}
171 bc_right = "neumann"
172 bc_top = "neumann"
173 bc_bottom = "neumann"
174
175 eq = PDE(
176     {
177         "c": f"{D_c} * laplace(c) + {k_flux} * {nu_p}*n*({b} + (1 - {b}) * c)/({k1} + c) - {gamma}*c/({k_gamma} + c)",
178         "n": f"(1/(1 + c*c) - n)"
179     }, bc=[
180         [bc_left, bc_right],
181         [bc_bottom, bc_top]
182     ]
183 )
184
185

```

Рисунок 4.6 – Фрагмент коду програми, що займається обрахунками

4.3.5 Розробка модулю виводу результатів

Для виводу результатів була використана бібліотека `pyplot`, що може як виводити результати користувачу, у зручному інтерфейсі, так і зберігати фото-відео в файл. Фрагмент коду, що було створено для цього наведений нижче:

```

232 from matplotlib import pyplot as plt
233
234 if settings.saveVideo:
235     plot_tracker = PlotTracker(interval=TIME_INTERVAL, plot_args={"vmin": 0, "vmax": 1}, movie=movie_file)
236     trackers.append(plot_tracker)
237
238 if settings.showResults:
239     plt.title("Динаміка концентрації кальцію на різних відстанях від мембрани")
240     plt.xlabel("Час, с")
241     plt.ylabel("Концентрація кальцію,  $\mu\text{M}$ ")
242     plt.xlim(*args, TIME_MAX)
243     # plt.ylim(0.1, 0.6)
244     plt.plot(
245         *args, calcium_right_boundary_tracker.times,
246         calcium_right_boundary_tracker.data,
247         label=["18mM", "25mM", "80mM"])
248     plt.show()
249

```

Рисунок 4.7 – Фрагмент коду програми, що виводить результати обчислень

Приклади самих результатів роботи програми - не будуть наведені в даному розділі, оскільки цьому присвячений наступний розділ.

Висновки до розділу 4

Програмна реалізація біофізичної моделі, розробленої у попередніх розділах, потребувала використання ряду інженерних навичок, що виходять за межі обов'язкових знань для сучасних наукових спеціалістів.

Проте саме програмна реалізація біофізичної моделі, створює із математичних формул кінцевий продукт – а саме інструмент, що може бути використаний майбутніми дослідниками.

В процесі реалізації біофізичної моделі, було підтверджено, що обрані технології є доцільними для поставлених задач. Також були використані сучасні практики створення програмного забезпечення – а саме контроль версій для коду, та автоматичне тестування.

РОЗДІЛ 5 РЕЗУЛЬТАТИ НАУКОВО-ДОСЛІДНОЇ РОБОТИ

В попередніх розділах було зібрано теоретичні дані, проаналізовано існуючі моделі, скомпоновано кілька існуючих моделей в одну, комплексну. І в попередньому розділі було виконана програмна реалізація моделі на мові програмування python.

В даному розділі, ми нарешті можемо перейти до отриманих результатів. Програмна реалізація моделі дозволяє отримувати результати моделювання як в графічному форматі, так і в відео. Проте відео не може бути наведеним в даній текстовій роботі, тому перейдемо до підрозділу графічного представлення результатів науково-дослідної роботи.

5.1 Графічне представлення результатів моделювання

В даному розділі будуть представлені графічні результати моделювання.

5.1.1 Моделювання автоколивань кальцію

На рис. 5.1 представлено результат моделювання системи, при відсутності зовнішнього впливу. Тобто вплив магнітного поля відсутній, і потік кальцію через мембрану не відбувається. Але за наявності IP3 білків, система самостійно створює кальцієві осциляції. Просторових відмінностей при цьому не відбувається – у всіх ділянках, в цьому моделюванні, показники співпадають:

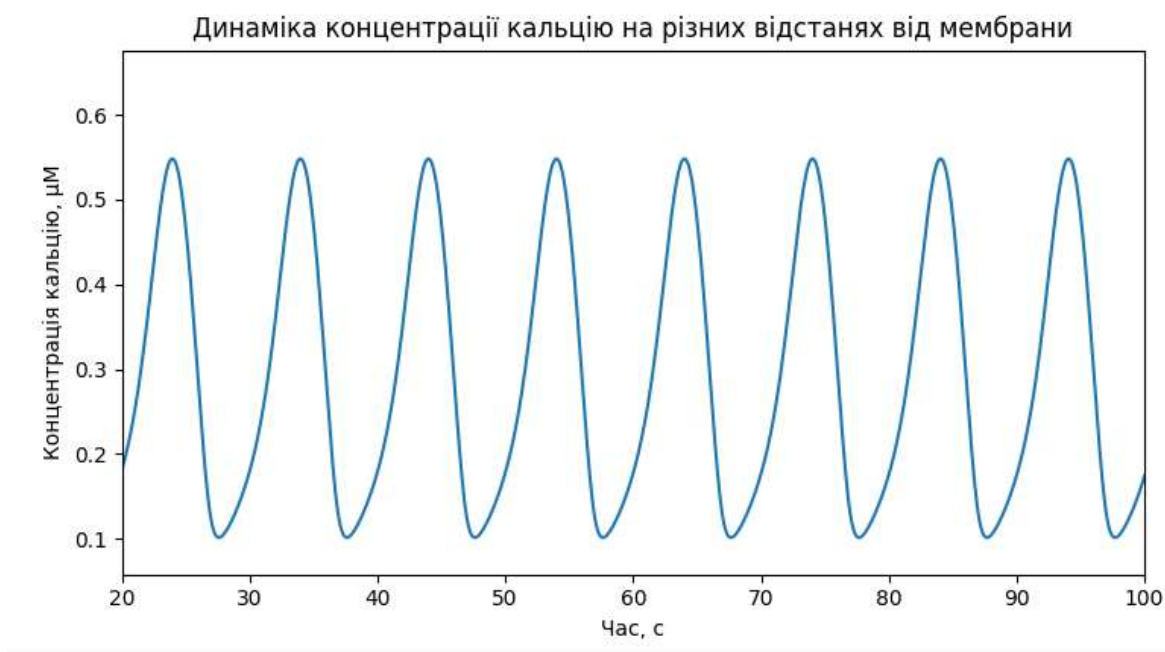


Рисунок 5.1 – Автоколивання системи

Враховуючи даний графік, можна оцінити період коливань, і використати це у подальших моделюваннях.

5.1.2 Моделювання хвиль кальцію, близьких до частоти автоколивань

Встановимо параметри магнітного поля такими, щоб період обертання магнітного поля не співпадав із періодом власних коливань системи:

$$\omega = 0.12 \text{ Гц}$$

На рисунку 5.2 видно як система входить в резонанс – частота власних коливань системи збільшується до частоти магнітного поля. А амплітуда навпаки зменшується.

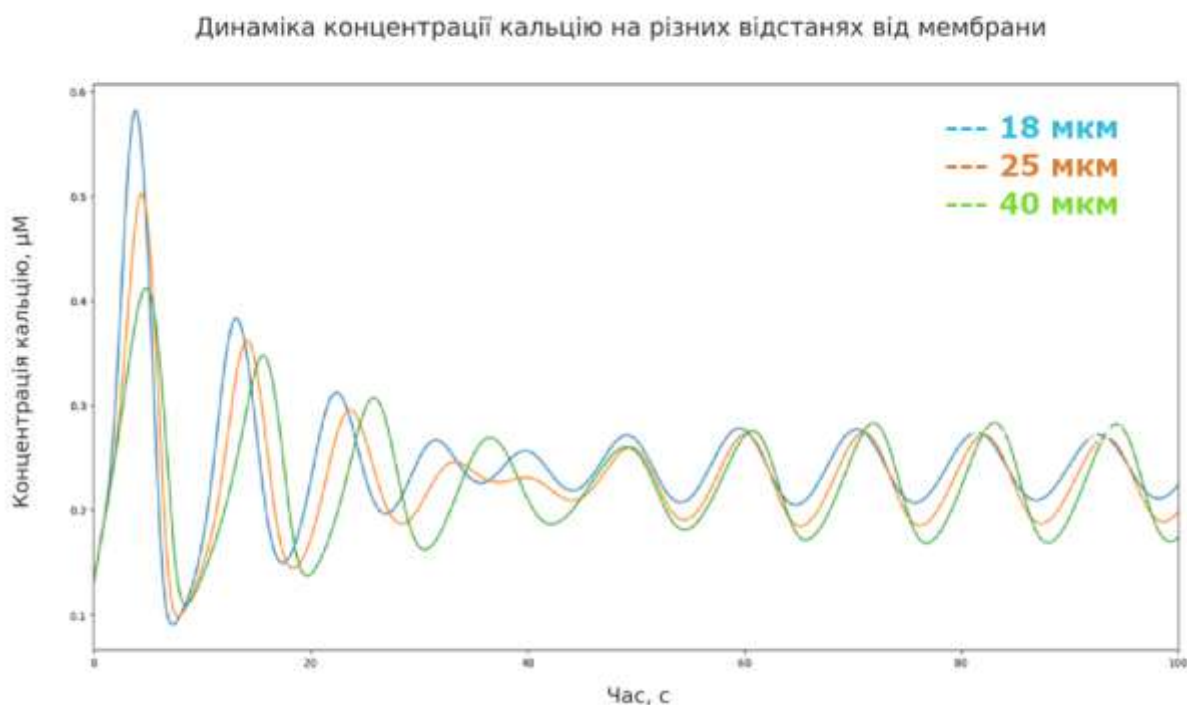


Рисунок 5.2 – Співпадіння частот коливання магнітного поля і коливань кальцію

На рис. 5.2 зображені результати моделювання, де ми бачимо залежність цитозольного кальцію в клітині у випадку артеріального тиску 1 Па, і прикладеного осцилюючого градієнтного магнітного поля 57 Т/м. Синій графік відповідає значенням, в безпосередньому контакті із мембраною клітини (18 мкм), помаранчевий – за проміжну відстань (25 мкм), і зелений – за максимальну відстань, на якій система переходить на автоколивальний режим (40 мкм).

5.1.3 Моделювання хвиль кальцію, половинної частоти

Встановимо параметри магнітного поля такими, щоб період обертання магнітного поля наближався до подвійного періоду коливання системи:

$$\omega = 0.083 \text{ Гц}$$

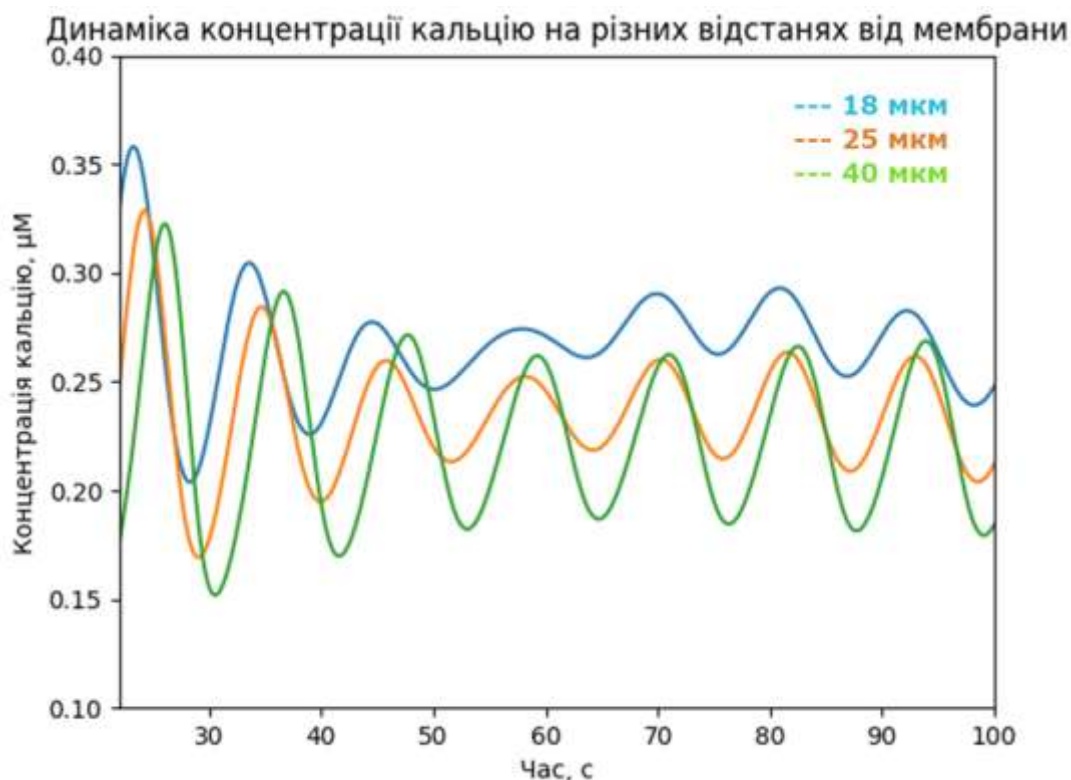


Рисунок 5.3 – Результати розрахунків для осцилюючого режиму

Як продемонстровано на даному графіку симуляції – період коливань концентрації кальцію не залежить від періоду коливань прикладеного магнітного поля. Фактично впливу зазнає тільки амплітуда коливань.

Додатково можна спостерігати, на помаранчевому графіку ефект «подвоєння частоти коливань», що створюється у локальній області, де змішуються вимушені коливання кальцію (створені магнітним полем), із коливанням кальцію всередині клітини.

На рис. 5.3 зображені результати моделювання де ми знаходимо аналогічні графіки залежності цитозольного кальцію від часу, для варіанту обертового магнітного поля. Синій графік відповідає значенням, в безпосередньому контакті із мембраною клітини (18 мкм), помаранчевий – за проміжну відстань (25 мкм), і зелений – за максимальну відстань, на якій система переходить на автоколивальний режим (40 мкм).

5.1.4 Моделювання хвиль кальцію, що випереджують частоту автоколивань

Встановимо параметри магнітного поля такими, щоб період обертання магнітного поля наближався до періоду коливання системи, але на відміну від розділу 5.1.2 – випереджував його:

$$\omega = 0.0095 \text{ Гц}$$

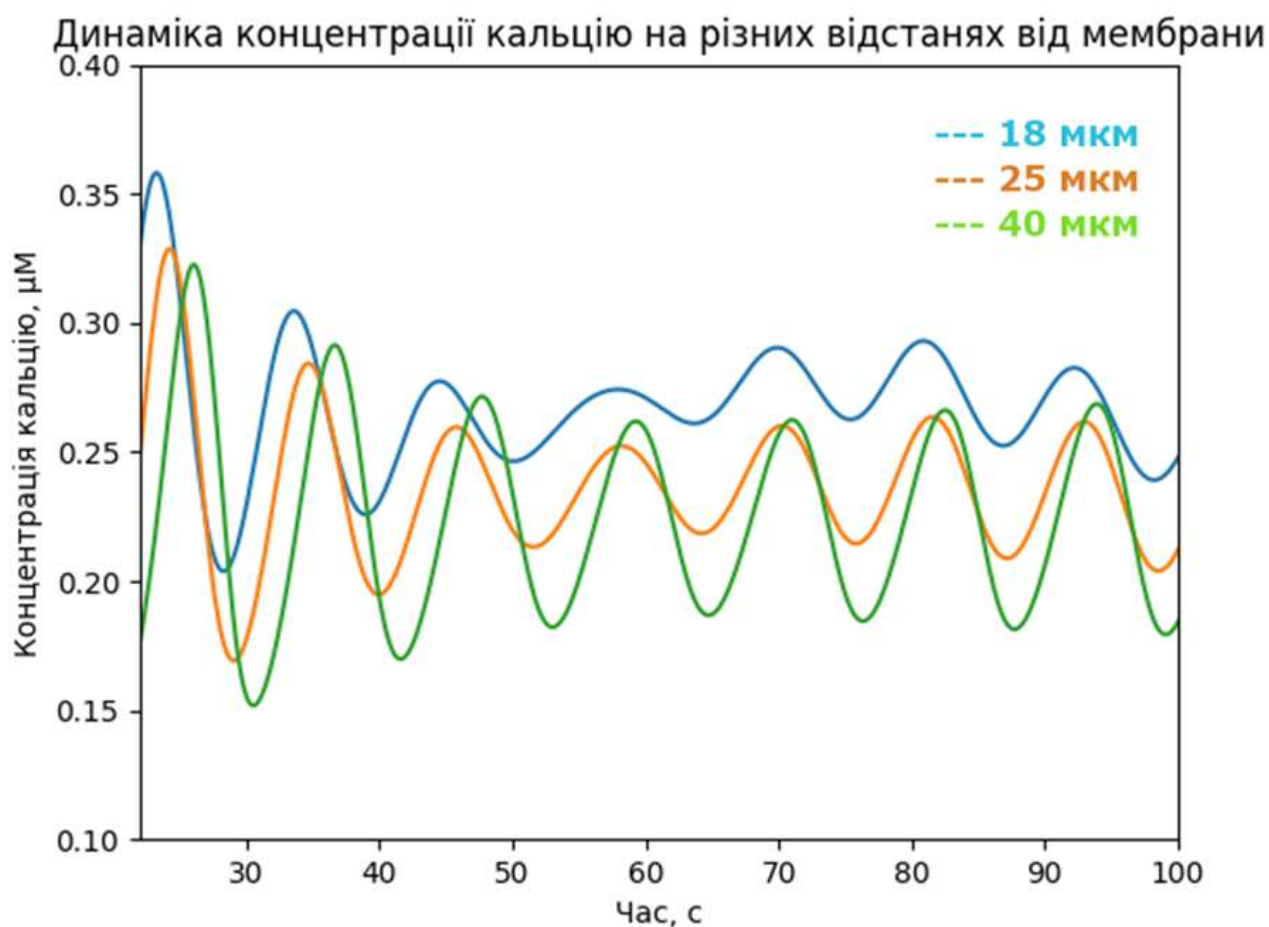


Рисунок 5.4 – Результати розрахунків для однорідного обертового режиму магнітного поля

Графік не має таких виражених повторюваних патернів, що викликане значним неспівпадінням періодів магнітного поля та власних коливань кальцію у клітини.

На відміну від осцилюючого магнітного поля – продемонстровано, що обертальним магнітним полем можна значно ефективніше маніпулювати амплітудою кальцієвих коливань.

Висновки до розділу 5

Обрані моделі динаміки кальцію, поверхневої щільності енергії мембрани, іонних каналів і впливу магнітного поля на ланцюжок магнітних наночастинок, поєднано в єдину біофізичну модель, яка враховує наступні процеси: дифузію внутрішньоклітинного кальцію, індуковане кальцієм вивільнення кальцію із ендоплазматичного ретикулуму та постачання кальцію в цитозоль через механочутливі іонні канали кальцію, керовані магнітним полем за наявності вбудованих в мембрану клітини магнітних наночастинок.

ВИСНОВКИ

У даній роботі було проведено дослідження моделей внутрішньоклітинної динаміки кальцію. Були виконані усі завдання поставлені в роботі:

1. Огляд літератури показав, що поставлена в роботі задача про створення моделі впливу магнітного поля та вбудованих в мембрану клітини магнітних наночастинок на кальцієві хвилі, є новою та актуальною.
2. На основі аналізу існуючих моделей встановлено, що доцільно доповнити доданком, що описує дифузію кальцію, диференціальні рівняння в існуючих моделях впливу магнітного поля та магнітних наночастинок на динаміку концентрації внутрішньоклітинного кальцію.
3. В результаті вдосконалення програмного коду отримано значний вплив МП індукції $B = 5 * 10^{-4}$ Тл, в діапазоні частот 0.1 – 1 Гц на хвилі кальцію.
4. Графічне представлення результатів показало, що врахування дифузії кальцію суттєво впливає на амплітуду хвиль кальцію, модульовану магнітним полем індукції $B = 5 * 10^{-4}$ Тл, в діапазоні частот 0.1 – 1 Гц.

Завдяки графікам, додатково було отримано наочну демонстрацію фазового зсуву хвиль кальцію, що дозволяє оцінювати швидкість розповсюдження кальцієвих хвиль у цитозолі.

Перспективи подальших досліджень:

Оцінка впливу наднизькочастотних магнітних коливань (до 50 Гц), дозволить запропонувати науково обґрунтовані стандарти санітарної безпеки. Адже на даний момент, згідно з державних санітарних норм України [57], всі коливання менші ніж 50 Гц розцінюються як постійні магнітні поля.

Створення сучасних моделей динаміки кальцію є необхідним інструментом в дослідженнях безпечності терапевтичних процедур в медицині і мікробіології. Адже прямі досліді на людях, згідно із сучасними стандартами медичної етики [58], не припустимі, окрім виняткових випадків. При цьому досліді на людях мають значний суб'єктивний вплив учасників дослідження, що вимагає

використання подвійного сліпого методу[59], що значно збільшує видатки на проведення дослідження [60].

Отже метод комп'ютерного моделювання динаміки концентрації внутрішньоклітинного кальцію є вкрай необхідним дослідникам для формулювання нових гіпотез та їх ранньої перевірки. А отже створена модель впливу магнітного поля на кальцієві хвилі в клітинах ендотелію є важливою віхою у подальших наукових дослідженнях.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Carafoli E., Krebs J. Why calcium? How calcium became the best communicator. *Journal of biological chemistry*. 2016. Vol. 291, no. 40. P. 20849–20857. URL: <https://doi.org/10.1074/jbc.r116.735894> (date of access: 09.12.2024).
2. Edel K. H., Kudla J. Increasing complexity and versatility: how the calcium signaling toolkit was shaped during plant land colonization. *Cell calcium*. 2015. Vol. 57, no. 3. P. 231–246. URL: <https://doi.org/10.1016/j.ceca.2014.10.013> (date of access: 09.12.2024).
3. Calcium signaling and cell cycle: progression or death / J. Humeau et al. *Cell calcium*. 2018. Vol. 70. P. 3–15. URL: <https://doi.org/10.1016/j.ceca.2017.07.006> (date of access: 09.12.2024).
4. Calcium signalling—an overview / M. D. Bootman et al. *Seminars in cell & developmental biology*. 2001. Vol. 12, no. 1. P. 3–10. URL: <https://doi.org/10.1006/scdb.2000.0211> (date of access: 09.12.2024).
5. Fifty years of human space travel: implications for bone and calcium research / S. M. Smith et al. *Annual review of nutrition*. 2014. Vol. 34, no. 1. P. 377–400. URL: <https://doi.org/10.1146/annurev-nutr-071813-105440> (date of access: 09.12.2024).
6. Jafri M. S., Ullah A. Calcium waves. *SpringerLink*. 2013. URL: https://doi.org/10.1007/978-1-4614-7320-6_182-1 (date of access: 09.12.2024).
7. A review of the role of endo/sarcoplasmic reticulum-mitochondria Ca^{2+} transport in diseases and skeletal muscle function / S.-S. Zhang et al. *International journal of environmental research and public health*. 2021. Vol. 18, no. 8. P. 3874. URL: <https://doi.org/10.3390/ijerph18083874> (date of access: 09.12.2024).
8. Xu H., Van Remmen H. The SarcoEndoplasmic Reticulum Calcium ATPase (SERCA) pump: a potential target for intervention in aging and skeletal muscle pathologies. *Skeletal muscle*. 2021. Vol. 11, no. 1. URL: <https://doi.org/10.1186/s13395-021-00280-7> (date of access: 09.12.2024).

9. Wang W.-A., Agellon L. B., Michalak M. Organellar calcium handling in the cellular reticular network. *Cold spring harbor perspectives in biology*. 2019. Vol. 11, no. 12. P. a038265. URL: <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a038265> (date of access: 09.12.2024).
10. L-type voltage-gated calcium channels in stem cells and tissue engineering / Y. Tan et al. *Cell proliferation*. 2019. Vol. 52, no. 4. URL: <https://doi.org/10.1111/cpr.12623> (date of access: 09.12.2024).
11. Jurkovicova-Tarabova B., Lacinova L. Structure, function and regulation of CaV2.2 N-type calcium channels. *General physiology and biophysics*. 2019. Vol. 38, no. 02. P. 101–110. URL: https://doi.org/10.4149/gpb_2019004 (date of access: 09.12.2024).
12. Structure and Mechanism of P-Type ATPase Ion Pumps / M. Dyla et al. *Annual review of biochemistry*. 2020. Vol. 89, no. 1. P. 583–603. URL: <https://doi.org/10.1146/annurev-biochem-010611-112801> (date of access: 09.12.2024).
13. Weiss N., Zamponi G. W. T-type calcium channels: from molecule to therapeutic opportunities. *The international journal of biochemistry & cell biology*. 2019. Vol. 108. P. 34–39. URL: <https://doi.org/10.1016/j.biocel.2019.01.008> (date of access: 09.12.2024).
14. Borbiri I., Rohacs T. Regulation of piezo channels by cellular signaling pathways. *Current topics in membranes*. 2017. P. 245–261. URL: <https://doi.org/10.1016/bs.ctm.2016.10.002> (date of access: 09.12.2024).
15. Lamas J. A., Rueda-Ruzafa L., Herrera-Pérez S. Ion Channels and Thermosensitivity: TRP, TREK, or Both?. *International Journal of Molecular Sciences*. 2019. Vol. 20, no. 10. P. 2371. URL: <https://doi.org/10.3390/ijms20102371> (date of access: 09.12.2024).
16. Bouron A. Neuronal store-operated calcium channels. *Molecular neurobiology*. 2023. URL: <https://doi.org/10.1007/s12035-023-03352-5> (date of access: 09.12.2024).

17. Park D. K., Stein I. S., Zito K. Ion flux-independent NMDA receptor signaling. *Neuropharmacology*. 2022. Vol. 210. P. 109019. URL: <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2022.109019> (date of access: 09.12.2024).
18. Van Petegem F. Ryanodine receptors: allosteric ion channel giants. *Journal of molecular biology*. 2015. Vol. 427, no. 1. P. 31–53. URL: <https://doi.org/10.1016/j.jmb.2014.08.004> (date of access: 09.12.2024).
19. Woll K. A., Van Petegem F. Calcium release channels: structure and function of IP3 receptors and ryanodine receptors. *Physiological reviews*. 2021. URL: <https://doi.org/10.1152/physrev.00033.2020> (date of access: 09.12.2024).
20. Ion channels and transporters in inflammation: special focus on TRP channels and TRPC6 / G. Ramirez et al. *Cells*. 2018. Vol. 7, no. 7. P. 70. URL: <https://doi.org/10.3390/cells7070070> (date of access: 09.12.2024).
21. Shibasaki K. TRPV4 ion channel as important cell sensors. *Journal of anesthesia*. 2016. Vol. 30, no. 6. P. 1014–1019. URL: <https://doi.org/10.1007/s00540-016-2225-y> (date of access: 09.12.2024).
22. Nanoparticles: an overview / J. Lawrence et al. *Green magnetic nanoparticles (GMNPS)*. 2024. P. 3–21. URL: <https://doi.org/10.1016/b978-0-443-21895-8.00001-1> (date of access: 09.12.2024).
23. Towards standardized purification of bacterial magnetic nanoparticles for future in vivo applications / S. Rosenfeldt et al. *Acta biomaterialia*. 2020. URL: <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2020.07.042> (date of access: 09.12.2024).
24. Magnetic fields suppress *Pseudomonas aeruginosa* biofilms and enhance ciprofloxacin activity / H. M. H. N. Bandara et al. *Biofouling*. 2015. Vol. 31, no. 5. P. 443–457. URL: <https://doi.org/10.1080/08927014.2015.1055326> (date of access: 09.12.2024).
25. Uebe R., Schüler D. Magnetosome biogenesis in magnetotactic bacteria. *Nature reviews microbiology*. 2016. Vol. 14, no. 10. P. 621–637. URL: <https://doi.org/10.1038/nrmicro.2016.99> (date of access: 09.12.2024).

26. Schüller D., Monteil C. L., Lefevre C. T. *Magnetospirillum gryphiswaldense*. *Trends in microbiology*. 2020. Vol. 28, no. 11. P. 947–948. URL: <https://doi.org/10.1016/j.tim.2020.06.001> (date of access: 09.12.2024).
27. Islam T., Peng C., Ali I. Morphological and cellular diversity of magnetotactic bacteria: a review. *Journal of basic microbiology*. 2017. Vol. 58, no. 5. P. 378–389. URL: <https://doi.org/10.1002/jobm.201700383> (date of access: 09.12.2024).
28. Gorobets S. V. Biogenic magnetic nanoparticles in lung, heart and liver. *Functional materials*. 2017. Vol. 24, no. 3. P. 005–408. URL: <https://doi.org/10.15407/fm24.03.405> (date of access: 09.12.2024).
29. Biogenic magnetic nanoparticles in human organs and tissues / S. V. Gorobets et al. *Progress in biophysics and molecular biology*. 2018. Vol. 135. P. 49–57. URL: <https://doi.org/10.1016/j.pbiomolbio.2018.01.010> (date of access: 09.12.2024).
30. Gorobets O., Gorobets S., Koralewski M. Physiological origin of biogenic magnetic nanoparticles in health and disease: from bacteria to humans. *International journal of nanomedicine*. 2017. Volume 12. P. 4371–4395. URL: <https://doi.org/10.2147/ijn.s130565> (date of access: 09.12.2024).
31. Chain-like structures of biogenic and nonbiogenic magnetic nanoparticles in vascular tissues / S. Gorobets et al. *Bioelectromagnetics*. 2022. Vol. 43, no. 2. P. 119–143. URL: <https://doi.org/10.1002/bem.22390> (date of access: 09.12.2024).
32. Rümenapp C., Gleich B., Haase A. Magnetic nanoparticles in magnetic resonance imaging and diagnostics. *Pharmaceutical research*. 2012. Vol. 29, no. 5. P. 1165–1179. URL: <https://doi.org/10.1007/s11095-012-0711-y> (date of access: 09.12.2024).
33. Effect of magnetic field and magnetic nanoparticles on choice of endothelial cell phenotype / S. Gorobets et al. *Innovative biosystems and bioengineering*. 2024. Vol. 8, no. 3. P. 29–49. URL: <https://doi.org/10.20535/ibb.2024.8.3.292667> (date of access: 09.12.2024).

34. Schuster S., Marhl M., Höfer T. Modelling of simple and complex calcium oscillations. *European journal of biochemistry*. 2002. Vol. 269, no. 5. P. 1333–1355. URL: <https://doi.org/10.1046/j.0014-2956.2001.02720.x> (date of access: 09.12.2024).
35. Somogyi R., Stucki J. W. Hormone-induced calcium oscillations in liver cells can be explained by a simple one pool model. *Journal of biological chemistry*. 1991. Vol. 266, no. 17. P. 11068–11077. URL: [https://doi.org/10.1016/s0021-9258\(18\)99129-5](https://doi.org/10.1016/s0021-9258(18)99129-5) (date of access: 09.12.2024).
36. Dupont G., Goldbeter A. One-pool model for Ca^{2+} oscillations involving Ca^{2+} and inositol 1,4,5-trisphosphate as co-agonists for Ca^{2+} release. *Cell calcium*. 1993. Vol. 14, no. 4. P. 311–322. URL: [https://doi.org/10.1016/0143-4160\(93\)90052-8](https://doi.org/10.1016/0143-4160(93)90052-8) (date of access: 09.12.2024).
37. A single-pool model for intracellular calcium oscillations and waves in the *Xenopus laevis* oocyte / A. Atri et al. *Biophysical journal*. 1993. Vol. 65, no. 4. P. 1727–1739. URL: [https://doi.org/10.1016/s0006-3495\(93\)81191-3](https://doi.org/10.1016/s0006-3495(93)81191-3) (date of access: 09.12.2024).
38. Poledna J. Mechanism of intracellular calcium transients. *General physiology and biophysics*. 1991. Vol. 10, no. 5. P. 475–484. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1667770/> (date of access: 09.12.2024).
39. Poledna J. Model of intracellular calcium oscillations activated by inositol trisphosphate. *General physiology and biophysics*. 1993. Vol. 12, no. 4. P. 381–389. URL: http://www.gpb.sav.sk/1993/1993_04_381.pdf (date of access: 09.12.2024).
40. Marhl M., Schuster S., Brumen M. Mitochondria as an important factor in the maintenance of constant amplitudes of cytosolic calcium oscillations. *Biophysical chemistry*. 1998. Vol. 71, no. 2-3. P. 125–132. URL: [https://doi.org/10.1016/s0301-4622\(97\)00139-7](https://doi.org/10.1016/s0301-4622(97)00139-7) (date of access: 09.12.2024).
41. Jafri M. S., Keizer J. On the roles of Ca^{2+} diffusion, Ca^{2+} buffers, and the endoplasmic reticulum in IP_3 -induced Ca^{2+} waves. *Biophysical journal*. 1995. Vol. 69, no. 5. P. 2139–2153. URL: [https://doi.org/10.1016/s0006-3495\(95\)80088-3](https://doi.org/10.1016/s0006-3495(95)80088-3) (date of access: 09.12.2024).

42. Modelling the interrelations between calcium oscillations and ER membrane potential oscillations / M. Marhl et al. *Biophysical chemistry*. 1997. Vol. 63, no. 2-3. P. 221–239. URL: [https://doi.org/10.1016/s0301-4622\(96\)02248-x](https://doi.org/10.1016/s0301-4622(96)02248-x) (date of access: 09.12.2024).
43. Smith G. D., Wagner J., Keizer J. Validity of the rapid buffering approximation near a point source of calcium ions. *Biophysical journal*. 1996. Vol. 70, no. 6. P. 2527–2539. URL: [https://doi.org/10.1016/s0006-3495\(96\)79824-7](https://doi.org/10.1016/s0006-3495(96)79824-7) (date of access: 09.12.2024).
44. The role of calcium oscillations in the phenotype selection in endothelial cells / B. Debir et al. *Scientific reports*. 2021. Vol. 11, no. 1. URL: <https://doi.org/10.1038/s41598-021-02720-2> (date of access: 09.12.2024).
45. Wiesner T. F., Berk B. C., Nerem R. M. A mathematical model of the cytosolic-free calcium response in endothelial cells to fluid shear stress. *Proceedings of the national academy of sciences*. 1997. Vol. 94, no. 8. P. 3726–3731. URL: <https://doi.org/10.1073/pnas.94.8.3726> (date of access: 09.12.2024).
46. Plank M. J., Wall D. J. N., David T. Atherosclerosis and calcium signalling in endothelial cells. *Progress in biophysics and molecular biology*. 2006. Vol. 91, no. 3. P. 287–313. URL: <https://doi.org/10.1016/j.pbiomolbio.2005.07.005> (date of access: 09.12.2024).
47. Knežević N. Ž., Gadjanski I., Durand J.-O. Magnetic nanoarchitectures for cancer sensing, imaging and therapy. *Journal of materials chemistry B*. 2019. Vol. 7, no. 1. P. 9–23. URL: <https://doi.org/10.1039/c8tb02741b> (date of access: 09.12.2024).
48. How a high-gradient magnetic field could affect cell life / V. Zablotskii et al. *Scientific reports*. 2016. Vol. 6, no. 1. URL: <https://doi.org/10.1038/srep37407> (date of access: 09.12.2024).
49. Merritt R., Purcell C., Stroink G. Uniform magnetic field produced by three, four, and five square coils. *Review of scientific instruments*. 1983. Vol. 54, no. 7. P. 879–882. URL: <https://doi.org/10.1063/1.1137480> (date of access: 09.12.2024).

50. Magnetic field rotation analysis and the applications / C. Shen et al. *Journal of geophysical research: space physics*. 2007. Vol. 112, A6. P. n/a. URL: <https://doi.org/10.1029/2005ja011584> (date of access: 09.12.2024).
51. Gurevich A. G., Melkov G. A. Magnetization oscillations and waves. Taylor & Francis Group, 2020.
52. Calcium signaling regulates autophagy and apoptosis / P. Sukumaran et al. *Cells*. 2021. Vol. 10, no. 8. P. 2125. URL: <https://doi.org/10.3390/cells10082125> (date of access: 09.12.2024).
53. Mishra V., Adlakha N. Numerical simulation of calcium dynamics dependent ATP degradation, IP3 and NADH production due to obesity in a hepatocyte cell. *Journal of biological physics*. 2023. URL: <https://doi.org/10.1007/s10867-023-09639-x> (date of access: 09.12.2024).
54. A simple mechanochemical model for calcium signalling in embryonic epithelial cells / K. Kaouri et al. *Journal of mathematical biology*. 2019. Vol. 78, no. 7. P. 2059–2092. URL: <https://doi.org/10.1007/s00285-019-01333-8> (date of access: 09.12.2024).
55. Mechanisms and consequences of endothelial cell senescence / S. I. Bloom et al. *Nature reviews cardiology*. 2022. URL: <https://doi.org/10.1038/s41569-022-00739-0> (date of access: 09.12.2024).
56. Studying the endothelial glycocalyx in vitro: what is missing? / A. B. Haymet et al. *Frontiers in cardiovascular medicine*. 2021. Vol. 8. URL: <https://doi.org/10.3389/fcvm.2021.647086> (date of access: 09.12.2024).
57. Про внесення змін до Державних санітарних норм і правил захисту населення від впливу електромагнітних випромінювань, затверджених наказом МОЗ України від 01.08.96 N 239 : Наказ МОЗ України від 13.12.2006 № 828 : станом на 10 груд. 2007 р. URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z1315-06#Text> (дата звернення: 09.12.2024).
58. Artal R., Rubenfeld S. Ethical issues in research. *Best practice & research clinical obstetrics & gynaecology*. 2017. Vol. 43. P. 107–114. URL: <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2016.12.006> (date of access: 09.12.2024).

59. Ethical issues in pragmatic cluster-randomized trials in dialysis facilities / C. E. Goldstein et al. *American journal of kidney diseases*. 2019. Vol. 74, no. 5. P. 659–666. URL: <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2019.04.019> (date of access: 09.12.2024).

60. Ethical issues in pragmatic randomized controlled trials: a review of the recent literature identifies gaps in ethical argumentation / C. E. Goldstein et al. *BMC medical ethics*. 2018. Vol. 19, no. 1. URL: <https://doi.org/10.1186/s12910-018-0253-x> (date of access: 09.12.2024).