

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

**Факультет біотехнології і біотехніки**

**Кафедра біотехніки та інженерії**

«На правах рукопису»

УДК \_\_\_\_\_

«До захисту допущено»

Завідувач кафедри

\_\_\_\_\_  
(підпис) В.М. Мельник  
(ініціали, прізвище)

“ \_\_\_ ” \_\_\_\_\_ 20\_\_ р.

**Магістерська дисертація**  
**на здобуття ступеня магістра**

зі спеціальності 162 – Біотехнології та біоінженерія»

на тему: «Вплив коливань концентрації внутрішньоклітинного кальцію на тип фенотипу ендотеліальних клітин та розвиток серцево-судинних захворювань»

Виконала: студентка б курсу, групи БІ-21мп  
(шифр групи)

\_\_\_\_\_  
Резанова А.М.  
(прізвище, ініціали) \_\_\_\_\_ (підпис)

Науковий керівник професор кафедри біоенергетики, біоінформатики та  
екобіотехнології д.т.н., проф. Горобець С.В.  
(посада, науковий ступінь, вчене звання, прізвище та ініціали) \_\_\_\_\_ (підпис)

Рецензент \_\_\_\_\_ (посада, науковий ступінь, вчене звання, прізвище та ініціали) \_\_\_\_\_ (підпис)

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

Студент \_\_\_\_\_ (підпис)

КИЇВ – 2024 року

## **ПОЯСНЮВАЛЬНА ЗАПИСКА**

**магістерської дисертації**

**на тему:**

**«Вплив коливань концентрації внутрішньоклітинного кальцію на тип фенотипу ендотеліальних клітин та розвиток серцево-судинних захворювань»**

**Національний технічний університет України**  
**«Київський політехнічний інститут імені Ігоря Сікорського»**  
**Факультет біотехнології і біотехніки**  
**Кафедра біотехніки та інженерії**

Рівень вищої освіти – другий (магістерський)

Спеціальність 162 «Біотехнології та біоінженерія»

ЗАТВЕРДЖУЮ

Завідувач кафедри, д.т.н., проф.

\_\_\_\_\_ Мельник В.М.  
(підпис) (ініціали, прізвище)

«\_\_\_» \_\_\_\_\_ 20\_\_ р.

### ЗАВДАННЯ

на магістерську дисертацію студенту

Резанової Анастасії Миколаївни

(прізвище, ім'я, по батькові)

1. Тема дисертації «Вплив коливань концентрації внутрішньоклітинного кальцію на тип фенотипу ендотеліальних клітин та розвиток серцево-судинних захворювань» \_\_\_\_\_ ,

науковий керівник дисертації професор кафедри біоенергетики, біоінформатики та екобіотехнології д.т.н., проф. Горобець Світлана Василівна \_\_\_\_\_

(прізвище, ім'я, по батькові, науковий ступінь, вчене звання)

затверджені наказом по університету від «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 20\_\_ р. № \_\_\_\_\_

2. Термін подання студентом дисертації \_\_\_\_\_

3. Об'єкт досліджень: ендотеліальні клітини з магнітними наночастинками. \_\_\_\_\_

4. Предмет дослідження: процес вибору фенотипу ендотеліальних клітин під дією магнітного поля. \_\_\_\_\_

5. Перелік завдань, які потрібно розробити: провести літературний аналіз за темою дисертації, дослідження стану проблеми; провести розрахунки процесу

коливань внутрішньоклітинного кальцію, та впливу на вибір фенотипу ендотеліальних клітин, у програмному середовищі Python; провести аналіз результатів

## 6. Орієнтовний перелік ілюстративного матеріалу

---

## 7. Орієнтовний перелік публікацій

---

## 8. Консультанти розділів дисертації

Розділ	Прізвище, ініціали та посада консультанта	Підпис, дата	
		завдання видав	завдання прийняв

## 9. Дата видачі завдання

### Календарний план

№ з/п	Назва етапів виконання магістерської дисертації	Термін виконання етапів магістерської дисертації	Примітка
1	Аналіз літературних джерел	01.09.23-22.09.23	Виконано
2	Формування мети та задач досліджень за вибраною тематикою	22.09.23-29.09.23	Виконано
3	Побудова математичної моделі динаміки клітини	29.09.23-20.10.23	Виконано
4	Розрахунок економічної ефективності підприємства	20.10.23 -26.10.23	Виконано
5	Розробка та переведення математичної моделі в програмне забезпечення	27.10.23-20.11.23	Виконано
6	Проведення аналізу отриманих результатів	01.12.23-22.12.23	Виконано
7	Оформлення дипломної роботи	22.12.23-12.01.24	Виконано

Студент

\_\_\_\_\_

(підпис)

\_\_\_\_\_

(ініціали, прізвище)

Науковий керівник дисертації

\_\_\_\_\_

(підпис)

\_\_\_\_\_

(ініціали, прізвище)

## РЕФЕРАТ

УДК

Атестаційна робота освітньо-кваліфікаційного рівня «магістр» на тему: «Вплив коливань концентрації внутрішньоклітинного кальцію на тип фенотипу ендотеліальних клітин та розвиток серцево-судинних захворювань» / «КПІ ім. Ігоря Сікорського»; Керівник Горобець Світлана Василівна Виконавець Резанова Анастасія Миколаївна.

Робота складається з переліку умовних позначень, вступу, трьох розділів, висновків, переліку посилань та додатків. Повний обсяг роботи становить 62 сторінок, 9 рисунків, 5 таблиць і переліку посилань з 33 найменувань (на 5 сторінках).

Об'єкт досліджень – ендотеліальні клітини з магнітними наночастинками.

Предмет дослідження – процес вибору фенотипу ендотеліальних клітин під дією магнітного поля.

Мета досліджень – управління особливостями динаміки внутрішньоклітинної концентрації кальцію в ендотеліальних клітинах через вплив зовнішніх магнітних полів на штучні або біогенні магнітні наночастинки, вбудовані в мембрану клітини, створення відповідного «магнітного» напруження зсуву мембрани, яке в свою чергу активує механочутливі іонні канали кальцію, кінцевим результатом такого моделювання є керування вибором фенотипу ендотеліальних клітин в магнітних полях.

Методи дослідження – моделювання управління коливаннями внутрішньоклітинної концентрації кальцію в ендотеліальних клітинах.

Результати роботи та їхня новизна: вперше виявлено, що під впливом зовнішнього однорідного низькочастотного обертового магнітного поля та ланцюжків магнітних наночастинок на мембранах ендотеліальних клітин на десятки відсотків змінюється концентрація внутрішньоклітинного кальцію та  $Ca^{2+}$ , при цьому зазначені зміни відбуваються тільки в тій з двох взаємодіючих клітин, на мембрані якої локалізований ланцюжок магнітних наночастинок.

За результатами роботи подано до друку: одна стаття, одні тези доповідей

на конференціях.

ІОННІ КАНАЛИ, КОЛИВАННЯ КАЛЬЦІЮ, МАГНІТНІ ЧАСТИНКИ,  
ЕНДОТЕЛІАЛЬНІ КЛІТИНИ, МЕХАНОЧУТЛИВІ КАНАЛИ, МАГНІТНЕ  
ПОЛЕ.

## ABSTRACT

Certification work of the educational qualification level "Master" on the topic: "Influence of intracellular calcium concentration oscillations on the endothelial cell phenotype and the development of cardiovascular diseases" / "Igor Sikorsky Kyiv Polytechnic Institute"; Supervisor Svitlana Vasylivna Horobets.

Executor Riezanova Anastasiia Mykolaivna.

The work consists of a list of conventional designations, an introduction, three sections, conclusions, a list of references, and appendices. The total volume of the work is 65 pages, 8 figures, 5 tables, and a list of 33 references (on 5 pages).

Object of research – the process of choosing the phenotype of endothelial cells under the influence of a magnetic field.

Subject of research – endothelial cells with magnetic nanoparticles.

Research aim – control of the dynamics features of intracellular calcium concentration in endothelial cells through the influence of external magnetic fields on artificial or biogenic magnetic nanoparticles embedded in the cell membrane, creating corresponding "magnetic" membrane shear stress, which, in turn, activates mechanosensitive calcium ion channels, with the ultimate result of such modeling being the control of the choice of endothelial cell phenotype in magnetic fields.

Research methods – modeling a mathematical model of oscillations control of intracellular calcium concentration in endothelial cells.

Results of the work and their novelty: for the first time, it was discovered that under the influence of an external homogeneous low-frequency rotating magnetic field and chains of magnetic nanoparticles on the membranes of endothelial cells, the concentration of intracellular calcium and DLL4 changes by tens of percent, and these changes occur only in the one of the two interacting cells, on the membrane of which the chain of magnetic nanoparticles is localized.

According to the results of the work, one article and one conference paper have been published.

ION CHANNELS, CALCIUM OSCILLATIONS, MAGNETIC PARTICLES, ENDOTHELIAL CELLS, MECHANOSSENSITIVE CHANNELS, MAGNETIC FIELD.

## Зміст

Перелік умовних позначень, скорочень та термінів.....	9
ВСТУП.....	11
1 ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ .....	12
1.1 Вплив кальцію на організм людини .....	12
1.2 Внутрішньоклітинні взаємодії кальцію .....	13
1.3. Кальцієві іонні канали .....	16
1.4. Взаємодія та вплив кальцію на різні фізіологічні процеси ендотелію .....	19
1.5. Механочутливі іонні канали та їх вплив на концентрацію кальцію.....	23
1.6. Активація механочутливих каналів.....	24
1.7 Висновки до розділу 1.....	27
2 МАТЕМАТИЧНА МОДЕЛЬ ДИНАМІКИ КЛІТИНИ .....	29
2.1 Висновки до розділу 2.....	53
3 ОРГАНІЗАЦІЙНО-ЕКОНОМІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ПІДПРИЄМСТВА.....	54
ВИСНОВКИ.....	57
ПЕРЕЛІК ПОСИЛАНЬ .....	58
ДОДАТОК А Патентний пошук.....	63

## Перелік умовних позначень, скорочень та термінів

KOC – кислотно-основний стан крові

CH – серцева недостатність

SERCA – sarco/endoplasmic reticulum Ca<sup>2+</sup>-ATPase – Ca<sup>2+</sup>-АТФ-аза (сарко/ендоплазматичного ретикулуму) або кальцієва АТФ-аза сарко/ендоплазматичного ретикулуму

ER – endoplasmic reticulum / EP – ендоплазматичний ретикулум

CP – саркоплазматичний ретикулум

TRP – transient receptor potential / ТРП – транз'єнтний рецепторний потенціал

TRPC6 – Transient Receptor Potential Cation Channel 6 – транз'єнтний рецепторний потенціал, катіонний канал 6

TRPV - Transient Receptor Potential Vanilloid – транз'єнтний рецепторний потенціал, ванілоїдного типу

MNDs – Magnetic Vortex Nanodiscs - магнітні вихрові нанодиски

MNPs – Magnetic Nanoparticles - магнітні наночастинки

PLN – Phospholamban - фосфоламбан, регуляторний білок

SLN – Sarcolipin - сарколіпін, регуляторний білок

VGCC – Voltage-Gated Calcium Channels - напругозалежні канали кальцію

NMDA рецептори – N-Methyl-D-Aspartate Receptors - N-Метил-D-аспартатні рецептори

WSS – wall shear stress / НЗМ – напруження зсуву мембрани

MF – magnetic field / МП – магнітне поле

DLL4 – delta-like 4 protein / ДПБ4 – дельта-подібний 4 білок трансмембранний білок, який активує шлях Notch

IP3 – inositol 1,4,5-trisphosphate / ІФ3 – інозитол-1,4,5-трифосфат

IP3R – Inositol trisphosphate receptor – рецептор інозитол-тріфосфату

ECs – endothelial cells / ЕК – ендотеліальні клітини

VEGF – vascular endothelial growth factor / ФРЕС – фактор росту ендотелію судин

ERK – extracellular signal-regulated kinase / КРП – позаклітинні сигнально-регульовані кінази або класичні MAP-кінази; термін «позаклітинні сигнально-регульовані кінази» іноді використовується як синонім мітоген-активованої протеїнкінази (МАРК)

ERK – extracellular signal-regulated kinase / КРП – кіназа, регульована позаклітинним сигналом

HE – hairy and enhancer-of-split family of proteins / HE – родина білків hairy та enhancer-of-split

CICR – calcium induced-calcium release / ВКВК – викликане кальцієм вивільнення кальцію

NOTCH – novel agents to target treatment resistance in ovarian cancer / НАЛПРЯ – нові агенти для лікування резистентності раку яєчників

NICD – Notch intracellular domain / ВКДН – внутрішньо-клітинний домен Notch

BMN – biogenic magnetic nanoparticles / БМН – біогенні магнітні наночастинки

SD – single domain / ОД – однодоменний

MD – multidomain / БД – багатодоменний (стан)

MNP – magnetic nanoparticles / МНЧ – магнітні наночастинки

## ВСТУП

У сучасному світі дослідження в області біомедичної інженерії та фізіології відкриває нові перспективи для розвитку методів управління клітинними процесами з використанням інноваційних підходів. Одним із важливих аспектів цієї області є вивчення внутрішньоклітинної концентрації кальцію та можливості її контрольованого змінення. У цьому контексті, мета магістерської роботи полягає в розробці та дослідженні моделі керованого управління особливостями динаміки внутрішньоклітинної концентрації кальцію в ендотеліальних клітинах.

Огляд літератури дозволяє визначити усі можливі напрямки обговорення та суперечливість даних щодо впливу магнітних полів та магнітних наночастинок на клітинні процеси. Робота спрямована на дослідження цих аспектів, зокрема, дослідження факторів впливу на ангиогенез та серцево-судинні захворювання. Отримані результати відкриють нові можливості для подальших досліджень.

# 1 ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

## 1.1 Вплив кальцію на організм людини

В організмі людини кальцій відіграє важливу функцію. Входить до складу хрящів та кісток, необхідний для процесу скорочення м'язів, передачі нервових сигналів, відіграє роль у системі згортання крові, активатор багатьох ферментів, є стабілізатором клітинних мембран, внутрішньоклітинний посередник у дії деяких гормонів на клітину. Кальцій бере участь у фізіологічних процесах лише в іонізованому вигляді, знаходиться в біологічному антагонізмі з калієм. Для збереження внутрішньоклітинної концентрації кальцію і забезпечення нормальної нервово-м'язової та гормональної функції, його рівень чітко регулюється кальцій-регулюючими гормонами.

Розчинність кальцію збільшується в кислому середовищі шлунку, тому препарати з ним треба приймати під час їжі. Всмоктування кальцію в кишківнику відбувається двома шляхами: активним – при участі вітаміну D у дванадцятипалій кишці і проксимальному відділі тонкої кишки; пасивним – без участі вітаміну D на протязі всієї тонкої кишки.

В сироватці крові загальний кальцій міститься у трьох формах: іонізований становить 50%, зв'язаний з білками – становить 40%, у комплексі з бікарбонатами, фосфатами, лактатом та іншими аніонами, становить 10% [2].

Іонізація кальцію залежить від КОС (кисотно-основний стан крові). При зсуві рН у кислий бік, вміст іонізованого кальцію збільшується, в разі підвищення рН - вміст зменшується. У різних тканинах кальцій міститься в більшості випадків внутрішньоклітинно і майже завжди в поєднанні з білками. Лише в кістковій клітині, що вміщує до 97% всього кальцію, він знаходиться позаклітинно. Вміст кальцію в крові – 2.23-2.57 ммоль/л.

Референтні значення: діти (від 0 до 10 днів життя) 1,9-2,6 ммоль/л; 10 днів життя -2 роки 2, 25-2,75 ммоль/л; 2-12 років 2,2-2,7 ммоль/л, 12-18 років 2,1-2,55 ммоль/л. Дорослі: 18-60 років: 2,15-2,5 ммоль/л; 60-90 років: 2,2-2,55 ммоль/л; старше 90 років:

2,05-2,4 ммоль/л. Нормальний діапазон кальцію в крові має велике значення, адже відхилення від норми може призвести до ускладнень [2].

В обміні кальцію має значення паратгормон (підвищений рівень паратгормону призводить до гіперкальціємії), рівень вітаміну D, підвищення функції щитоподібної залози, туберкульоз, онкологічні захворювання, такі як саркоїдоз, медулярний рак щитоподібної залози, види раку які поширюються на кістки (метастази), множинна міелома. Ракові клітини в деяких випадках виділяють речовини, які сприяють руйнуванню кісток, що призводить до підвищення рівню кальцію в крові.

Ліки для лікування гіпертонії (підвищений артеріальний тиск), тіазидні діуретики, надмірне вживання кальцію та вітаміну D можуть викликати гіперкальціємію [3].

Рутинне застосування діуретиків та нейрогуморальна активація роблять гіпокаліємію (вміст калію <3,5 ммоль/л у сироватці крові) поширеним електролітним розладом серед пацієнтів із серцевою недостатністю (СН). Зокрема, при дефіциті калію блокуються натрій-калієві канали та відбувається накопичення натрію всередині клітин, що призводить до порушення обміну кальцію.

Останні експериментальні дослідження показали, що спричинені гіпокаліємією аритмії ініціюються через зниження активності  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -АТФази, що згодом спричиняє перевантаження  $\text{Ca}^{2+}$ , активацію  $\text{Ca}^{2+}$ /кальмодулін-залежної кінази II та деполяризації мембрани кардіоміоцитів. У кінцевому підсумку це зумовлює зростання ризику шлуночкових аритмій та раптової кардіальної смерті при серцевій недостатності.

## **1.2 Внутрішньоклітинні взаємодії кальцію**

Концентрації електролітів та колоїдних речовин досить відрізняються кількістю в плазмі, інтерстиціальній та внутрішньоклітинній рідині. Клітинні мембрани відділяють внутрішньоклітинну рідину від позаклітинної, стінки капілярів відділяють інтерстиціальну рідину від плазми. Активний транспорт  $\text{Ca}^{2+}$  виконується

кальцієвою АТФазою, для якої характерна циклічна зміна спорідненості до іона, що переноситься.

В кардіоміоцитах з функціонуванням  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$  - АТФази пов'язаний транспорт  $\text{Ca}^{2+}$  через плазматичну мембрану завдяки присутності в мембрані клітини білка, який створює антипорт  $\text{Na}^+$  та  $\text{Ca}^{2+}$ . Іони кальцію переносяться через мембрану клітин в обмін на іони натрію та за рахунок енергії градієнта концентрації іонів натрію [4].

Окрім функцій, пов'язаних із транспортом іонів натрію та кальцію через плазматичну мембрану, важливу роль у регуляції внутрішньоклітинного кальцію виконує фермент, відомий як SERCA (Sarco/Endoplasmic Reticulum Calcium ATPase – сарко/ендоплазматичний ретикулум кальцієвої АТФази). SERCA відповідає за перенос іонів кальцію з цитозолу назад у саркоплазматичний ретикулум. Цей процес є ключовим для збереження нормального рівня кальцію в клітині та регулювання багатьох клітинних процесів.

Існує декілька ізоформ SERCA, таких як SERCA1, SERCA2, і SERCA3. Ці ізоформи можуть бути експресовані в різних тканинах та мають свої особливості в регуляції транспорту кальцію [5, 6, 7]. Вони мають невеликі відмінності в своїх структурах та функціональних властивостей у відповідність до потреб конкретних клітин та типів тканин та їх вимог до кальцієвого гомеостазу. Але ізоформа SERCA2b відзначається тим, що має вищу здатність зв'язуватися з іонами кальцію, порівняно з іншими ізоформами. Також дана ізоформа містить регуляторний домен, закодований у первинній структурі білка. Ця властивість дозволяє їй ефективніше регулювати рівень кальцію в ендоплазматичному ретикулумі (ER).

На відміну від регуляторного домену, закодованого в ізоформі SERCA2b, серцевий м'яз SERCA2a та скелетний м'яз SERCA1a регулюються малими трансмембранними регуляторними субодиницями, відомими як фосфоламбан (PLN) та сарколіпін (SLN) відповідно. PLN виражений в серцевих, повільних скелетних та гладеньких м'язах, а SLN виражений в швидких скелетних та серцевих м'язах. PLN та SLN відіграють критичну роль в м'язовій активності, фізично взаємодіючи з SERCA і змінюючи його афінитет до кальцію. У серцевих м'язах PLN є

кальцієзалежним інгібітором SERCA, що модулює серцеві скорочення відповідно до фізіологічних сигналів. У порівнянні з цим, SLN є кальцій залежним інгібітором SERCA в скелетних м'язах, що відіграє роль у скороченні м'язів та термогенезі на основі м'язів.

SERCA2a в основному експресується в кардіоміоцитах і скелетних м'язах типу I, тоді як SERCA1a в основному експресується в скелетних м'язах типу II, але постійність та послідовність структури вказує на те, що механізм транспорту  $Ca^{2+}$  може бути висококонсервованим. SERCA2a є ключовим білком у кальцієвому циклі кардіоміоцитів, який використовується для повторного захоплення  $Ca^{2+}$  у цитоплазмі в саркоплазматичному ретикулумі для розслаблення кардіоміоцитів, таким чином підтримуючи гомеостаз  $Ca^{2+}$  у клітинах. Після завершення скорочення кардіоміоцитів SERCA2a поглинає  $Ca^{2+}$  і повертається до CP [7].

На цілісність серцевого скорочення також впливає кальцій-проникний канал IP3R, який створює з SERCA механізм концентрації кальцію з цитозолі в ER та навпаки. Збільшення концентрації кальцію в цитозолі за допомогою IP3R спричиняє скорочення міокарда, тоді як SERCA відповідає за повернення кальцію назад в ER під час діастолічного періоду [8].

Рецептори IP3R є структурними тетрамерами, що складаються з чотирьох глікопротеїнів, розташованих у ендоплазматичному або саркоплазматичному ретикулумі. До цього часу ідентифіковано три основних типи цих рецепторів: IP3R1, IP3R2 та IP3R3. Основні структурні компоненти IP3R включають область зв'язування з інозитол-1,4,5-трифосфатом (IP3), центральну регуляторну область, трансмембранний домен та С-термінальну область.

Взаємодія рецепторів IP3R з цитозольним кальцієм та самим IP3 відіграє важливу роль у внутрішньоклітинних сигнальних процесах. Рецептори IP3R активуються шляхом зв'язування з IP3, який є активуючим лігандом. Ця активація призводить до вивільнення іонів кальцію з внутрішніх резервуарів ER або CP в цитозоль, що ініціює внутрішньоклітинні сигнальні каскади.

Особливість IP3R полягає в тому, що вони можуть бути адаптовані для вимірювання коливань внутрішньоклітинного кальцію. Це означає, що вони

функціонують як чутливі "рецептори" для змін концентрації кальцію в цитозолі, реагуючи на різноманітні сигнали та сприймаючи динаміку внутрішньоклітинного середовища. Така адаптивність робить рецептори IP3R ключовими регуляторами внутрішньоклітинного кальцію та важливими учасниками в фізіологічних процесах [9].

### 1.3. Кальцієві іонні канали

За регуляцію кальцію відповідають чимало іонних каналів, в роботі [10] їх розрізняють за місцем знаходження (L-тип, N-тип тощо), за механізмом активації – потенціалзалежні (voltage-gated calcium channels, VGCC), ліганд-залежні, механочутливі іонні канали. Було виявлено, що кальцієві канали присутні не тільки в клітинній мембрані, але також і в мембранах цитоплазматичних органел. Саркоплазматичний ретикулум в поперечносмугастих м'язових волокнах давно досліджується як джерело виділення кальцію, необхідного для активації м'язового скорочення. Застосування подібних методів до ретикулярної мембрани прямо показало, що вона має селективні кальцієві канали з особливим механізмом пропускання; такі канали можуть бути активовані іонами  $Ca^{2+}$  та певною концентрацією АТФ [10].

За літературними джерелами [10-15] можна навести загальну класифікацію кальцієвих каналів (табл.1).

Таблиця 1.1 – Типи іонних каналів, їх локалізація та пропускна здатність

Клас/Тип	Локація	Функція	Активація	Пропускна здатність*
1	2	3	4	5
<b>Напругозалежні канали кальцію (VGCCs):</b>				
L-тип (тривалої дії)	Гладкі м'язи, серцеві м'язи, деякі нейрони, мембрана клітини	Збудження м'язів та кардіоміоцитів, гомеостаз $Ca^{2+}$ у скелетних м'язах,	Залежить від напруги, високий поріг активації	Низька провідність ~9 пСм

1	2	3	4	5
		зв'язок збудження скорочення у серцевому м'язі, секреція гормонів (інсуліну)		
N-тип (нейронний)	Нейрони (в основному), пресинаптична мембрана	Функціонування нейронних синапсів, вивільнення нейромедіаторів.	Залежить від напруги	Низька провідність 20 пСм (симпатичні нейрони жаби) 14.3 пСм (міотрубки скелетних м'язів кролика)
P/Q-тип	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	Нейрони та мозок (в основному)	Генерація низькопорогових кальцієвих струмів, вплив на збудженість нейронів.	Залежить від напруги	Низька провідність ~7-11 пСм
<b>Ліганд-залежні канали кальцію</b>				
NMDA рецептори	Нейрони	Синаптична передача та нейромодуляція, вивільнення кальцію внаслідок зв'язування	Залежить від глутамату та напруги мембрани	-

1	2	3	4	5
		з глутаматом.		
Ріанодинові рецептори	Ендоплазматичний ретикулум, м'язові клітини, нейрони, експресуються в ендотеліальних клітинах	Вивільнення кальцію з ER під впливом ліганду, регулювання м'язової збудливості та інших процесів.	Активовані рядом молекул, включаючи Ca <sup>2+</sup> та АТФ	Висока провідність ~90 пСм (50 мМ Ca <sup>2+</sup> )
IP3R	Ендоплазматичний ретикулум, експресуються в ендотеліальних клітинах	Відповідають на IP3, що викликає вивільнення кальцію з ER та регулюють клітинні функції.	Активовані IP3 та цитозольним Ca <sup>2+</sup>	Висока провідність ~70 пСм (50 мМ Ca <sup>2+</sup> )
<b>Канали, залежні від відсутності кальцію в запасах (SOCCs - Store-operated Calcium Channels)</b>				
SOCCs	Регуляція вивільнення кальцію із запасів в ER	Активація кальцієвих каналів, зумовлена закінченням виснаженням запасів в ER (CRAC канали).	Внаслідок дефіциту Ca <sup>2+</sup> у внутрішній частині клітини	-
<b>Механочутливі канали</b>				
PIEZO	Різні типи тканин та клітин, включаючи нейрони, експресуються в ендотеліальних клітинах	Участь у виявленні та передачі сигналів механічних стимулів, ангіогінез, розвиток клапанів серця та лімфатичних судин	Механічний стрес (розтягнення мембрани)	Висока провідність ~25-70 пСм
TREK	Різні типи тканин та клітин, включаючи нейрони	Регуляція електричної активності та	Різні стимули, включаючи механічний стрес, рН,	Середня провідність ~50 пСм

1	2	3	4	5
		участь у нейронних процесах	температуру та інші	
<b>Канали транз'єнтного (короткочасного) рецепторного потенціалу (TRP - Transient Receptor Potential)</b>				
<b>TRPC6</b>	Серце, нирки та ендотеліальні клітини	Регулює судинний тонус, впливає на кальцієвий обмін та сигнальні шляхи	Активується непрямим розтягненням мембрани або діагліцеролом	Низька провідність 28-37 пСм
<b>TRPV4</b>	Нирки, шкіра, грає важливу роль в ендотеліальних клітинах	Регуляції відповідей ендотеліальних клітин на кровотік, впливає на кальцієвий обмін	Активується механічними стимулами, частіше температурою	Висока провідність ~60 пСм при -60 мВ, ~90-100 пСм при +60 мВ

\*дані про пропускну здатність наведені приблизно, вони залежать від багатьох факторів, наприклад в деяких каналах вказані характеристики пСм, мМ та мВ

В ендотеліальних клітинах є наступні канали: ріанодинові рецептори, IP3R, PIEZO, TREK, сімейство каналів TRP. Завдяки своїй провідності вони дають основний внесок в постачання кальцію в клітину [13-15].

#### **1.4. Взаємодія та вплив кальцію на різні фізіологічні процеси ендотелію**

Окрім внутрішньоклітинного кальцію значну роль у регулюванні різних клітинних процесів та фізіологічних функцій в організмі виконує позаклітинний кальцій. Цей кальцій є важливою сигнальною молекулою, взаємодія з якою впливає на клітинні процеси в різних тканинах.

Витік позаклітинного кальцію в клітину може спричиняти активацію механочутливих іонних каналів, таких як P2X4, TRP чи Piezo1 [16]. P2X4 рецептори можуть відкриватися під дією механічних впливів, викликаючи витік кальцію з

резервуарів. Також, TRP канали реагують на механічний стрес, їхня активація може призводити до витоку кальцію та викликати внутрішньоклітинні сигнали.

Зміни в концентрації позаклітинного кальцію можуть впливати на сигнальні шляхи, метаболічні процеси, та роботу інших іонних каналів. Підвищення концентрації позаклітинного кальцію може активувати різні клітинні реакції, включаючи апоптоз, запалення, та зміни в клітинному циклі. Висока концентрація кальцію може впливати на метаболічні шляхи та регуляцію генів, викликаючи зміни в клітинних функціях, наприклад при ангіогенезі. Ці наслідки можуть відігравати важливу роль у патологічних станах, таких як нейродегенеративні захворювання та захворювання серця [17].

Кальцій відіграє важливу роль у процесах ангіогенезу та загоєння ендотелію, які визначають ефективність зцілення ран. Він є ключовою сигнальною молекулою для різноманітних шляхів, які регулюють ангіогенез. Мітогени, такі як фактори росту, активують вплив кальцію через відкриття кальцієвих каналів у плазматичній мембрані чи вивільнення з внутрішньоклітинних органел, таких як ендоплазматичний ретикулум [17].

Важливо відзначити, що кальцій впливає на кілька аспектів ангіогенезу, включаючи міграцію, адгезію, проліферацію та формування нових судин. Цей вплив виявляється як у клітинах, які культивуються штучно, так і у живому організмі, де кальцій сприяє розподілу ендотеліальних клітин та формуванню нових капілярів [17].

Кальцій також виявляє свій вплив на загоєння ран через модуляцію процесів, пов'язаних із заживленням шкіри. Він впливає на проліферацію та диференціацію кератиноцитів та фібробластів, а також на синтез колагену та загоєння рани [17].

Дослідження [17] показують обіцяні результати щодо використання кальцію в складі структурних матеріалів для підтримки процесів загоєння. Наприклад, використання кальцію для створення гідрогелевих структур, які можуть бути використані як біоматеріали, сприяє швидшому зціленню ран та покращує ангіогенез.

Вивільнення прозапальних медіаторів сприяє міграції лейкоцитів через ендотелій у вогнище запалення. Ці медіатори запалення призводять до

внутрішньоклітинного припливу кальцію. Приклади медіаторів запалення включають вазоактивні аміни, такі як гістамін і серотонін; пептиди, такі як брадикінін; протеаза тромбін; і ейкозаноїди, такі як тромбокساني, лейкотрієни та простагландини. Під час станів запалення ці медіатори зв'язують рецептори на ендотеліальних клітинах, які викликають відкриття каналів, що призводить до підвищення внутрішньоклітинної концентрації кальцію та активації кальційзалежних білків.

Канал TRPC6 в ендотеліальній клітині регулює проникність судин, індукованих медіаторами запалення. TRPC6 є неселективним катіонним каналом, який у п'ять разів більш проникний для  $Ca^{2+}$ , ніж  $Na^{+}$ . TRPC6 може бути активований безпосередньо механічним розтягуванням чи впливом активних форм кисню. TRPC6 також відіграє роль у тромбін-індукованій проникності, що додатково свідчить про те, що приплив кальцію в ендотеліальні клітини через TRPC6 є вирішальним під час запалення для підвищення проникності. Численні дослідження показали, що збільшення проникності відбувається за рахунок роз'єднання чи знищення адгезивних сполук та перегрупування елементів цитоскелета, що сприяє відокремленню ендотеліальних клітин [18].

Ендотеліальні клітини, учасники процесу ангіогенезу, можуть бути розділені на два основні фенотипи: клітини кінчика та стебла. Клітини кінчика, або активні клітини, ініціюють та визначають напрямок нової судини. Вони реагують на сигнали зовнішнього середовища, зокрема на VEGF (фактор росту ендотелію), що вивільняється з сусідніх тканин з дефіцитом кисню. Клітини стебла, тип клітини, який регулює процес, але не ініціює ріст, утримують нормальний процес ангіогенезу. Ці клітини мають різний фенотип, що визначається рівнем внутрішньоклітинного кальцію та взаємодією в межах VEGF-NOTCH-DLL4 шляху [19].

Рівень внутрішньоклітинного кальцію грає ключову роль у регулюванні фенотипу клітин під час ангіогенезу. Внутрішньоклітинний кальцій може бути відтворений за допомогою IP3R (рецептори інозитолтрифосфату), що визначають кількість кальцію в цитозолі. Зміни в рівнях внутрішньоклітинного кальцію можуть впливати на багато важливих клітинних процесів, таких як регулювання сигнальних шляхів та активація факторів транскрипції.

Рівень внутрішньоклітинного кальцію визначає активність клітини та її здатність реагувати на зовнішні сигнали. Зазвичай клітини кінчика, які ініціюють ріст нової судини, мають високий рівень внутрішньоклітинного кальцію. Це пов'язано з їхньою високою чутливістю до факторів росту, зокрема VEGF, адже його споживання клітинами, продиктоване концентрацією IP3, пов'язане з коливаннями кальцію та рівнем DLL4 (лігандів NOTCH). Висока активність клітин кінчика сприяє формуванню нових капілярів.

З іншого боку, клітини стебла, які регулюють ангіогенез, можуть мати менший рівень внутрішньоклітинного кальцію. Це може вказувати на їхню меншу чутливість до факторів росту, таким чином, вони можуть бути менш активними у формуванні нових судин, а замість того, регулювати диференціацію та розподіл клітин у судинах.

VEGF-NOTCH-DLL4 шлях грає важливу роль у взаємодії між клітинами кінчика та стебла. VEGF діє як фактор росту, активуючи клітини кінчика та сприяючи формуванню нових судин. NOTCH-DLL4 взаємодіє між сусідніми клітинами, регулюючи їхню активність та визначаючи, яка клітина буде кінчиком, а яка - стеблом. Високий рівень DLL4 на клітині кінчика активує NOTCH на клітині стебла, та навпаки. Це взаємодія визначає патерн ангіогенезу та рішення клітин щодо їхньої активності та ролі в новій судині.

Таким чином, фенотип ендотеліальних клітин у процесі ангіогенезу залежить від балансу між клітинами кінчика та стебла, рівнем внутрішньоклітинного кальцію, а також від роботи сигнальних маршрутів VEGF-NOTCH-DLL4. Ці аспекти взаємодії визначають швидкість та ефективність формування нових судин під час ангіогенезу. Детальніше дана тема буде описана в математичній моделі.

Як підсумок, можна створити спрощений та узагальнений послідовний ланцюг ангіогенезу: на визначення фенотипу клітини стебло чи кінчик впливає концентрація DLL4-VEGF-IP3, дані структури взаємозалежні; їхня концентрація залежна від коливання рівня внутрішньоклітинного кальцію, на який можливо впливати різними факторами. Наприклад, механочутливими каналами, магнітним полем чи магнітними наночастинками.

Існують дослідження [20,21], які демонструють залежність рівню VEGF в крові від розвитку серцево судинних захворювань, таких як артеріальна гіпертензія, гіпертонічна хвороба, гіпертрофія лівого шлуночка. Наприклад, нормальна робота ангіогенезу, а саме утворення колатеральних судин (додаткових судин для нормального транспортування кисню поза судинною мережею) забезпечує лікування організму від ішемічної хвороби. Тобто, серцево-судинні захворювання прямо залежні від ангіогенезу, як і ракові пухлини, адже надмірний рівень судиноутворення саме до них і приводить. Отже, контроль та маніпуляції з ангіогенезом можуть знаходити рішення в обох цих напрямках захворювань.

### **1.5. Механочутливі іонні канали та їх вплив на концентрацію кальцію**

Дослідження [22] показує, що ланцюги біомагнітних наночастинок (БМН) розташовані в ендотеліальних клітинах, які формують стінки капілярів. У цих клітинах виявлені механочутливі іонні канали родин KCNJ, TRP і PIEZO. У більших судинах (таких як артеріоли) шар гладком'язових клітин поруч із ендотеліальними клітинами може безпосередньо контактувати з нервовими закінченнями, що дозволяє нейроваскулярний контроль.

Управління іонними каналами можна здійснювати різними методами. Перш за все, вплив на іонні канали можливий через використання магнітних наночастинок. Магнітні наночастинок, такі як оксиди заліза, можуть бути направлені в ендотеліальні клітини та взаємодіяти з магнітним полем, викликаючи механічні зміни та відкривання механочутливих каналів, таких як TRP та PIEZO. Додатково, можливе використання зовнішнього магнітного поля для контрольованого впливу на іонні канали.

Другий метод управління іонними каналами полягає в застосуванні напруження зсуву. Механічні деформації мембрани клітини можуть викликати напруження зсуву, змінюючи конформацію іонних каналів. Це може призводити до їхнього відкриття

або закриття та регулювання внутрішньоклітинної концентрації іонів, зокрема кальцію.

Виділяють основні механочутливі іонні канали [22]: двоканальні калієві канали (K2P), PIEZO, TRP-канали (канали транз'єнтного потенціалу).

Двоканальні калієві канали TREK-1, TREK-2 і TRAAK є членами родини K2P і є механочутливими каналами. Їх можна активувати різними механічними стимулами, такими як розтягування, тиск, опуклість та хімічні речовини. Вони виявлені в сенсорних нейронах, де вони не генерують дії, але гіперполяризують клітини, зменшуючи вплив інших механочутливих каналів на процес перетворення механічного сигналу на електричний струм.

Сімейство PIEZO – це родина каналів, які виявляють механочутливість в широкому спектрі процесів, включаючи дотик, термочутливість, регуляцію об'єму червоних кров'яних клітин та інші. PIEZO пов'язані з рядом фізіологічних функцій, таких як болі, розвиток клапанів серця та лімфатичних судин, ангіогенез, імунні реакції і диференціацію стовбурових клітин.

TRP-канали грають роль у різноманітних сенсорних процесах, таких як хемосенсація, термосенсація, механосенсація. Наприклад, *Drosophila melanogaster* має білок NOMPC (no mechanoreceptor potential C - без механорецепторного потенціалу C), який грає роль у генерації електричного потенціалу відповіді на механічні стимули, що підтверджує, що TRP-канали можуть бути прямо активовані механічними впливами. Вони мають канонічну тетрамерну архітектуру і можуть бути активовані хімічними сполуками, ліпідами та фізичними подразниками [22].

## **1.6. Активація механочутливих каналів**

### **1.6.1. Активація механічним впливом**

Механочутливі іонні канали виконують важливу роль в різних клітинних реакціях на механічні сили, зокрема розтягування. Два основних типи механочутливих каналів, що активуються розтягуванням, це калієві канали, які активуються зсувом, і іонні канали, які активуються розтягуванням.

Активация цих каналів відбувається під впливом механічного розтягування, яке може бути викликане циклічним розтягуванням, позаклітинним матриксом або іншими біомеханічними подразниками. Розтягування мембрани, зокрема, може безпосередньо впливати на стан іонних каналів.

Механічно активовані калієві та кальцієві канали, такі як, транзйентний катйонний канал V4 (TRPV4) та Piezo1 (Fam38a), беруть участь у регуляції відповідей ендотеліальних клітин на кровотік. Їх активация може викликати збільшення внутрішньоклітинного кальцію (Ca<sup>2+</sup>), деполяризацию мембрани та інші клітинні відгуки. Також зазначається, що канали, які активуються розтягуванням, можуть бути пов'язані з інтегринами, активуючи сигнальні механізми, які впливають на цитоскелет та реорієнтацію клітин.

Ці іонні канали можуть бути включені в різні клітинні шляхи та сигнальні каскади, включаючи регулювання концентрації кальцію в клітині, активацию протеїнкіназ, а також вироблення оксиду азоту (NO). Активация механочутливих каналів може бути важливою для відповіді ендотелію на зміни механічного середовища та може впливати на фізіологічні та патологічні процеси в судинах.

Ці результати ілюструють дві основні парадигми механотрансдукції, які можуть застосовуватися в патологічних станах: 1) амплітудозалежні ефекти механічного стресу на васкулярні клітини і 2) різні відповіді здорових та хворих васкулярних клітин на ті самі рівні механічного стресу [23].

### **1.6.2. Активация магнітним полем та магнітними наночастинками**

Метод дипольних взаємодій (Dipolar Interactions) включає статичне постійне магнітне поле та базується на магнітному моменті частинок та відстані між ними. Якщо частинки знаходяться під дією постійного магнітного поля, їх магнітні моменти будуть спрямовуватися в напрямку цього поля. Якщо частинки знаходяться відносно близько одна до одної, вони можуть відчувати силу диполь-дипольної взаємодії, залежно від їх магнітних моментів, відстані між частинками, загальної температури та застосованого поля. Дипольні взаємодії дуже швидко зменшуються зі збільшенням

відстані між частинками ( $r$ ). Отже, для здійснення цього механізму частинки повинні бути дуже близькими одна до одної, в нанометровому діапазоні. У цьому випадку рух буде полягати в тому, що частинки наближаються одна до одної. Це може бути використано для активації контрольованої кластеризації мембранних рецепторів, де прикріплені магнітні частинки. Статичні постійні магнітні поля в основному генеруються за допомогою постійних магнітів, хоча в деяких випадках також використовувалися електромагніти.

В методі момент (Torque) в основі обертове постійне магнітне поле. Якщо частинка розташована в постійному постійному магнітному полі, але напрямком такого поля обертається з часом, частинка (або її магнітний момент) може обертатися для вирівнювання з напрямком поля. Цей рух обертання може генерувати момент, здатний активувати вибрані клітинні мішені. В такому підході, робота з одиночними частинками чи агрегатами, де частинки відображають випадкову орієнтацію осей, може різко змінити кінцевий ефект. Також важливу роль відіграє відношення між напрямком прикладеного поля та основною віссю магнітних частинок. Для створення поля, необхідного для моменту, рутинно використовується механічне обертання магнітів NdFeB.

Дослідження [24] підтверджують потенціал функціоналізованих магнітних наночастинок для активного націлювання іонних каналів кальцію та стимуляції внутрішньоклітинних сигнальних шляхів. Наприклад, експерименти з націлюванням TREK1 продемонстрували здатність активного націлювання до стимуляції внутрішньоклітинних рівнів кальцію порівняно з контрольними групами.

Наночастинки оксидів заліза використовують для стимуляції різних біологічних процесів в клітинах. Ця стимуляція може відбуватися двома різними механізмами: магнітно-механічним та механізмом кластеризації через дипольну взаємодію. Магнітні наночастинки оксидів заліза можуть впливати на механочутливий іонний канал Piezo1 у клітинах за допомогою магнітно-механічного механізму. Це означає, що при застосуванні магнітного поля частинки можуть генерувати механічний стимул, який активує цей канал.

Також можливе стимулювання рецептора епідермального фактору росту (EGFR) за допомогою механізму кластеризації через дипольну взаємодію. Це означає, що частинки можуть взаємодіяти між собою, утворюючи кластери, які в свою чергу впливають на активацію EGFR.

Деякі інші іонні канали, такі як TRPV1 та TRPV4, також можуть бути активовані за допомогою магнітно-механічної стимуляції. TRPV1 активується головним чином теплом, тоді як TRPV4 є неселективним катіонним каналом і може бути активований магнітно-механічно чи електромагнітно. У цих випадках використовуються МНЧ різних розмірів та покритих органічними сполуками, а також магнітні нанодиски для стимуляції.

Частинки Starch-coated (магнітні наночастинки оксидів заліза, покриті крохмалем) розміром приблизно 100 нм можуть грати важливу роль у стимуляції клітинних рецепторів і каналів. Відзначимо, що покриття частинок крохмалем може впливати на їхню стабільність і взаємодію з клітинами.

Ці Starch-coated МНЧ можуть бути використані для створення високих локальних градієнтів магнітного поля, що стимулює магнітно-механічну активацію механочутливих N-типових  $Ca^{2+}$  каналів у нейронах, вирощених на спеціальних субстратах. При впливі магнітного поля, частинки можуть генерувати механічний стимул, який впливає на ці канали та викликає внутрішньоклітинний кальцієвий потік.

Загалом, використання МНЧ та магнітних полів для стимуляції біологічних процесів в клітинах відкриває нові можливості для досліджень та застосувань у різних галузях науки та медицини [24].

## **1.7 Висновки до розділу 1**

Розділ 1 визначає ключові аспекти взаємодії кальцію з організмом людини, розглядаючи його внутрішньоклітинні взаємодії, роль кальцієвих іонних каналів, і вплив кальцію на різні фізіологічні процеси в ендотелію. Розглянуто також роль механочутливих іонних каналів та їх активацію.

Аналізуючи отримані дані, можна зробити висновок, що кальцій є ключовим регулятором багатьох фізіологічних процесів в організмі. Внутрішньоклітинні взаємодії кальцію визначаються не лише його концентрацією, але й дією іонних каналів, зокрема механочутливих, які відіграють важливу роль у реакції на зовнішні механічні впливи.

Кальцієві іонні канали виявляються ключовими посередниками у впливі кальцію на різні фізіологічні процеси в ендотелію, що підкреслює їхню значущість для підтримання нормального функціонування клітин та органів.

Механочутливі іонні канали, зокрема, представляють собою ключовий механізм реагування на фізичні впливи, і їхня активація може бути визначальним фактором у зміні концентрації кальцію та інших процесах в клітинах.

Отже, цей розділ глибоко розкриває важливі аспекти взаємодії кальцію з організмом, що надає основу для подальших досліджень в контексті впливу зовнішніх факторів, зокрема магнітних полів, на ці процеси.

## 2. МАТЕМАТИЧНА МОДЕЛЬ ДИНАМІКИ КЛІТИНИ

У моделі роботи [25], здійснено порівняння впливу різного рівня фактору росту ендотелію судин (VEGF) на динаміку ангиогенезу клітини. Для цього в роботі [25] обрано кожну змінну та початкові умови однаковими для обох клітин, за винятком рівнів VEGF. Оскільки концентрація інозитол-1,4,5-трифосфату (IP3) пов'язана з VEGF та PLC $\gamma$ , єдиною відмінністю між клітинами в роботі [25] є концентрація IP3. В даній роботі розглянуто ще два додаткових фактори впливу на клітини: наявність, або відсутність МНЧ на мембрані клітин та вплив зовнішнього магнітного поля. Модель роботи [25] динаміки внутрішньо-клітинної концентрації Ca $^{2+}$  включає взаємодію між IP3R і насосом Ca $^{2+}$ -АТФ-азою сарко/ендоплазматичного ретикулу (SERCA), а також між факторами, пов'язаними з ангиогенезом: DLL4, Notch, NICD і HE. Білки DLL4 і Notch є трансмембранними білками, які взаємодіють один з одним, щоб створити комплекс DLL-Notch, який також включено в модель в роботі [25]. Крім того, білки родини HE опосередковують зміну концентрації Ca $^{2+}$  за допомогою негативного зворотного зв'язку, а також секреція DLL4 пов'язана з концентрацією кальцію.

В статті Debir [25] представлено сім безрозмірних рівнянь. Перші три безрозмірних рівняння в роботі [25] сформульовані на основі статті Atri [27], де ці рівняння представлено в розмірному вигляді. Безрозмірні рівняння (4)-(7) у статті Debir [25] сформульовані на основі роботи Venkatraman [19], де ці рівняння представлено також в розмірному вигляді і в інших позначеннях. В статті Debir [25] не вказано, яким чином були обезрозмірені змінні та константи в рівняннях (1)-(7). Щоб отримати співвідношення між безрозмірними рівняннями (1)-(7) в статті Debir [25], було проведено співставлення перших трьох рівнянь з розмірними рівняннями (1)-(3) роботи Atri [27] та останніх чотирьох рівнянь з розмірними рівняннями з роботи Venkatraman [19] (Таблиця 2.2, Таблиця 2.3). В таблиці 2.2, 2.3 всі безрозмірні змінні та константи, які використовуються в роботі Debir [25],

представлено зі штрихом, без штриха – всі розмірні змінні та константи з робіт Atri [27] та Venkatraman [19].

Розмірні рівняння робіт Atri [27] і Venkatraman [19] (див. далі формули (1.1)-(7.2) задають 14 рівнянь для двох клітин. Для перших 7 рівнянь індекси  $i = 1, j = 2$ , для наступних 7 рівнянь індекси  $i = 2, j = 1$ , нумерують потоки (Таблиця 2.2) та динамічні змінні (Таблиця 2.3), які відносяться до першої ( $i = 1$ ) та другої ( $j = 2$ ) клітини, відповідно. Вирази для потоків надано в Таблиці 2.2, значення розмірних констант моделі надано в Таблиці 2.3).

Рівняння, що описують першу клітину з урахуванням її взаємодії з другою клітиною (1.1), (2.1), (3.1), (4.1), (5.1), (6.1), (7.1), відображають динаміку концентрації кальцію в цитозолі, частки рецепторів IP3, не інактивованих кальцієм, концентрації білків DLL4, Notch, комплексу DLL-Notch, білків NICD і HE відповідно:

$$\frac{dc_1}{dt} = J_{channel_1} - J_{pump_1} - v_{3_1} + J_{WSS_1} \quad (1.1)$$

Рівняння (1.1) після підстановки потоків (іншими словами швидкостей зміни концентрації  $Ca^{2+}$  в цитозолі) із Таблиці 2.2 записується у вигляді:

$$\frac{dc_1}{dt} = k_{flux}\mu([IP_3])n_1 \left( b + \frac{v_1 c_1}{k_1 + c_1} \right) - \frac{\gamma c_1}{k_\gamma + c_1} - \zeta z_1 c_1 + \frac{q_{max1}}{1 + \alpha \exp\left(-\frac{f_e W(\tau)}{k T_e N}\right)} \quad (1.2)$$

$$\tau_n \frac{dn_1}{dt} = n_\infty(C_1) - n_{c_1} - n_1 \quad (2.1)$$

де  $n_\infty(C_1) = 1 - \frac{c_1^2}{k_2^2 + c_1^2}$ ,  $C_1$  – концентрація кальцію в цитозолі в першій клітині (ліва клітина на рис. 2.1);  $n_1$  – частка рецепторів IP3, не інактивованих кальцієм в першій клітині.

Рівняння (2.1) після підстановки потоків (іншими словами швидкостей зміни частки рецепторів IP3, не інактивованих кальцієм) із Таблиці 2.2 записується у вигляді:

$$\tau_n \frac{dn_1}{dt} = 1 - \frac{c_1^2}{k_2^2 + c_1^2} - \frac{c_1^2}{1 + c_1^2} - n_1. \quad (2.2)$$

Тут ми дотримуємося логіки статті [25] і розглядаємо концентрацію DLL4 як єдину детермінанту експресії фенотипу клітини, тобто фенотип ендотеліальних клітин залежить тільки від концентрації DLL4.

$$\frac{dv_1}{dt} = \beta + v_{4_1} - v_{5_{12}} + v_{6_2} - \phi v_1 \quad (3.1)$$

Рівняння (3.1) після підстановки потоків (іншими словами швидкостей зміни концентрації DLL4) із Таблиці 2.2 записується у вигляді:

$$\frac{dv_1}{dt} = \beta + \theta \frac{c_1^2}{k_4^2 + c_1^2} - k_2 v_1 w_2 + k_{-2} x_2 - \phi v_1 . \quad (3.2)$$

Права частина рівняння (3.2) відображає швидкість зміни концентрації DLL4, а саме перший доданок – базальну експресію DLL4 ( $\beta$ ), другий – експресію гена DLL4, залежну від концентрації  $Ca^{2+}$ , третій – утворення комплексу білку DLL4 з білком Notch сусідньої клітини, четвертий – дисоціацію комплексу DLL4-Notch ( $v_{6_2}$ ) та п'ятий – деградацію DLL4 ( $\phi v_1$ ).

$$\frac{dw_1}{dt} = -v_{5_{21}} + k_{-2} x_2 - \phi w_1 . \quad (4.1)$$

Рівняння (4.1) після підстановки потоків (іншими словами швидкостей зміни концентрації Notch) із Таблиці 2.2 записується у вигляді:

$$\frac{dw_1}{dt} = -k_2 v_2 w_1 + k_{-2} x_2 - \phi w_1 . \quad (4.2)$$

Відповідні швидкості в правій частині рівнянні (4.2) мають наступний сенс: перший доданок – асоціація білка DLL4 сусідньої клітини з білком Notch першої клітини, другий – дисоціація комплексу DLL-Notch і третій – деградація білка Notch.

$$\frac{dx_1}{dt} = v_{5_{21}} - k_{-2} x_1 - \phi x_1 , \quad (5.1)$$

де  $v_1$ ,  $w_1$  і  $x_1$  описують концентрації DLL4, Notch і комплексу DLL-Notch, відповідно.

Рівняння (5.1) після підстановки потоків (іншими словами швидкостей зміни концентрації комплексу DLL-Notch) із Таблиці 2.2 записується у вигляді:

$$\frac{dx_1}{dt} = k_2 v_2 w_1 - k_{-2} x_1 - \phi x_1 . \quad (5.2)$$

Крім того, члени в правій частині рівняння (5.2) мають наступний сенс: перший доданок відповідає зв'язку білку DLL4 сусідньої клітини з білком Notch першої клітини, другий – дисоціації комплексу DLL-Notch та деградації комплексу DLL-Notch.

Після передачі сигналу між сусідніми клітинами через утворення комплексу DLL4-Notch, рівняння, що зображують секрецію білків сімейства HE в першій клітині, викликану білками NICD, надаються за формулами (6.1), (7.1)

$$\frac{dy_1}{dt} = v_{71} - \phi y_1. \quad (6.1)$$

Рівняння (6.1) після підстановки потоків (іншими словами швидкостей зміни концентрації NICD) із Таблиці 2.2 записується у вигляді:

$$\frac{dy_1}{dt} = k_4 x_1 - \phi y_1. \quad (6.2)$$

Члени в правій частині рівняння (6.2) мають наступний сенс: перший описує каталіз комплексу DLL-Notch, другий – деградацію NICD.

$$\frac{dz_1}{dt} = \beta + v_{81} - \phi z_1. \quad (7.1)$$

Рівняння (7.1) після підстановки потоків (іншими словами швидкостей зміни концентрації NICD) із Таблиці 2.2 записується у вигляді:

$$\frac{dz_1}{dt} = \beta + \frac{\theta y_1^2}{y_1^2 + 1} - \phi z_1. \quad (7.2)$$

Динамічні змінні  $y_1$  і  $z_1$  в рівняннях (6.1), (6.2), (6.3), (6.4) описують концентрації NICD і HE в першій клітині. Членами в правій частині рівняння (7.2) є перший – базальна секреція фактора HE, другий – експресія гена HE, залежна від концентрації NICD, та третій – деградація HE.

Рівняння, що описують другу клітину з урахуванням її взаємодії з першою клітиною (8.1), (9.1), (10.1), (11.1), (12.1), (13.1), (14.1), відображають динаміку концентрації кальцію в цитозолі, частки рецепторів IP3, не інактивованих кальцієм, концентрації білків DLL4, Notch, комплексу DLL-Notch, білків NICD і HE відповідно:

$$\frac{dC_2}{dt} = J_{channel_2} - J_{pump_2} - v_{32} + J_{WSS_2}. \quad (8.1)$$

Рівняння (8.1) після підстановки потоків (іншими словами швидкостей зміни концентрації  $Ca^{2+}$  в цитозолі) із Таблиці 2.2 записується у вигляді:

$$\frac{dC_2}{dt} = k_{flux} \mu([IP_3]) n_2 \left( b + \frac{v_1 C_2}{k_1 + C_2} \right) - \frac{\gamma C_2}{k_\gamma + C_2} - \zeta z_2 C_2 + \frac{q_{max2}}{1 + \alpha \exp\left(-\frac{f_e W(\tau)}{k T_e N}\right)}. \quad (8.2)$$

$$\tau_n \frac{dn_2}{dt} = n_\infty(C_2) - n_{C_2} - n_2, \quad (9.1)$$

де  $n_{\infty}(C_2) = 1 - \frac{C_2^2}{k_2^2 + C_2^2}$ ,  $C_2$  – концентрація кальцію в цитозолі в другій клітині (права клітина на рис. 2.1);  $n_2$  – частка рецепторів IP3, не інактивованих кальцієм в другій клітині.

Рівняння (9.1) після підстановки потоків (іншими словами швидкостей зміни частки рецепторів IP3, не інактивованих кальцієм) із Таблиці 2.2 записується у вигляді:

$$\tau_n \frac{dn_2}{dt} = 1 - \frac{C_2^2}{k_2^2 + C_2^2} - \frac{C_2^2}{1 + C_2^2} - n_2. \quad (9.2)$$

Тут ми також дотримуємося тієї ж логіки і розглядаємо концентрацію DLL4 як єдину детермінанту експресії фенотипу клітини.

$$\frac{dv_2}{dt} = \beta + v_{4_2} - v_{5_{21}} + v_{6_1} - \phi v_2. \quad (10.1)$$

Рівняння (10.1) після підстановки потоків (іншими словами швидкостей зміни концентрації DLL4) із Таблиці 2.2 записується у вигляді:

$$\frac{dv_2}{dt} = \beta + \theta \frac{C_2^2}{k_4^2 + C_2^2} - k_2 v_2 w_1 + k_{-2} x_1 - \phi v_2. \quad (10.2)$$

Права частина рівняння (10.2) відображає швидкість зміни концентрації DLL4, а саме перший доданок – базальну експресію DLL4, другий – експресію гена DLL4, залежну від концентрації Ca2+, третій – утворення комплексу білку DLL4 з білком Notch сусідньої клітини, четвертий – дисоціацію комплексу DLL4-Notch та п'ятий – деградацію DLL4.

$$\frac{dw_2}{dt} = -v_{5_{12}} + k_{-2} x_1 - \phi w_2. \quad (11.1)$$

Рівняння (10.1) після підстановки потоків (іншими словами швидкостей зміни концентрації Notch) із Таблиці 2.2 записується у вигляді:

$$\frac{dw_2}{dt} = -k_2 v_1 w_2 + k_{-2} x_1 - \phi w_2. \quad (11.2)$$

Відповідні швидкості в правій частині рівнянні (11.2) мають наступний сенс: перший доданок – асоціація білка DLL4 сусідньої клітини з білком Notch другої клітини, другий – дисоціація комплексу DLL-Notch і третій – деградація білка Notch.

$$\frac{dx_2}{dt} = v_{5_{12}} - k_{-2} x_2 - \phi x_2, \quad (12.1)$$

де  $v_2$ ,  $w_2$  і  $x_2$  описують концентрації комплексу DLL4, Notch і DLL-Notch, в другій клітині відповідно.

Рівняння (12.1) після підстановки потоків (іншими словами швидкостей зміни концентрації комплексу DLL-Notch) із Таблиці 2.2 записується у вигляді:

$$\frac{dx_2}{dt} = k_2 v_1 w_2 - k_{-2} x_2 - \phi x_2 . \quad (12.2)$$

Крім того, члени в правій частині рівняння (12.2) мають наступний сенс: перший доданок відповідає зв'язку білку DLL4 сусідньої клітини з білком Notch другої клітини, другий – дисоціації комплексу DLL-Notch та деградації комплексу DLL-Notch.

Після передачі сигналу між сусідніми клітинами через утворення комплексу DLL4-Notch, рівняння, що зображують секрецію білків сімейства HE в другій клітині, викликану білками NICD, надаються за формулами (13.1), (14.1).

$$\frac{dy_2}{dt} = v_{72} - \phi y_2 . \quad (13.1)$$

Рівняння (13.1) після підстановки потоків (іншими словами швидкостей зміни концентрації NICD) із Таблиці 2.2 записується у вигляді:

$$\frac{dy_2}{dt} = k_4 x_2 - \phi y_2 . \quad (13.2)$$

Члени в правій частині рівняння (13.2) мають наступний сенс: перший описує каталіз комплексу DLL-Notch, другий – деградацію NICD.

$$\frac{dz_2}{dt} = \beta + v_{82} - \phi z_2 . \quad (14.1)$$

Рівняння (14.1) після підстановки потоків (іншими словами швидкостей зміни концентрації NICD) із Таблиці 2.2 записується у вигляді:

$$\frac{dz_2}{dt} = \beta + \frac{\theta y_2^2}{y_2^2 + 1} - \phi z_2 , \quad (14.2)$$

де  $y_2$  і  $z_2$  описують концентрації NICD і HE в другій клітині. Членами в правій частині рівняння (14.2) є перший – базальна секреція фактора HE, другий – експресія гена HE, залежна від концентрації NICD, та третій – деградація HE.

Відповідні безрозмірні рівняння [27] [19] (тут і далі штрих позначає, що потік, або динамічна змінна є безрозмірною) задаються формулами (1.1a)-(1.14b), наведеними нижче:

$$\frac{dC'_1}{dt'} = q_{rel}'_1 - q_{out}'_1 - q_{HE}'_1 + J'_{WSS_1} \quad (1.1a)$$

$$\frac{dC'_1}{dt'} = k'_1 \mu' n'_1 \left( \frac{b'+C'_1}{1+C'_1} \right) - k'_2 \cdot \frac{C'_1}{k'_3+C'_1} - \zeta' z'_1 C'_1 + \frac{q'_{max1}}{1+\alpha \exp\left(-\frac{f_e W(\tau)}{kT_e N}\right)} \quad (1.1b)$$

$$\frac{dn'_1}{dt'} = 1 - n'_{C_1} - n'_1 \quad (1.2a)$$

$$\frac{dn'_1}{dt'} = 1 - \frac{C_1'^2}{1+C_1'^2} - n'_1 \quad (1.2b)$$

$$\frac{dv'_1}{dt'} = \beta' + v'_{4_1} - v'_{5_{12}} + v'_{6_2} - k'_7 v'_1 \quad (1.3a)$$

$$\frac{dv'_1}{dt'} = \beta' + \theta' \cdot \frac{C_1'^2}{k_4'^2 + C_1'^2} - k'_5 v'_1 w'_2 + k'_6 x'_1 - k'_7 v'_1 \quad (1.3b)$$

$$\frac{dw'_1}{dt'} = -v'_{5_{21}} + v'_{6_1} - k'_7 w'_1 \quad (1.4a)$$

$$\frac{dw'_1}{dt'} = -k'_5 v'_1 w'_2 + k'_6 x'_1 - k'_7 w'_1 \quad (1.4b)$$

$$\frac{dx'_1}{dt'} = v'_{5_{21}} - v'_{6_1} - k'_7 x'_1 \quad (1.5a)$$

$$\frac{dx'_1}{dt'} = k'_5 v'_2 w'_1 - k'_6 x'_1 - k'_7 x'_1 \quad (1.5b)$$

$$\frac{dy'_1}{dt'} = v'_{7_1} - k'_7 v'_1 \quad (1.6a)$$

$$\frac{dy'_1}{dt'} = k'_8 x'_1 - k'_7 y'_1 \quad (1.6b)$$

$$\frac{dz'_1}{dt'} = \beta' + v'_{8_1} - k'_7 z'_1 \quad (1.7a)$$

$$\frac{dz'_1}{dt'} = \beta' + \theta' \frac{y_1'^2}{y_1'^2 + k_9'^2} - k'_7 z'_1 \quad (1.7b)$$

$$\frac{dC'_2}{dt'} = q_{rel}'_2 - q_{out}'_2 - q_{HE}'_2 + J'_{WSS_2} \quad (1.8a)$$

$$\frac{dC'_2}{dt'} = k'_1 \mu' n'_2 \left( \frac{b'+C'_2}{1+C'_2} \right) - k'_2 \cdot \frac{C'_2}{k'_3+C'_2} - \zeta' z'_2 C'_2 + \frac{q'_{max2}}{1+\alpha \exp\left(-\frac{f_e W(\tau)}{kT_e N}\right)} \quad (1.8b)$$

$$\frac{dn'_2}{dt'} = 1 - n'_{C_2} - n'_2 \quad (1.9a)$$

$$\frac{dn'_2}{dt'} = 1 - \frac{C_2'^2}{1+C_2'^2} - n'_2 \quad (1.9b)$$

$$\frac{dv'_2}{dt'} = \beta' + v'_{4_2} - v'_{5_{21}} + v'_{6_1} - k'_7 v'_2 \quad (1.10a)$$

$$\frac{dv'_2}{dt'} = \beta' + \theta' \cdot \frac{c_2'^2}{k_4'^2 + c_2'^2} - k_5'v'_2w'_1 + k_6'x'_2 - k_7'v'_2 \quad (1.10b)$$

$$\frac{dw'_2}{dt'} = -v'_{512} + v'_{62} - k_7'w'_2 \quad (1.11a)$$

$$\frac{dw'_2}{dt'} = -k_5'v'_2w'_1 + k_6'x'_2 - k_7'w'_2 \quad (1.11b)$$

$$\frac{dx'_2}{dt'} = v'_{512} - v'_{62} - k_7'x'_2 \quad (1.12a)$$

$$\frac{dx'_2}{dt'} = k_5'v'_1w'_2 - k_6'x'_2 - k_7'x'_2 \quad (1.12b)$$

$$\frac{dy'_2}{dt'} = v'_{72} - k_7'y'_2 \quad (1.13a)$$

$$\frac{dy'_2}{dt'} = k_8'x'_2 - k_7'y'_2 \quad (1.13b)$$

$$\frac{dz'_2}{dt'} = \beta' + v'_{82} - k_7'z'_2 \quad (1.14a)$$

$$\frac{dz'_2}{dt'} = \beta' + \theta' \frac{y_2'^2}{y_2'^2 + k_9'^2} - k_7'z'_2 \quad (1.14b)$$

Формули (1.1a)-(1.14b) задають 14 рівнянь для двох клітин. Для перших 7 рівнянь індекси  $i = 1, j = 2$ , для наступних 7 рівнянь індекси  $i = 2, j = 1$ , нумерують потоки (Таблиця 2.2) та динамічні змінні (Таблиця 2.1), які відносяться до першої та другої клітини відповідно (див. ліву та праву клітини на Рис. 2.1). Вирази для потоків надано в Таблиці 2.2, значення безрозмірних констант моделі надано в Таблиці 2.3).

Наступні початкові умови використані в моделі [25] (індекс  $i=1,2$  – це номер клітини):

$$C'(0)_i = 0.200165$$

$$n'(0)_i = 0.961477$$

$$v'(0)_i = 0.1$$

$$w'(0)_i = 0$$

$$x'(0)_i = 0$$

$$y'(0)_i = 0$$

$$z'(0)_i = 0$$

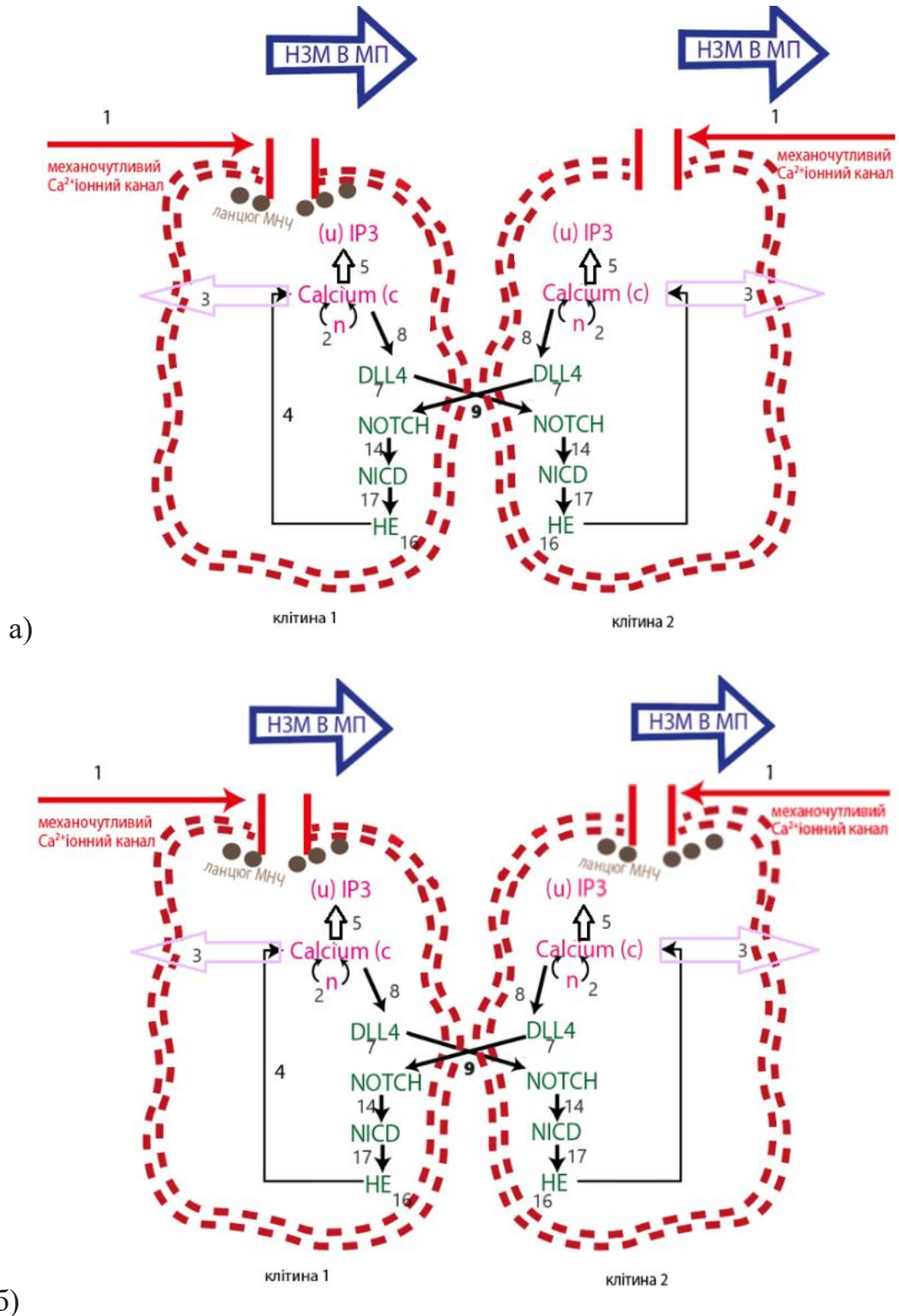


Рисунок 2.1. Схематичне зображення двоклітинної моделі з поясненням відповідних факторів і взаємодій між ними: а) ланцюжок МНЧ на мембрані однієї з двох клітин; б) ланцюжок МНЧ на мембрані обох клітин. Динамічні змінні моделі – концентрації  $\text{Ca}^{2+}$ , IP3, DLL4, NOTCH, комплексу DLL4-NOTCH, NICD, He (Таблиця 2.3).

Таблиця 2.1 - Динамічні змінні у другій моделі динаміки кальцію. Позначення «*conc*» означає одиниці концентрації [27]. Враховуючи відсутність експериментальних вимірювань концентрацій білків, ми використовуємо одиниці концентрації (*conc*=с.и.) як одиницю для представлення відносних концентрацій білків у моделі, як це було запропоновано в [27]. Індекс номеру клітини для кожної динамічної змінної та кожної константи в таблицях опущено, щоб зробити позначення менш громіздкими.

Динамічна змінна	Розмірне позначення	Зв'язок між розмірною та безрозмірною змінною	Безрозмірне позначення
1	2	3	4
Час	$t, s$	$t = \tau_n t'$	$t'$
Частка рецепторів IP3, не інактивованих кальцієм	$n$	$n = n'$	$n'$
Ca <sup>2+</sup> в цитозолі (концентрація кальцію в цитозолі)	$C, \mu M$	$C = k_1 C'$	$C'$
концентрація DLL4	$v, conc$	$v' = v$	$v'$
концентрація Notch	$w, conc$	$w' = w$	$w'$
концентрація комплексу DLL-Notch	$x, conc$	$x' = k'_9 x$	$x'$
Концентрація NICD у клітині	$y, conc$	$y' = k'_9 y$	$y'$
Концентрація білків родини Hairy and Enhancer-of-split (HE) в клітині.	$z, conc$	$z' = k'_9 z$	$z'$

Таблиця 2.2 – Потоки в моделі динаміки кальцію. Індекс номеру клітини для кожного потоку, кожної динамічної змінної та кожної константи (окрім тих, що входять у вирази  $v_{5ij}$  та  $v'_{5ij}$ ) в таблицях опущено, щоб зробити позначення менш громіздкими.

№	Фізична величина	Формула / опис	
1	2	3	4
1	швидкість потоку Ca <sup>2+</sup> всередину клітини через механочутливий іонний канал, залежна від напруження зсуву $\tau$ на мембрані клітини [19]	$J_{WSSi} = \frac{q_{max}}{1 + \alpha \exp\left(-\frac{f_e W(\tau)}{kT_e N}\right)}$	$J'_{WSSi} = \frac{q'_{max}}{1 + \alpha \exp\left(-\frac{f_e W(\tau)}{kT_e N}\right)}$
		<p>де <math>\tau</math> - прикладене напруження зсуву на мембрані клітини, <math>N</math> - щільність каналів на одиницю площі мембрани клітини, <math>k</math> - константа Больцмана, <math>T_e</math> - абсолютна температура, <math>\alpha</math> (<math>\alpha \geq 0</math>) є мірою ймовірності того, що канал перебуває у відкритому стані у випадку без прикладеного напруження зсуву, а саме <math>(1+\alpha)^{-1}</math> є ймовірністю того, що канал перебуває у відкритому стані у випадку без навантаження, тобто при <math>W=0</math>, <math>f_e</math> (<math>0 \leq f_e \leq 1</math>) - частка енергії мембрани, яка впливає на канали Ca<sup>2+</sup>, чутливі до напруження зсуву на мембрані.</p> <p>Функція густини енергії пружної деформації для двовимірної мембрани має наступний вигляд [29,30]:</p> $W(\tau) = \frac{[\varepsilon' \tau l + \sqrt{16\delta^2 + \varepsilon'^2 \tau^2 l^2} - 4\delta]^2}{8[\varepsilon' \tau l + \sqrt{16\delta^2 + \varepsilon'^2 \tau^2 l^2}]}$ <p>де <math>\varepsilon'</math> - частка навантаження, що впливає на підмембранні структури, <math>\delta</math> - модуль зсуву мембрани, <math>l</math> - довжина клітини в напрямку сили, яка створює напруження зсуву.</p> <p>Для врахування ефектів магнітного поля представимо напруження зсуву, спричинене магнітним полем, як доданок до того напруження зсуву, що спричинене</p>	

кровотоком:  $\tau = \tau_h + \tau_{magn}$ , де  $\tau_h$  - напруження зсуву на мембрані ендотеліальної клітини, спричинене гідродинамічним кровотоком (типові значення:  $\tau_h = 1$  Па для артерії та  $\tau_h = 0.1$  Па [31] для капіляра),  $\tau_{magn}$  - напруження зсуву, спричинене магнітними силами, що діють на ланцюжок магнітних наночастинок, вбудованих у клітинну мембрану. Крім того, розглянемо напруження зсуву, спричинені градієнтними та однорідними МП.

Напруження зсуву обчислюється за формулою

$$\tau_{magn} = \frac{F_\tau}{N\pi r^2}, \text{ де } F_\tau - \text{компонента градієнтної}$$

магнітної сили в площині мембрани,  $r$  - радіус магнітної наночастинок. У градієнтному МП напруження зсуву має вигляд

$$\tau_{magn} = \frac{4rMG \sin \theta_0}{3} \cdot \cos(\omega t), \text{ де } M - \text{намагніченість}$$

магнітної наночастинок (яка є функцією

прикладеного магнітного поля),  $G = \left| \frac{\partial \vec{B}}{\partial z} \right|$ ,  $\theta_0$  - 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 а). 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  $\tau_{magn} =$

$$\frac{\pi}{6N} MB \sin \theta \sin \gamma \cdot \cos(\omega t), \text{ де } \theta - \text{кут між нормаллю до}$$

клітинної мембрани та напрямком МП,  $\gamma$  - кут між

компонентою МП у площині та намагніченістю

ланцюга магнітних наночастинок (Рис. 2 б). В

		загальному випадку індукція однорідного магнітного поля $B$ в попередній формулі розглядається як осцилююча гармонійна функція, тоді як для статичного магнітного поля $\omega=0$ .	
1	2	3	4
2	Потік $Ca^{2+}$ з ендоплазматичного ретикулуму, опосередкований рецептором $IP_3$ (швидкість вивільнення $Ca^{2+}$ з ендоплазматичного ретикулуму)	$J_{channel} = k_{flux} \mu([IP_3]) n \left( b + \frac{v_1 C}{k_1 + C} \right)$ $\mu([IP_3]) = \mu_0 + \frac{\mu_1 [IP_3]}{k_\mu + [IP_3]}$ $\mu$ – концентрація( $[IP_3]$ ) $v$ – концентрація $DLL4$	$q_{rel} = k'_1 \mu' n' \left( \frac{b' + C'}{1 + C'} \right)$
3	Відтік кальцію з цитоплазми назовні клітини (швидкість відтоку кальцію)	$J_{pump} = \frac{\gamma C}{k_\gamma + C}$	$q_{out} = k'_2 \cdot \frac{C'}{k'_3 + C'}$
4	Негативний зворотний зв'язок між концентрацією білків родини HE та концентрацією кальцію	$v_3 = \zeta z C$	$q_{HE} = \zeta' z' C'$
5	Інактивація рецептора $IP_3$ , опосередкована кальцієм	$\frac{C^2}{K_2^2 + C^2}$	$n_c = \frac{C'^2}{1 + C'^2}$
6	Частка рецепторів $IP_3$ , не інактивованих кальцієм	$n$	$n'$

1	2	3	4
7	Базальна експресія білку DLL4 <sup>1</sup>	$\beta$	$\beta'$
8	Експресія гена DLL4, опосередкована кальцієм	$\theta \frac{C^2}{k_4^2 + C^2}$ $v_{4i} = \frac{\theta * V.R2^n}{(1+V.R2^n)} [27]$	$v'_4 = \theta' \cdot \frac{C'^2}{k_4'^2 + C'^2}$
9	Асоціація <sup>2</sup> білку DLL4 із сусідньої клітини з Notch.	$v_{5ij} = k_2 v_i w_j$	$v'_{5ij} = k'_5 v'_i w'_j$
10	Дисоціація <sup>3</sup> комплексу DLL-Notch.	$v_6 = k_{-2} x$	$v'_6 = k'_6 x'$
11	Деградація DLL4	$\phi v$	$k'_7 v'$
12	Деградація Notch	$\phi w$	$k'_7 w'$
13	Деградація комплексу DLL-Notch	$\phi x$	$k'_7 x'$
14	Каталіз комплексу DLL-Notch	$v_7 = k_4 x$	$v'_7 = k'_8 x'$
15	Деградація NICD	$\phi y$	$k'_7 y'$
16	Базальна секреція фактора HE	$\beta$	$\beta'$
17	Експресія гена HE, опосередкована NICD	$v_8 = \frac{\theta y^2}{y^2 + 1}$	$v'_8 = \theta' \frac{y'^2}{y'^2 + k_9'^2}$
18	Деградація HE	$\phi z$	$k'_7 z'$

<sup>1</sup> Базальний рівень експресії – це рівень експресії мРНК або білка. По суті, це те, скільки клітина або тканина виробляє певну мРНК або білок за нормальних обставин. Це рівень, який можна порівняти між різними типами клітин або тканин, або можна порівняти базальний рівень експресії з рівнем експресії, викликаним деяким стимулом.

<sup>2</sup> Асоціація – це об'єднання молекул або іонів у групи під впливом сил міжмолекулярної взаємодії електричної природи

<sup>3</sup> Дисоціація – це хімічний процес розкладу молекул на простіші молекули, атоми, атомні групи або іони. Протилежний процес – асоціація.

Таблиця 2.3. Параметри моделі динаміки концентрації кальцію. Індекс номеру клітини для кожної динамічної змінної та кожної константи в таблицях опущено, щоб зробити позначення менш громіздкими.

Параметр, який використовується в моделі для динаміки концентрації кальцію	Значення розмірних параметрів	Зв'язок між розмірним і безрозмірним параметром	Безрозмірні значення параметрів
1	2	3	4

Максимальна швидкість припливу $\text{Ca}^{2+}$ , викликаного НЗМ	$q_{\max} = 17.6 \mu\text{M}\cdot\text{s}^{-1}$ *	$q'_{\max} =$	$q'_{\max} = 27500$ *
Частка навантаження (тобто напруження зсуву), що впливає на підмембранні структури	-	-	$\varepsilon' = 0.1$ *
Частка енергії деформації мембрани, яка керує іонним каналом кальцію	-	-	$f'_e = 0.0134$ *
Поверхнева щільність каналів $\text{Ca}^{2+}$	$N = 10^{12} \text{m}^{-2}$ *	-	-
Стала Больцмана	$k = 1.3807 \cdot 10^{-23} \text{kg} \cdot \text{m}^2 \cdot \text{s}^{-2} \cdot \text{K}^{-1}$	-	-
Температура	$T_e = 310 \text{K}$	-	-
Модуль зсуву мембрани	$\delta = 10^{-5} \text{kg} \cdot \text{s}^{-2}$ *	-	-

1	2	3	4
Довжина клітини в напрямку сили, яка створює напруження зсуву мембрани	$l = 3.5 \cdot 10^{-5} m *$	-	-
Концентрація IP3 (частка IP3R, у яких активовано домен зв'язування IP3)	$\mu([IP_3])$ $0 \leq \mu([IP_3]) \leq 1$	$\mu([IP_3]) = \mu'$	$0 \leq \mu' \leq 1$
Базальна експресія генів білків	$\beta = 0.001 s^{-1}$	$\beta' = \tau_n k'_9 \beta$	$\beta' = 0.001$
Швидкість виробництва NICD	$\theta = 0.1 conc. s^{-1}$	$\theta' = \tau_n k'_9 \theta / conc$	$\theta' = 0.1$
Швидкість виробництва DLL4	$\theta = \theta$	$\theta' = \tau_n \theta / conc$	$\theta' = 1.5$ $\theta' = 0.2$
Параметр у виразі для інактивації рецептора IP3 за допомогою Ca	$K_2 = 0.7 \mu M$	-	-
Показник негативного зворотного зв'язку HE з кальцієм	-	-	$\zeta' = 0.6$
Базальний струм через IP3R	$b = 0.111$ $v_1 = 0.889$	$b' = \frac{b}{b + v_1}$ $b + v_1 = 1$	$b' = 0.111$
Максимальний загальний потік Ca <sup>2+</sup> через IP3R	$k_{flux} = 8.1 \mu M s^{-1}$ $k_1 = 0.7 \mu M$ $b = 0.111$ $v_1 = 0.889$	$k'_1 = \frac{\tau_n k_{flux}}{k_1 (b + v_1)}$	$k'_1 = 23.$

\* Значення взяті з [28]

1	2	3	4
Максимальна швидкість викачування Ca <sup>2+</sup> з цитозоллю	$\gamma = 2.0\mu Ms^{-1}$ $k_1 = 0.7\mu M$	$k'_2 = \frac{\gamma\tau_n}{k_1}$	$k'_2 = 5.7$
Половина максимальної швидкості викачування Ca <sup>2+</sup> з цитозоллю	$k_\gamma = 0.1\mu M$ $k_1 = 0.7\mu M$	$k'_3 = \frac{k_\gamma}{k_1}$	$k'_3 = 0.14$
Половина максимальної швидкості виробництва DLL4	-	$k'_4 = \frac{1\mu M}{k_1}$	$k'_4 = 1.4$
Швидкість асоціації для комплексу dn	$k_2 = 0.001conc \cdot s^{-1}$	$k'_5$ $= \tau_n k_2 / k'_9 conc$	$k'_5 = 0.4$ $k'_5 = 0.004$
Швидкість дисоціації комплексу dn	$k_{-2} = 0.1conc \cdot s^{-1}$	$k'_6$ $= \tau_n k_{-2} / conc$	$k'_6 = 0.002$ $k'_6 = 0.2$
Швидкість деградації білків	$\phi = 0.001s^{-1}$	$k'_7 = \tau_n \phi$	$k'_7 = 0.01$ $k'_7 = 0.002$
Швидкість каталізу комплексу dn	$k_4 = 0.1s^{-1}$	$k'_8 = \tau_n k_4$	$k'_8 = 0.2$
Половина максимальної швидкості виробництва NICD	-	-	$k'_9 = 0.5$
Показник негативного зворотного зв'язку HE з кальцієм	$\zeta = 0.005 conc^{-1}$ $\cdot s^{-1}$	$\zeta'$ $= \frac{\tau_n \zeta}{k'_9} conc$	$\zeta' = 0.6$

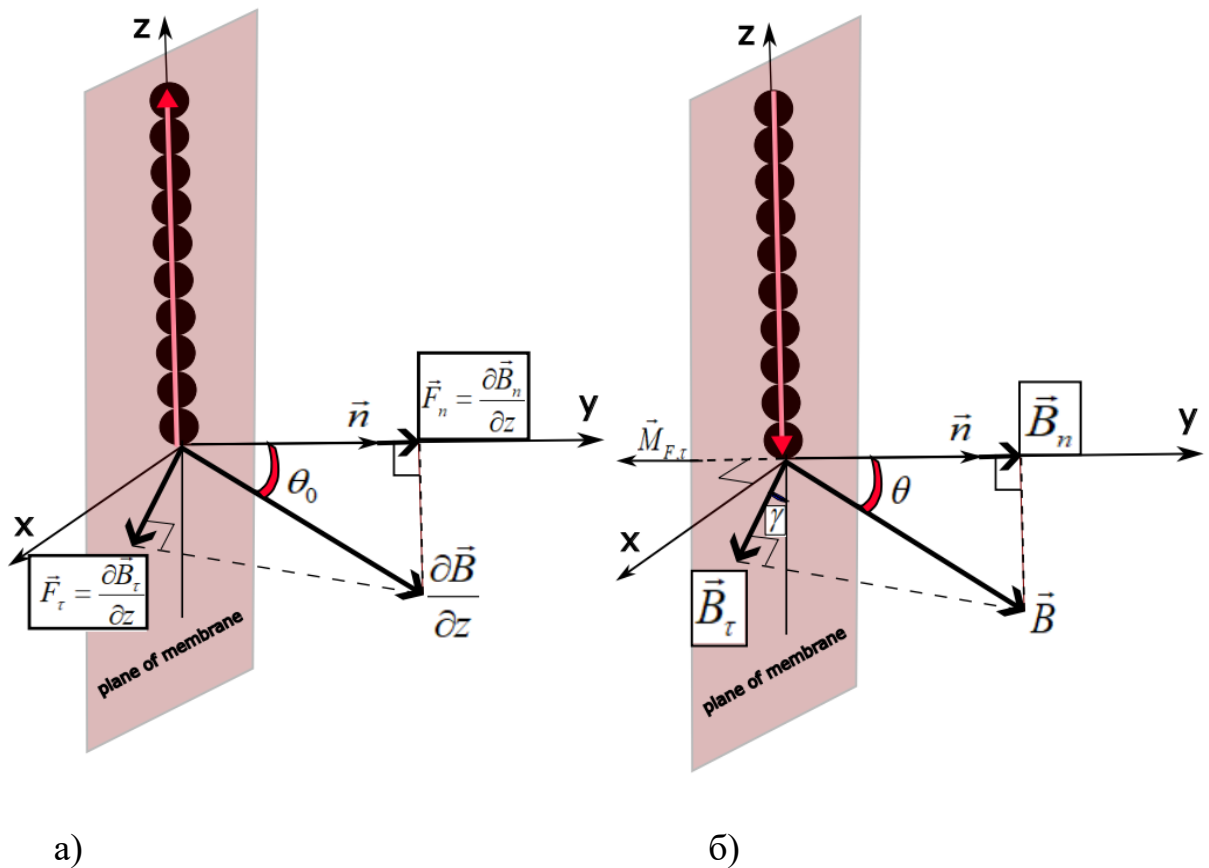


Рисунок 2.2 – Схема розрахунку напруження зсуву мембрани під впливом на ланцюжок МНЧ а) градієнтного магнітного поля [16] [32]; б) однорідного магнітного поля [16] [32]

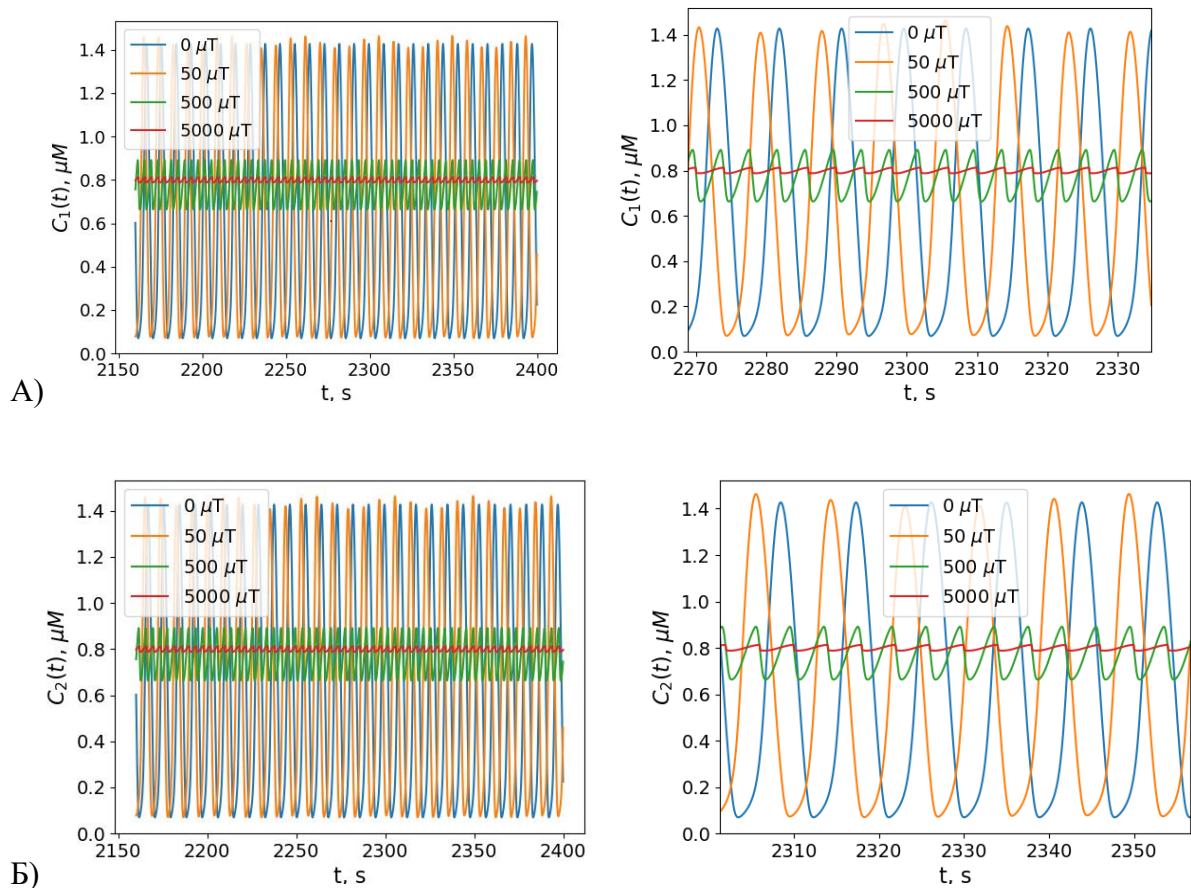
Розглядаючи безрозмірні рівняння, які визначають поведінку системи в магнітному полі [32], перший параметр  $m_1 = \frac{P_{magn}}{P_s}$ , де  $P_{mag}$  – це амплітуда НЗМ,  $P_s = 5$  – це НЗМ, що відповідає насиченню поточного механочутливого  $Ca^{2+}$  іонного каналу, визначаючи, що можливість відкриття каналу дорівнює  $f_0 = 0.9$  в моделі Планка. Параметр  $m_1$  використовується для НЗМ, яке може бути індуковане градієнтним чи однорідним магнітним полем.

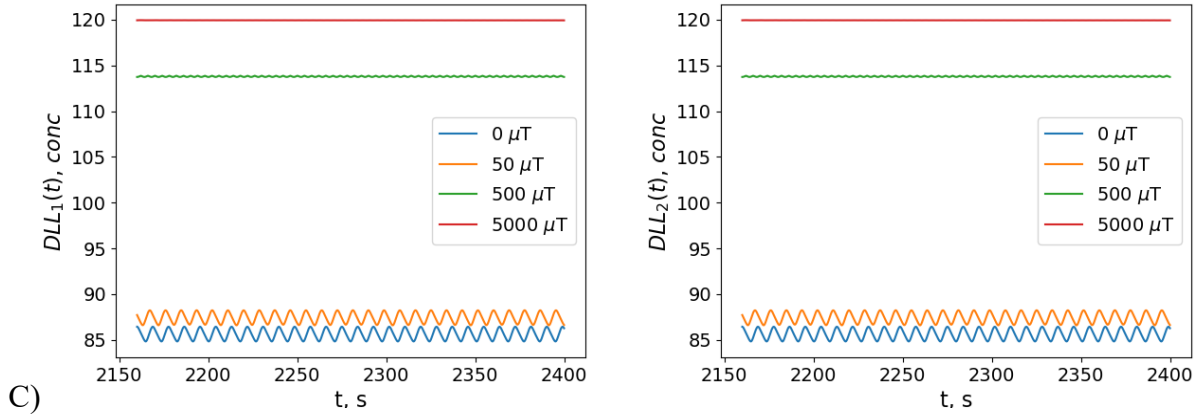
Іншим параметром є  $m_2 = \frac{P_s}{\tau_h}$  [32], де  $\tau_h$  характеризується як НЗМ до потоку крові в судині, наприклад,  $\tau_h = 1$  Па для артерії та  $\tau_h = 0,1$  Па для капіляра. На параметр  $m_2$  не впливає магнітне поле, але представляється як матеріальним параметром [32]. Ми оцінюємо це співвідношення як  $m_2 \approx 5$  для артерії та  $m_2 \approx 50$  для капіляра. Таким

чином, динаміка концентрації кальцію суттєво відрізняється для артерії та капіляра при коливальному та неколивальному режимі.

Наступним важливим параметром, який описує вплив МП на динаміку кальцію, є частота коливань магнітного поля  $\nu$ . Таким чином, подальші результати щодо динаміки  $\text{Ca}^{2+}$  відображено в координатах  $(m_1, \nu)$  для різних значень  $m_2$ - параметра, пов'язаних з різними ендотеліальними клітинами.

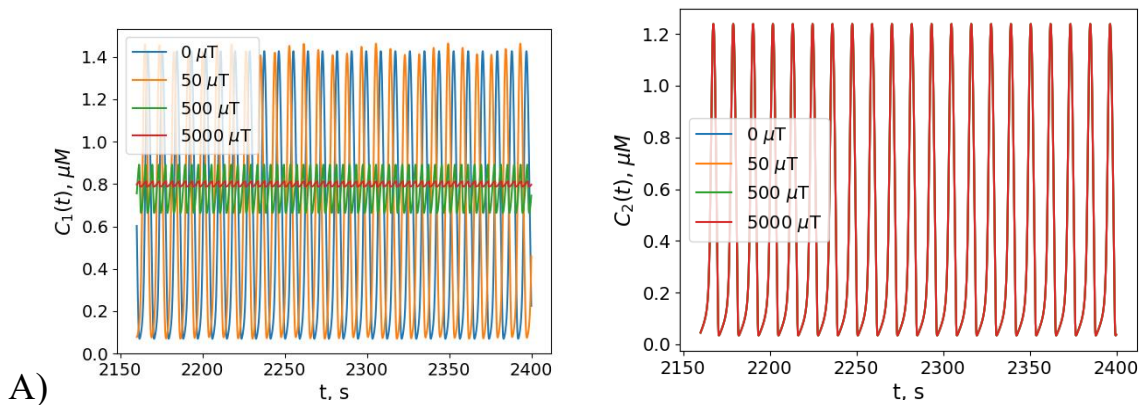
Однорідне обертове магнітне поле з індукцією, та з частотами в діапазоні 0.01 Гц – 1 Гц є ефективним для управління амплітудою та частотою коливань внутрішньоклітинної концентрації кальцію в ендотеліальних клітинах, а також вибором їх фенотипу. З цією ж метою може бути застосовано неоднорідне осцилююче магнітне поле в такому ж самому діапазоні частот (Рисунок 2.3 – Рисунок 2.8).



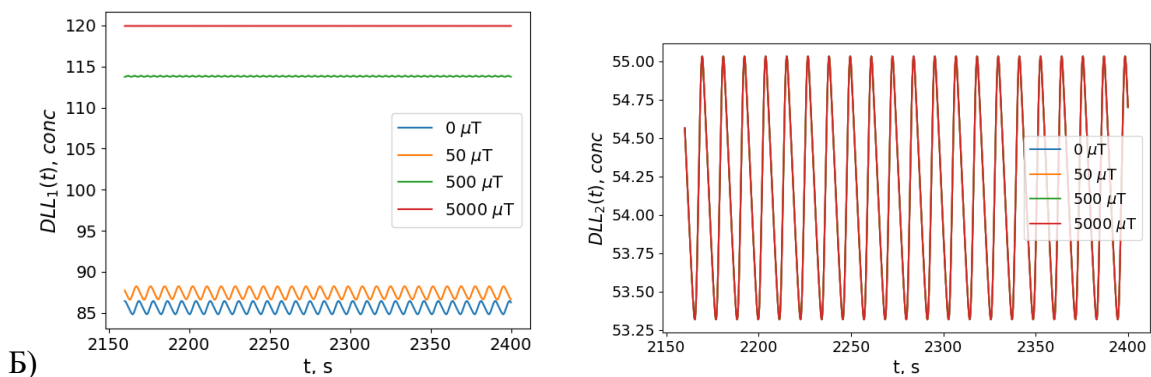


С)

Рисунок 2.3 – А, Б - Динаміка концентрації внутрішньоклітинного кальцію в першій та другій клітинах; С - динаміка концентрації DLL в першій та другій клітинах для випадку ланцюжків МНЧ, вбудованих в мембрани обох клітин в обертовому магнітному полі (від 0 до 5000  $\mu\text{T}$ ) з частотою, близькою до власної частоти, тобто коливань концентрації внутрішньоклітинного кальцію (1/8 Гц) без впливу магнітного поля.



А)



Б)

Рисунок 2.4 – А - Динаміка концентрації внутрішньоклітинного кальцію в першій та другій клітинах; Б - динаміка концентрації DLL в першій та другій клітинах для випадку ланцюжків МНЧ, вбудованих в мембрану тільки першої клітини в обертовому магнітному полі (від 0 до 5000  $\mu\text{T}$ ) з частотою, близькою до власної частоти, тобто коливань концентрації внутрішньоклітинного кальцію (1/8 Гц) без впливу магнітного поля.

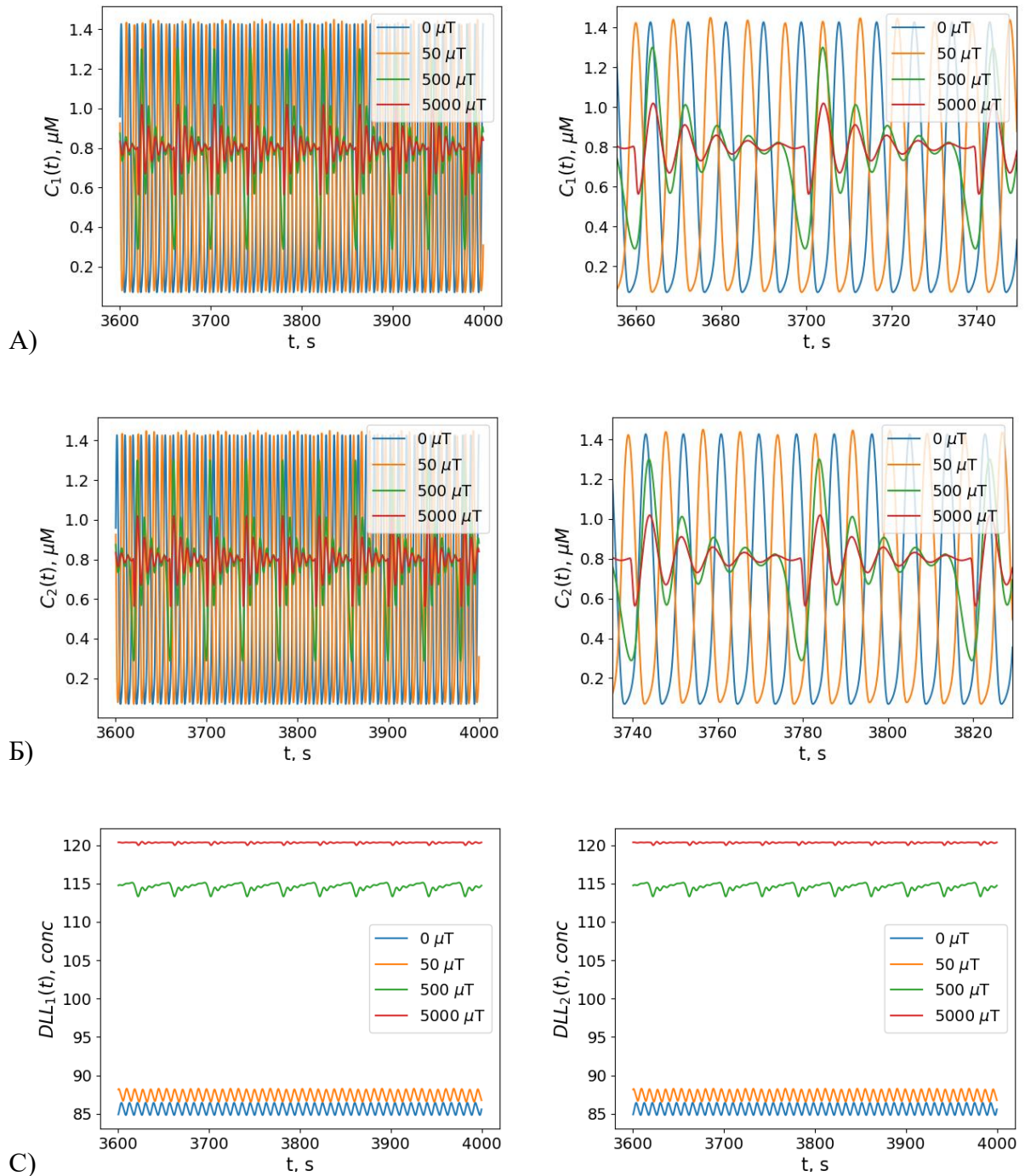


Рисунок 2.5 – А, Б - Динаміка концентрації внутрішньоклітинного кальцію в першій та другій клітинах; С - динаміка концентрації DLL в першій та другій клітинах для випадку ланцюжків МНЧ, вбудованих в мембрани обох клітин в обертовому магнітному полі (від 0 до 5000  $\mu\text{T}$ ) зі значно меншою частотою, ніж власна частота коливань, тобто коливань концентрації внутрішньоклітинного кальцію (1/80 Гц) без впливу магнітного поля.

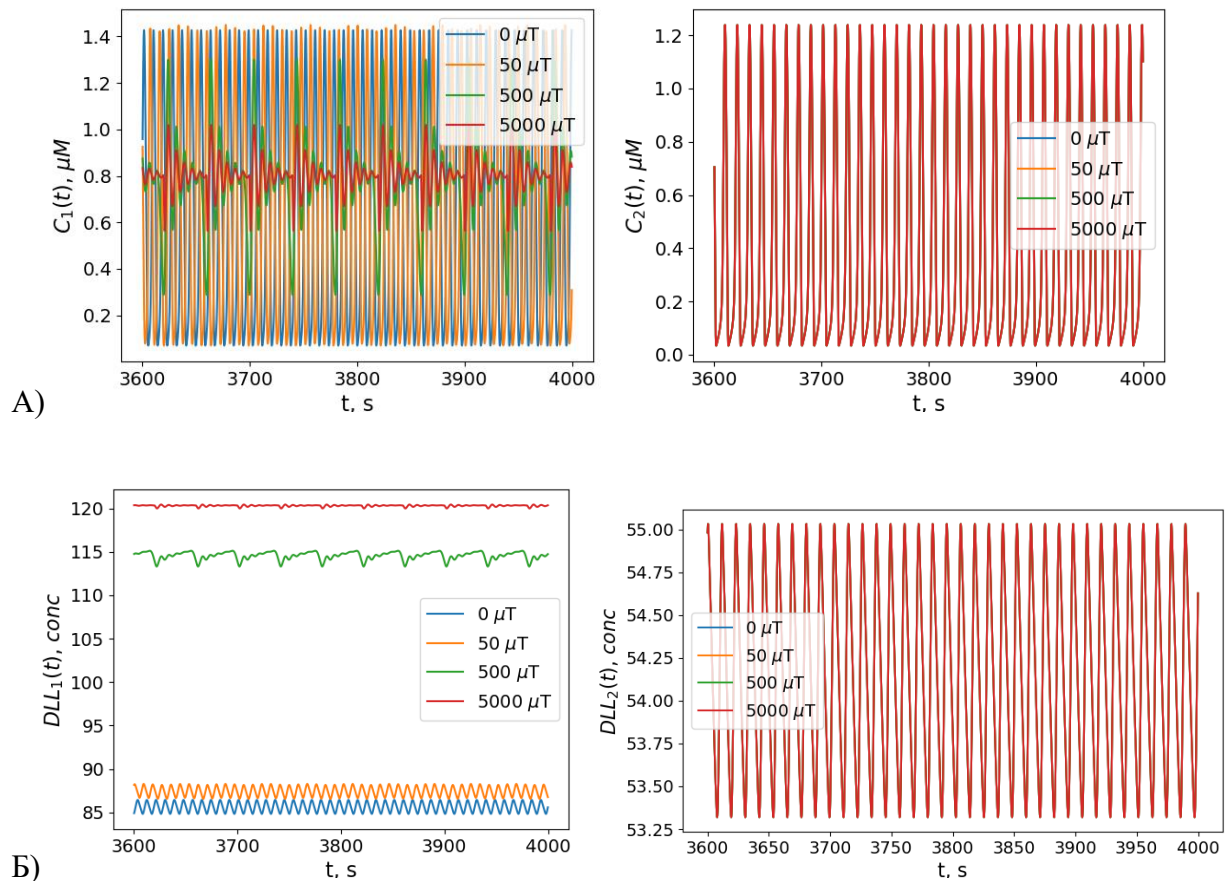


Рисунок 2.6 – А - Динаміка концентрації внутрішньоклітинного кальцію в першій та другій клітинах; Б - динаміка концентрації DLL в першій та другій клітинах для випадку ланцюжків МНЧ, вбудованих в мембрану тільки першої клітини в обертовому магнітному полі (від 0 до 5000  $\mu\text{T}$ ) зі значно меншою частотою, ніж власна частота коливань, тобто коливань концентрації внутрішньоклітинного кальцію (1/80 Гц) без впливу магнітного поля.

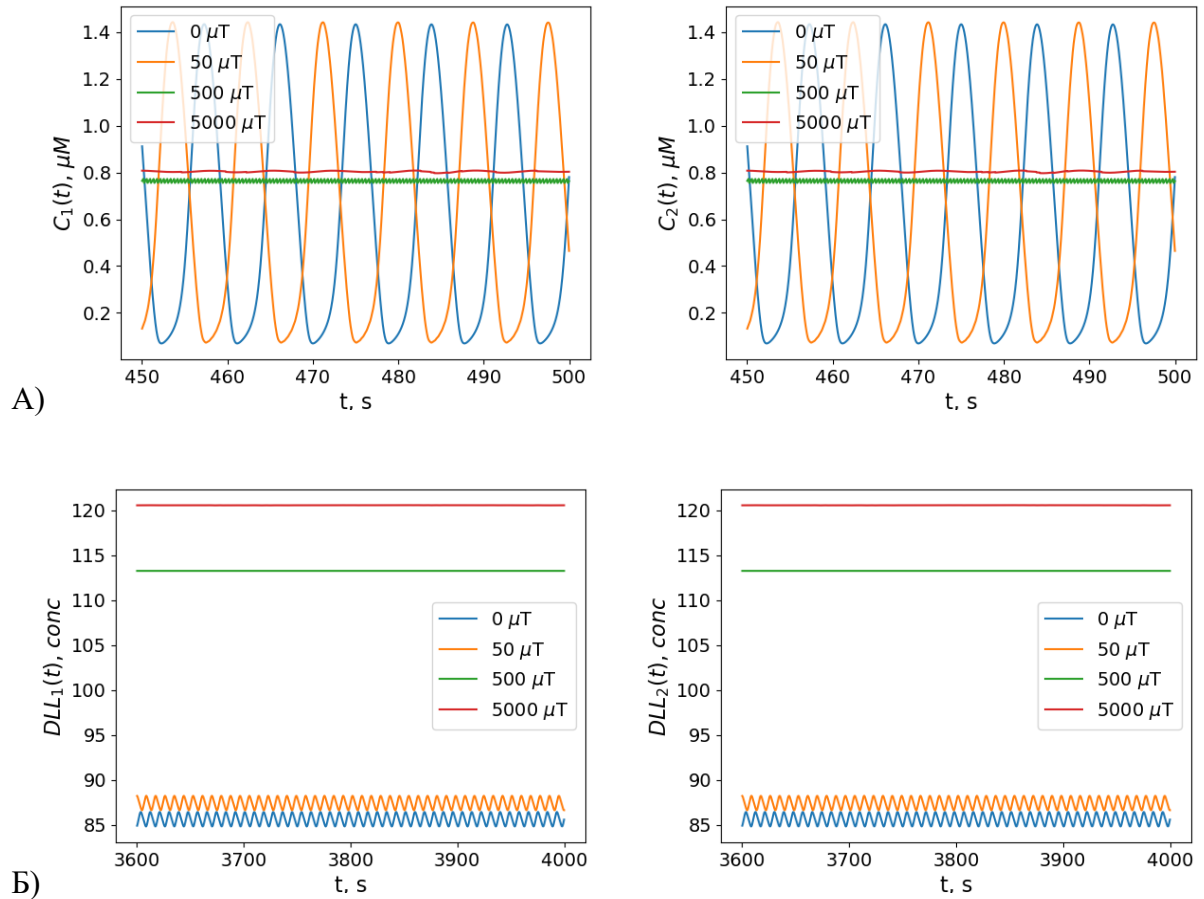


Рисунок 2.7 – А - Динаміка концентрації внутрішньоклітинного кальцію в першій та другій клітинах; Б - динаміка концентрації DLL в першій та другій клітинах для випадку ланцюжків МНЧ, вбудованих в мембрани обох клітин в обертовому магнітному полі (від 0 до 5000  $\mu T$ ) зі значно більшою частотою, ніж власна частота коливань, тобто коливань концентрації внутрішньоклітинного кальцію (10/8Гц) без впливу магнітного поля.

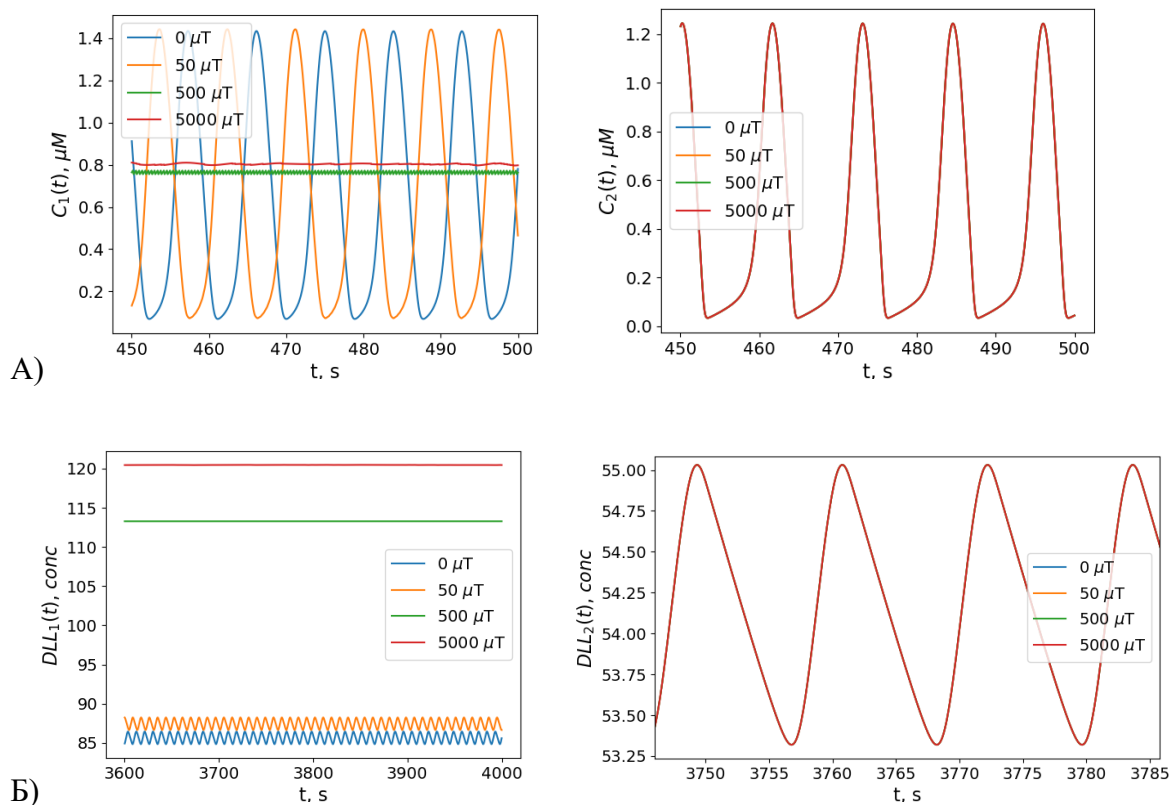


Рисунок 2.8: А - Динаміка концентрації внутрішньоклітинного кальцію в першій та другій клітинах; Б - динаміка концентрації DLL в першій та другій клітинах для випадку ланцюжків МНЧ, вбудованих в мембрану тільки першої клітини в обертовому магнітному полі (від 0 до 5000  $\mu\text{T}$ ) зі значно більшою частотою, ніж власна частота коливань, тобто коливань концентрації внутрішньоклітинного кальцію (10/8 Гц) без впливу магнітного поля.

В умовах однорідного обертового зовнішнього низькочастотного магнітного поля, що має значення з частотами в діапазоні 0.01 Гц – 1 Гц, спостерігається зміна концентрації DLL на рівні ендотеліальних клітин у 1,3-1,4 рази при наявності вбудованих у клітинну мембрану магнітних наночастинок. Це дозволяє контролювати фенотип ендотеліальних клітин.

Магнітне поле, як продемонстровано на рисунках 2.3-2.8, може пригнічувати коливання внутрішньоклітинної концентрації кальцію, що впливає на клітинний фенотип від клітин кінчика до клітин стебла. Ці зміни спостерігаються лише в тих клітинах, які зберігаються та приймають фенотип клітин кінчика, згідно з роботами

[33][25]. Додатково, магнітне поле (рисунок 2.3–2.8) може істотно підвищувати концентрацію DLL4, що має ключове значення для визначення фенотипу клітин кінчика. Клітини з вищим рівнем DLL4 визначаються як клітини кінчика згідно з експериментальними та теоретичними результатами [33] [25].

Важливо відзначити, що прикріплення МНЧ до мембрани лише однієї з двох сусідніх клітин дозволяє магнітному полю впливати точково тільки на її фенотип, не впливаючи на фенотип сусідньої клітини. Такий підхід до спрямованого контролю іонних каналів кальцію на конкретні клітини є перспективним, особливо порівняно з іншими цільовими терапіями, що спрямовані на іонні канали. Вони (наприклад, малі молекули) не завжди є селективними для конкретної терапевтичної області, не говорячи вже про селективність для конкретних клітин [33][25].

## 2.1 Висновки до розділу 2

В розділі 2 описано розрахунок та побудовано математичну модель ангиогенезу за участі двох клітин, яка включає в себе систему диференціальних рівнянь для опису динаміки різних факторів, таких як кальцій, інозитол-1,4,5-трифосфат, білки DLL4, Notch, NICD, і білки сімейства HE у двох клітинах. Також враховано та порівняно наявність магнітних наночастинок на мембрані клітини в одній клітині та вплив зовнішнього магнітного поля. Параметри включають константи, які визначають поведінку системи, такі як поверхнева щільність каналів  $Ca^{2+}$ , швидкість викачування, швидкість виробництва білків та інші. За допомогою даної математичної моделі проведено моделювання на мові python та побудовано графіки, які відображають безпосередній вплив магнітного поля на концентрацію кальцію та DLL4.

### 3. ОРГАНІЗАЦІЙНО-ЕКОНОМІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ПІДПРИЄМСТВА

ПрАТ "Оболонь" має наступні дочірні підприємства: ДП ПрАТ "Оболонь" "Красилівське", Хмельницька обл., м. Красилів, вул. Будівельна, 3, ТОВ "Пивоварня Зіберта", Київська обл., м. Фастів, вул. Пушкінська, 3.

Основними видами продукції підприємства є:

- пиво
- безалкогольні напої
- мінеральна і питна вода
- слабоалкогольні напої
- сидр
- солод
- промислові товари
- снеки.

Основні види сировини: ячмінь, цукор, хміль, рисова січка, кукурудзяна крупа, солод. Сировина придбається як у виробників на ринку України так і за кордоном.

Проблеми, які впливають на діяльність компанії:

- поглиблення економічної кризи, втрата контролю над частиною території на Сході та Півдні країни приносить значне скорочення, а під час військового стану і втрата традиційних ринків збуту продукції;
- проблема з транспортними шляхами та обмеженням в транспортних засобах;
- девальвація національної валюти, великі курсові різниці, зростання курсів іноземних валют (придбання обладнання, сировини, матеріалів за кордоном, розрахунки за кредитами);
- наявність нестабільної ситуації на ринку сировини; значне зростання вартості на основну сировину, допоміжні матеріали та енергоносії;
- суттєве зниження купівельної спроможності населення;
- відсутність льготного кредитування, ліквідація понад 70 банківських установ та велика кількість банків, що мають проблемний стан;
- нестабільність нормативно-правового поля;

- постійне посилення фіскального тиску, збільшення податкового навантаження, зростання адміністративного тиску, віднесення пива до алкогольних напоїв;

- значне збільшення ставок акцизного збору на пиво та слабоалкогольні напої, підвищення нормативів справляння плати за надра та використання підземних та поверхневих вод для підприємств, підвищення орендної плати за землю та земельного податку;

- висока конкуренція в галузі.

Дослідження основних результатів діяльності ПрАТ «Оболонь» [1] протягом 2020 – 2022 років дозволяє оцінити їх загалом позитивно (табл. 3.1)

Таблиця 3.1 Динаміка основних результатів діяльності ПрАТ «Оболонь»

Показники	Рік		
	2022	2021	2020
1	2	3	4
1. Чистий дохід (виручка) від реалізації товарів, грн	8 649 174	5 986 592	5 549 706
2. Собівартість реалізованих товарів, грн.	5 751 536	4 812 733	4 070 109
3. Валовий прибуток, грн.	2 897 638	1 173 859	1 479 597
4. Інші операційні доходи, грн.	19 467	63 500	72 812
5. Адміністративні витрати, грн.	470 629	423 695	361 160
6. Витрати на збут, грн.	684 010	790 218	728 729
7. Інші операційні витрати, грн.	53 606	18 439	5 311
8. Прибуток від операційної діяльності, грн.	1 708 860	5 007	457 219
9. Чистий прибуток, грн.	1 114 681		338 614
10. Чистий фінансовий збиток, грн.		130 821	
11. Рентабельність капіталу, %	55,02	-5,02	13,52
12. Рентабельність реалізованих товарів, %	33,53	19,60	26,64
13. Рентабельність активів, %	55,02	-5,02	18,26

ПрАТ "Оболонь" відзначається значним ростом чистого прибутку впродовж трьох років, що свідчить про позитивні тенденції у фінансовій продуктивності. Валовий прибуток також збільшився, що вказує на поліпшення виробничої та

реалізаційної ефективності. Рентабельність капіталу та активів показують позитивний тренд у 2022 році, що може свідчити про ефективне використання ресурсів компанії, незважаючи на військовий стан в країні. Інші операційні доходи також зросли, вказуючи на різноманітність джерел прибутку.

Чистий фінансовий збиток у 2021 році підкреслює можливі проблеми у фінансовій діяльності, які можуть вимагати уваги та оптимізації. Є імовірність, що пандемія могла вплинути на попит на товари та послуги компанії, що в свою чергу впливало на обсяг реалізації та виручку.

Отже, ПрАТ "Оболонь" протягом трьох років проявило позитивні динаміки у фінансовій діяльності, свідчачи про ефективне управління підприємством. Чистий дохід від реалізації товарів постійно зростає, з 5,549,706 грн у 2020 році до 8,649,174 грн у 2022 році. Це свідчить про успішну стратегію розвитку та збільшення обсягів продажів.

Співвідношення собівартості реалізованих товарів та валового прибутку також покращувалося, що свідчить про оптимізацію виробничих процесів та контроль над витратами. У 2022 році валовий прибуток досяг 2,897,638 грн, що значно перевищує попередні роки.

Згідно із зазначеними даними, чистий прибуток у 2022 році становить 1,114,681 грн, що свідчить про ефективність фінансового управління підприємством.

Ураховуючи ці фактори, можна зробити висновок, що ПрАТ "Оболонь" має позитивну тенденцію у фінансових показниках, що свідчить про його стабільність та успішне функціонування протягом розглянутого періоду.

## ВИСНОВКИ

Дана робота висвітлює важливий аспект у внутрішньоклітинній регуляції рівня кальцію та інших молекулах в ендотеліальних клітинах та його можливий вплив на розвиток серцево-судинних хвороб. Враховуючи різноманітність кальцієвих іонних каналів у цих клітинах та важливість їхнього функціонування, а також розглядаючи різні типи наночастинок та методи їх активації, дослідження надає цінний внесок у розуміння внутрішніх механізмів.

Здобуті дані свідчать про те, що низькочастотне обертове магнітне поле може визначати фенотип ендотеліальних клітин з ланцюжком магнітних наночастинок на мембрані, а саме визначати чи клітина буде типом кінчика та задавати напрямок росту нової судини чи це буде клітина стебла та контролювати ангиогенез. Це важливо у контексті розвитку серцево-судинних хвороб, оскільки ендотеліальні клітини грають ключову роль у регуляції кровотоку та утворенні нових судин. Контроль фенотипу може впливати на розвиток ішемічної хвороби серця, що залежить від утворення колатеральних судин для нормального транспортування кисню поза судинною мережею.

Результати цього дослідження відкривають можливості для практичного використання впливу магнітного поля в регулюванні фенотипу клітин з метою лікування або попередження серцево-судинних хвороб. Можливість впливу на клітинний рівень з використанням магнітних наночастинок може стати перспективним напрямком у сучасній медицині.

Необхідно визнати, що це дослідження має свої обмеження, і додаткові дослідження потрібні для глибшого розуміння впливу магнітного поля на клітинні процеси та його застосувань у клінічній практиці.

**ПЕРЕЛІК ПОСИЛАНЬ**

1. Офіційний сайт ПрАТ «Оболонь» [Електронний ресурс] – URL: <http://obolon.ua/ua>
2. Методичні вказівки до практичного заняття з теми «Водно-електролітний обмін» із дисципліни «Невідкладні стани» / укладач Я. В. Хижня. – Суми : Сумський державний університет, 2020. – 26 с.
3. Maier, J. D., & Levine, S. N. (2015). Hypercalcemia in the intensive care unit: a review of pathophysiology, diagnosis, and modern therapy. *Journal of intensive care medicine*, 30(5), 235-252.
4. Шевчук, В.Г., *Фізіологія. 2-ге видання: Підручник для ВМНЗ IV р. а.* Нова Книга.
5. Rathod, N., Bak, J. J., Primeau, J. O., Fisher, M. E., Espinoza-Fonseca, L. M., Lemieux, M. J., & Young, H. S. (2021). Nothing Regular about the Regulins: Distinct Functional Properties of SERCA Transmembrane Peptide Regulatory Subunits. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(16), 8891. <https://doi.org/10.3390/ijms22168891>
6. Xu, H., & Van Remmen, H. (2021). The SarcoEndoplasmic Reticulum Calcium ATPase (SERCA) pump: a potential target for intervention in aging and skeletal muscle pathologies. *Skeletal Muscle*, 11(1). <https://doi.org/10.1186/s13395-021-00280-7>
7. Liu, Z., Ni, J., Li, L., Michael, S., Guo, R., Bian, X., Liu, X., & Fan, G. (2019). SERCA2a: a key protein in the Ca<sup>2+</sup> cycle of the heart failure. *Heart Failure Reviews*, 25(3), 523–535. <https://doi.org/10.1007/s10741-019-09873-3>
8. Wang, Y., Shi, J., & Tong, X. (2021). Cross-Talk between Mechanosensitive Ion Channels and Calcium Regulatory Proteins in Cardiovascular Health and Disease.

*International Journal of Molecular Sciences*, 22(16), 8782.

<https://doi.org/10.3390/ijms22168782>

9. Mikoshiba, K. (2007). IP<sub>3</sub>receptor/Ca<sup>2+</sup>channel: from discovery to new signaling concepts. *Journal of Neurochemistry*, 102(5), 1426–1446.  
<https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.2007.04825.x>
10. Kostyuk, P. G. (1989). Diversity of calcium ion channels in cellular membranes. *Neuroscience*, 28(2), 253–261. [https://doi.org/10.1016/0306-4522\(89\)90177-2](https://doi.org/10.1016/0306-4522(89)90177-2)
11. Heisenberg, M., Heck, J., Ciuraszkiewicz, A., & Bikbaev, A. (2020). Dynamic compartmentalization of calcium channel signalling in neurons. *Neuropharmacology*, 169, 107556.  
<https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2019.02.038>
12. Findlay, I., Suzuki, S., Murakami, S., & Kurachi, Y. (2008). Physiological modulation of voltage-dependent inactivation in the cardiac muscle L-type calcium channel: A modelling study. *Progress in Biophysics & Molecular Biology*, 96(1–3), 482–498. <https://doi.org/10.1016/j.pbiomolbio.2007.07.002>
13. Alexander, S., Mathie, A. and Peters, J. (2011), ION CHANNELS. *British Journal of Pharmacology*, 164: S137-S174. [https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01649\\_5.x](https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01649_5.x)
14. Peyronnet, R., Tran, D., Girault, T., & Frachisse, J. (2014). Mechanosensitive channels: feeling tension in a world under pressure. *Frontiers in Plant Science*, 5.  
<https://doi.org/10.3389/fpls.2014.00558>

15. Catterall, W. A., Perez-Reyes, E., Snutch, T. P., & Striessnig, J. (2005). International Union of Pharmacology. XLVIII. Nomenclature and Structure-Function Relationships of Voltage-Gated Calcium Channels. *Pharmacological Reviews*, 57(4), 411–425. <https://doi.org/10.1124/pr.57.4.5>
16. GOROBETS, Oksana, et al. Interaction of magnetic fields with biogenic magnetic nanoparticles on cell membranes: Physiological consequences for organisms in health and disease. *Bioelectrochemistry*, 2023, 151: 108390.
17. Subramaniam, T., Fauzi, M. B., Lokanathan, Y., & Law, J. X. (2021). The role of calcium in wound healing. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(12), 6486. <https://doi.org/10.3390/ijms22126486>
18. Dalal, P., Muller, W.A. and Sullivan, D.P. (2020) 'Endothelial Cell Calcium Signaling during Barrier Function and Inflammation,' *American Journal of Pathology*, 190(3), pp. 535–542. <https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2019.11.004>.
19. Venkatraman, L., Regan, E. R., & Bentley, K. (2016). Time to decide? Dynamical analysis predicts partial tip/stalk patterning states arise during angiogenesis. *PLoS One*, 11(11), e0166489.
20. Хронічні форми ішемічної хвороби серця | Компендіум — довідник лікарських препаратів. (n.d.). Компендіум. <https://compendium.com.ua/uk/clinical-guidelines-uk/cardiology-uk/section-8-uk/glava-3-hronichni-formi-ishemichnoyi-hvorobi-sertsya/>
21. View of Activators of Angiogenesis and Cardiovascular Diseases. Results of Study of Blood Levels of Vascular Endothelial Growth Factor and Angiopoetin-2

in Patients with Essential Hypertension. (n.d.).

<https://hypertension.zaslavsky.com.ua/index.php/journal/article/view/162/165>

22. S. Gorobets, O. Gorobets, Y. Gorobets, M. Bulaievska, Chain-Like Structures of Biogenic and Nonbiogenic Magnetic Nanoparticles in Vascular Tissues, *Bioelectromagnetics*. 43 (2022) 119–143. <https://doi.org/10.1002/bem.22390>.
23. Kefauver, J. M., Ward, A. B., & Patapoutian, A. (2020). Discoveries in structure and physiology of mechanically activated ion channels. *Nature*, 587(7835), 567–576. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2933-1>
24. Fang, Y., Wu, D., & Birukov, K. G. (2019). Mechanosensing and mechanoregulation of endothelial cell functions. *Comprehensive Physiology*, 873–904. <https://doi.org/10.1002/cphy.c180020>
25. B. Debir, C. Meaney, M. Kohandel, and M. B. Unlu, *The Role of Calcium Oscillations in the Phenotype Selection in Endothelial Cells*, *Sci. Rep.* **11**, 23781 (2021).
26. H.-J. Jang, P.-G. Suh, Y. J. Lee, K. J. Shin, L. Cocco, and Y. C. Chae, *PLC $\gamma$ 1: Potential Arbitrator of Cancer Progression*, *Adv. Biol. Regul.* **67**, 179 (2018).
27. A. Atri, J. Amundson, D. Clapham, and J. Sneyd, *A Single-Pool Model for Intracellular Calcium Oscillations and Waves in the Xenopus Laevis Oocyte*, *Biophys. J.* **65**, (1993).
28. M. J. Plank, D. J. N. Wall, and T. David, *Atherosclerosis and Calcium Signalling in Endothelial Cells*, *Prog. Biophys. Mol. Biol.* 91, 287 (2006).

29. Skalak R, Tozeren A, Zarda RP, Chien S. Strain Energy Function of Red Blood Cell Membranes. *Biophys J* 1973;13:245–64. [https://doi.org/10.1016/S0006-3495\(73\)85983-1](https://doi.org/10.1016/S0006-3495(73)85983-1).
30. Wiesner TF, Berk BC, Nerem RM. A mathematical model of the cytosolic-free calcium response in endothelial cells to fluid shear stress. *Proc Natl Acad Sci* 1997;94:3726–31. <https://doi.org/10.1073/pnas.94.8.3726>.
31. Roux E, Bougaran P, Dufourcq P, Couffinhal T. Fluid Shear Stress Sensing by the Endothelial Layer. *Front Physiol* 2020;11. <https://doi.org/10.3389/fphys.2020.00861>.
32. Gorobets O, Gorobets S, Zablotskii V, Polyakova T. Modulation of Calcium Signaling and Metabolic Pathways in Endothelial Cells with Magnetic Fields. *BioRxiv* 2023. <https://doi.org/10.1101/2023.10.07.561321>.
33. Yokota Y, Nakajima H, Wakayama Y, Muto A, Kawakami K, Fukuhara S, et al. Endothelial Ca<sup>2+</sup> oscillations reflect VEGFR signaling-regulated angiogenic capacity in vivo. *Elife* 2015;4. <https://doi.org/10.7554/eLife.08817>.

## ДОДАТОК А

### Патентний пошук

Таблиця 1. Регламент пошуку (форма Б.1 згідно з ДСТУ 3575-97)

Предмет пошуку (ОІВ)	Мета пошуку інформації	Держава пошуку	Класифікаційні індекси: МПК,НПК,МКП МКТП,УДК	Ретроспективність пошуку	Джерела інформації
1	2	3	4	5	6
Концентрація кальцію, ендотелій, іонні канали, механочутливі канали, магнітні наночастинки, вплив магнітного поля	Визначення патента на наявну модель чи досліджень	Без обмежень	МПК: А61К33/04, А61Р9/00, С09С1/00, С07F19/00.	Без обмежень	Офіційні патентні бюлетені Укрпатенту

Таблиця 2. Джерела інформації, використані під час проведення пошуку

Предмет пошуку (ОІВ, ключові слова)	Держава пошуку	Класифікаційні індекси: МПК, НПК, МКПЗ, МКТП, УДК	Інформаційна база, використана під час пошуку	Бібліографічні дані першого та останнього за хронологією джерела інформації
				Патентна інформація
1	2	3	4	5
Концентрація кальцію, ендотелій, іонні канали, механочутливі канали, магнітні наночастинки, вплив магнітного поля	Без обмежень	МПК: А61К33/04, А61Р9/00, С09С1/00, С07F19/00.	Офіційні патентні бюлетені Укрпатенту	Описи до винаходів, офіційні патентні бюлетені Укрпатенту та баз даних патентних установ США

Таблиця 3. Патентна документація, відібрана для подальшого аналізу

Предмет пошуку (ОІВ, ключові слова)	Документи на об'єкти промислової власності
-------------------------------------	--

	Бібліографічні дані	Відомості щодо їхньої дії
1	2	3
<p>СПОСІБ ВІДНОВЛЕННЯ ЕНДОТЕЛІЙ-ЗАЛЕЖНОГО РОЗСЛАБЛЕННЯ ГЛАДЕНЬКИХ М'ЯЗІВ СУДИН ПРИ СТАРІННІ Патент на корисну модель</p>	<p>Патент № 115763 (UA). МПК: А61К33/04, А61Р9/00. Винахідник(и): Драчук Костянтин Олегович [UA] Дорофєєва Наталя Олександрівна [UA] Заявник(и): ІНСТИТУТ ФІЗІОЛОГІЇ ІМ. О.О. БОГОМОЛЬЦЯ НАНУ [UA] Заявка № u201611567 від 16.11.2016 Опубліковано: 25.04.2017</p>	<p>Не діє</p>
<p>МАГНІТНІ НАНОЧАСТИНКИ Патент на корисну модель</p>	<p>Патент № 34145. МПК: С09С1/00, С07F25/00. Винахідник Косінов Микола Васильович [UA] Заявник Косінов Микола Васильович [UA] Заявка № u200803748. Опубліковано 25.07.2008, бюл. № 14/2008</p>	<p>Не діє</p>

У результаті аналізу та пошуку патентів

[<https://sis.nipo.gov.ua/uk/search/simple/>], було виявлено 2 патенти, не діючі. Дані

патенти не мають впливу та не відносяться до поточної роботи чи даного напрямку.

Пошук відбувався за ключовими словами, які враховані в математичній моделі або

показник яких має вагомий вплив на дослідження.

## ДОДАТОК А

## КОД МОДЕЛЮВАННЯ

Моделювання параметрів моделі Дебіра

```
class DebirModelParameters_2cells_ukr():
    """
    Клас DebirModelParameters() містить параметри для для моделі Дебіра
    """
    def __init__(self, vessel="artery",
                 t_n=2,
                 c1_cytosolic_Ca0=0.200165, n1_not_inactivated_IP30=0.961477,
v1_DLL40=0.1,
                 w1_Notch0=0, x1_DLL_Notch_complex0=0, y1_NICD0=0, z1_HE0=0,
                 c2_cytosolic_Ca0=0.200165, n2_not_inactivated_IP30=0.961477,
v2_DLL40=0.1,
                 w2_Notch0=0, x2_DLL_Notch_complex0=0, y2_NICD0=0, z2_HE0=0,
                 beta=0.001, theta=0.1, theta_capital=1.5, ksi=0.6,
                 b=0.111, k1=23.1, k2=5.7, k3=0.14, k4=1.4, k5=0.4, k6=0.002, k7=0.01,
                 k8=0.2, k9=0.5, mu= 0.62,
                 T_Plank=500, K4_Plank=0.32, qmax_Plank=27500, alpha_Plank=2,
fe_Plank=0.0134,
                 Te_Plank=310, N_Plank = 10 ** 12, epsilon_Plank=0.1, delta_Plank=2.63,
W0_Plank=111,
                 ro_Plank=1000, U_inf_Plank=1.04*10**(-2)):
    # Набір розмірних параметрів, що використовуються для перетворення
    # між розмірними та безрозмірними параметрами та змінними
    # Таблиця 1 (Додаток 1. Магнітне напруження зсуву мембрани в моделі Дебіра).
    self.k = 1.3807 * 10 ** (-23) # kg*m2/(s2*K), константа Больцмана
    self.t_n = t_n # s; t = 2 s; час, що використовується для обезрозмірювання
    self.Te_Plank = Te_Plank # кімнатна температура, K; 310 K
    self.N_Plank = N_Plank # N=10**12 # m**(-2), щільність іонних каналів на
одиночку площі
    self.epsilon_Plank=epsilon_Plank # epsilon=0.1 частка прикладеного напруження,
яке прикладене саме до мембрани
    self.delta_Plank=delta_Plank # delta=2.63 модуль зсуву мембрани, термін з
теорії пружності,
                                     # який характеризує пружні властивості
мембрани
    self.fe_Plank=fe_Plank # fe=0.0134 # це частка енергії мембрани, яка керує
відкриттям/закриттям каналів Ca2+
                                     # f від 0 до 1 - частка енергії мембрани, яка керує
іонними каналами Ca2+
    self.W0_Plank=W0_Plank # W0=111 константа густини енергії деформації мембрани
    self.ro_Plank=ro_Plank # ro=1000 kg/m3 густина крові
    self.U_inf_Plank=U_inf_Plank # U.inf=2*10**(-1) m/s, швидкість кровотоку
артерії;

    # Набір безрозмірних значень параметрів для "артерії" в моделі Дебіра
    self.vessel = vessel
```

```

# Безрозмірні параметри для артерії:
self.beta = beta # Базальна експресія генів білків
# Базальна експресія корелює зі ступенем
конденсації хроматину, виміряним за допомогою доступності ДНК, і систематично призводить
до клітинної дедиференціації, що оцінюється за транскриптомними ознаками, незалежно від
молекулярних і клітинних інструментів, що використовуються.
self.theta = theta # Швидкість виробництва NICD
self.theta_capital = theta_capital # Швидкість виробництва DLL4
self.ksi = ksi # Показник негативного зворотнього зв'язку HE
Від кальцій
self.b = b # Базальний струм через IP3R
self.k1 = k1 # Максимальна загальна швидкість постачання
Ca2+ через IP3R
self.k2 = k2 # Максимальна швидкість викачування Ca2+ з
цитозолю
self.k3 = k3 # Половина максимальної швидкості
викачування Ca2+ з цитозолю
self.k4 = k4 # Половина максимальної швидкості
виробництва DLL4
self.k5 = k5 # Швидкість асоціації (об'єднання) для
комплексу dn
self.k6 = k6 # Швидкість дисоціації (розпаду) для
комплексу dn
self.k7 = k7 # Швидкість деградації білків
self.k8 = k8 # Швидкість каталізу для комплексу dn
self.k9 = k9 # Половина максимальної швидкості
виробництва NICD
self.mu = mu # Концентрація IP3
self.T_Plank=T_Plank # T=500 s; час, що використовується для
обезрозмірювання в моделі Планка
self.K4_Plank=K4_Plank # K4=0.32 мікроМ, постійна Міхаеліса-Ментена
self.qmax_Plank = qmax_Plank # qmax=27500 # максимальна швидкість
припливу Ca2+, викликаного WSS
self.qmax_Planl_dim = qmax_Plank*K4_Plank/T_Plank # розмірний q_max в моделі
Планка
self.qmax = self.qmax_Planl_dim*self.t_n/self.k1 # безрозмірний q_max у моделі
Debir
self.alpha_Plank=alpha_Plank # alpha=2, константа, яка характеризує не
навантажений Ca2+ канал,
# (1 + alpha)**(-1) - ймовірність того, що канал знаходиться у відкритому стані
у випадку без навантаження W=0
self.fe_Plank=fe_Plank # fe=0.0134 це частка енергії мембрани, яка
керує відкриттям/закриттям каналів Ca2+

# C) Розмірні параметри, що використовуються для розрахунку безрозмірних
параметрів для
# артерії (характерна швидкість, яка використовується для обезрозмірювання = 0,2
м/с)
# D) Розмірні параметри, що використовуються для розрахунку безрозмірних
параметрів для капіляра

```

```

# Визначення початкових умов
self.c1_cytosolic_Ca0 = c1_cytosolic_Ca0 # початкове значення
цитозольного Ca в 1 клітині
self.n1_not_inactivated_IP30 = n1_not_inactivated_IP30 # початкове значення IP3
в 1 клітині
self.v1_DLL40 = v1_DLL40 # початкове значення
DLL4 в 1 клітині
self.w1_Notch0 = w1_Notch0 # початкове значення
Notch в 1 клітині
self.x1_DLL_Notch_complex0 = x1_DLL_Notch_complex0 # початкове значення
комплексу DLL Notch в 1 клітині
self.y1_NICD0 = y1_NICD0 # початкове значення
NICD в 1 клітині
self.z1_HE0 = z1_HE0 # початкове значення HE
в 1 клітині
self.c2_cytosolic_Ca0 = c2_cytosolic_Ca0 # початкове значення
цитозольного Ca в 2 клітині
self.n2_not_inactivated_IP30 = n2_not_inactivated_IP30 # початкове значення IP3
в 2 клітині
self.v2_DLL40 = v2_DLL40 # початкове значення
DLL4 в 2 клітині
self.w2_Notch0 = w2_Notch0 # початкове значення
Notch в 2 клітині
self.x2_DLL_Notch_complex0 = x2_DLL_Notch_complex0 # початкове значення
комплексу DLL-Notch в 2 клітині
self.y2_NICD0 = y2_NICD0 # початкове значення
NICD в 2 клітині
self.z2_HE0 = z2_HE0 # початкове значення HE
в 2 клітині
def __str__(self):
    return f"Набір безрозмірних параметрів для '{self.regime}', '{self.vessel}': \n
" \
    f"c1_cytosolic_Ca0 = {self.c1_cytosolic_Ca0} початкове значення
цитозольного Ca в 1 клітині\n" \
    f"v1_DLL40 = {self.v1_DLL40} початкове значення DLL4 в 1 клітині\n" \
    f"c1_w_Notch0 = {self.w1_Notch0} початкове значення Notch в 1 клітині\n"
\
    f"x1_DLL_Notch_complex0 = {self.x1_DLL_Notch_complex0} початкове значення
комплексу DLL-Notch в 1 клітині\n" \
    f"y1_NICD0 = {self.y1_NICD0} початкове значення NICD в 1 клітині\n" \
    f"z1_HE0 = {self.z1_HE0} початкове значення HE в 1 клітині\n" \
    f"c2_cytosolic_Ca0 = {self.c2_cytosolic_Ca0} початкове значення
цитозольного Ca в 2 клітині\n" \
    f"v2_DLL40 = {self.v2_DLL40} початкове значення DLL4 в 2 клітині\n" \
    f"c2_w_Notch0 = {self.w2_Notch0} початкове значення Notch в 2 клітині\n"
\
    f"x2_DLL_Notch_complex0 = {self.x2_DLL_Notch_complex0} початкове значення
комплексу DLL-Notch в 2 клітині\n" \
    f"y2_NICD0 = {self.y2_NICD0} початкове значення NICD в 2 клітині\n" \
    f"z2_HE0 = {self.z2_HE0} початкове значення HE в 2 клітині\n" \

```

```

f"beta = {self.beta} Базальна експресія генів білків\n" \
f"theta = {self.theta} Швидкість виробництва NICD\n" \
f"theta_capital = {self.theta_capital} Швидкість виробництва DLL4\n" \
f"ksi = {self.ksi} Показник негативного відгуку HE на Кальцій\n " \
f"b = {self.b} Базальний струм через IP3R\n" \
f"k1 = {self.k1} Максимальний загальний потік Ca2+ через IP3R\n" \
f"k2 = {self.k2} Максимальна швидкість викачування Ca2+ з цитозоллю\n" \
f"k3 = {self.k3} Половина максимальної швидкості викачування Ca2+ з
цитозоллю\n" \
f"k4 = {self.k4} Половина максимальної швидкості виробництва DLL4\n" \
f"k5 = {self.k5} Швидкість асоціації для комплексу dn\n" \
f"k6 = {self.k6} Швидкість дисоціації комплексу dn\n" \
f"k7 = {self.k7} Швидкість деградації білків\n" \
f"k8 = {self.k8} Швидкість каталізу комплексу dn\n" \
f"k9 = {self.k9} Половина максимальної швидкості виробництва NICD\n" \
f"mu = {self.mu} Концентрація IP3\n"

```

Моделювання величини індукції потоку МП, частоту та градієнт МП та параметри магнітних наночастинок

```

import numpy as np
class MagneticFieldParameters_ukr():
    """
    Клас MagneticFieldParameters() містить величини індукції потоку МП, частоту та
    градієнт МП
    Цей клас містить також параметри магнітних наночастинок.
    """
    # omega = 0.2
    # omega=2*np.pi/0.23
    def __init__(self, regime="gradient", time_dependence="oscillating",
                 r=100 * (10 ** (-9)), Ms=510 * (10 ** 3), G0=150, omega=20 * 2 * np.pi
                 / (0.28 * 2.5 * 500), N=0, B=0,
                 legend_MF='', legend_0MF=''):
        self.regime = regime
        self.time_dependence = time_dependence
        self.Ms = Ms # Ms=510*(10**3) # Ms - намагніченість насичення магнітної
        наночастинок, А/м

        self.r = r # r=100*(10**(-9)) # r - радіус магнітної наночастинок, м
        # G0 = 300 # G0 - максимальне значення dBz/dz, B=i*const - j*G*y+ k*G*z
        # G0 = 10**5 # максимально досяжний параметр G
        self.G0 = G0 # G0=30 # G0 - максимальне значення dBz/dz, B=i*const - j*G*y+
        k*G*z,
        # G0 - параметр, що характеризує градієнтне МП (у
        вордівському файлі це G)
        self.omega = omega # omega=0.2 # omega - безрозмірна частота коливань МП
        T1 = 2 * np.pi / self.omega
        self.T1 = T1 # T1=2*np.pi/omega # T1 - безрозмірний період коливань МП
        self.legend_MF = f"G0={self.G0} T/m"

```

```

self.legend_0MF = f"G0=0 T/m"
self.N = N
self.B = B
if self.regime == "uniform" and time_dependence == "rotating":
    self.N = 10 # кількість BMN в ланцюжку
    self.B = 0.5*(10**(-4)) # індукція МП
    self.legend_MF = f"B={self.B*(10**3)} мТ"
    self.legend_0MF = f"B=0 мТ"
def __str__(self):
    f_str = "Виберіть правильний режим і часову залежність впливу МП"
    if self.regime == "gradient" and self.time_dependence == "oscillating":
        f_str = f"Набір магнітних параметрів: \n " \
            f"r = {self.r} м, Радіус магнітної наночастинки \n " \
            f"Ms = {self.Ms} А/м, Насичення намагніченості магнітної
наночастинки \n" \
            f"G0 = {self.G0} Т/м, Максимальне значення dBz/dz, B=i*const -
j*G*y+ k*G*z \n" \
            f"omega = {self.omega} Безрозмірна частота коливань магнітного поля
\n" \
            f"T1 = {self.T1} Безрозмірний період коливань магнітного поля \n \n"
    if self.regime == "uniform" and self.time_dependence == "rotating":
        f_str = f"Набір магнітних параметрів: \n " \
            f"r = {self.r} м, Радіус магнітної наночастинки \n " \
            f"Ms = {self.Ms} А/м, Насичення намагніченості магнітної
наночастинки \n" \
            f"omega = {self.omega} Безрозмірна частота коливань магнітного поля
\n" \
            f"T1 = {self.T1} Безрозмірний період коливань магнітного поля \n" \
            f"B = {self.B} Т, щільність потоку однорідного обертового магнітного
поля" \
            f"N = {self.N}, кількість магнітних наночастинок у ланцюзі"
    return f_str

def P(self, t): # МАГНІТНИЙ ТИСК
    result = 0
    if self.regime == "gradient" and self.time_dependence == "oscillating":
        result = 4 * self.r * self.Ms * self.G0*np.cos(self.omega*t)/3 #
P0m==4/3rMsG(8)
    if self.regime == "uniform" and self.time_dependence == "rotating":
        result = np.pi*self.Ms*self.B*np.cos(self.omega*t)/(6*self.N)
    return result
"""
Ps = 5
#mp = MagneticFieldParameters(regime="uniform", time_dependence="rotating")
print(4*mp.r*mp.Ms*mp.G0/(3*Ps))
print(4*mp.r*mp.Ms*mp.G0/(3*0.1))
print(mp.P(0))
print(mp)
"""

```

Модель із посилання на статтю 1. Debir Sci Rep 2021\_The role of calcium

# посилання 2. Magnetic Control of Calcium Signaling

# посилання 3. Plank model

коливання кальцію при визначенні фенотипу ендотеліальних клітин у моделі Debir є дві клітини індекс  $i=1$  (перша клітина)  $j=2$  (друга клітина) для рівнянь (1)-(7), індекс  $i=2$   $j=1$  для рівнянь (8)-(14) рівняння (1)-(14) для двох клітин без урахування дифузії від однієї клітини до іншої

```
import numpy as np
# Solve a differential equation
# Рішення систем звичайних диференціальних рівнянь..
from scipy.integrate import odeint
import matplotlib.pyplot as plt
from DebirModelParameters_2cells_ukr import DebirModelParameters_2cells_ukr
from MagneticFieldParameters_ukr import MagneticFieldParameters_ukr

# d є об'єктом класу DebirModelParameters_ukr()
d = DebirModelParameters_2cells_ukr()
# mp є об'єктом класу MagneticFieldParameters_ukr()
mp = MagneticFieldParameters_ukr()

# Залежність безрозмірного магнітного напруження зсуву мембрани (НЗМ, WSS) від
безрозмірного часу
# Напруження зсуву – сила, яка прагне викликати деформацію речовини шляхом зсуву вздовж
площини,
# паралельної докладанню зусиль.
def tau_magn(t):
    #  $\tau_{magn}$  – НЗМ (WSS), індукований впливом МП на ланцюжок БМН, вбудований у клітинну
    мембрану (8)
    return mp.P(t)/(d.ro_Plank*d.U_inf_Plank**2) # рівняння (8 для градієнтного МП, 9
    для однорідного МП) з посилання 2

ts_max = 1200 # час впливу МП

# максимальна кількість моментів часу
N_ts_max = 50000

# mu = 0.28900
# mu = 0.29
# mu = 0.31
# mu = 0.32
# mu = 0.27
# mu = 0.59 # без дифузії
# ts up to 2000

# Функція, що повертає безрозмірну щільність енергії деформації мембрани W
# для двовимірної мембрани залежно від напруження зсуву мембрани (WSS)
def w(tau_w):
```

```

    x = d.epsilon_Plank*tau_w + np.sqrt(16*(d.delta_Plank**2) +
(d.epsilon_Plank*tau_w)**2)
    # x знаменник в рівнянні після рівняння (24) з посилання 3
    result = d.fe_Plank*d.W0_Plank*(x - 4*d.delta_Plank)**2/x # рівняння після (24) з
посилання 3
    return result

# Ймовірність відкриття каналу Ca2+
def p_open(tau_w):
    result = 1/(1 + d.alpha_Plank*np.exp(-w(tau_w))) # рівняння (5) з посилання 2
    return result

# Безрозмірна q_in (швидкість постачання Ca2+ всередину клітини через Ca2+ іонний канал)
від напруження зсуву мембрани (WSS)
def q_in(tau_w):
    return d.qmax/(1 + d.alpha_Plank*np.exp(-w(tau_w))) # другий член рівняння (7) з
посилання 2

# Визначення системи рівнянь для динаміки Ca2+ без урахування впливу магнітного поля
(МП)
def dU_dt(U, t): # список правих частин усіх рівнянь
    # Тут U – вектор. Ця функція повертає [U[0]', U[1]', U[2], U[3], U[4], U[5], U[6]]
    # U[7]', U[8]', U[9], U[10], U[11], U[12],
U[13]]
    # Набір рівнянь із посилання 1 без магнітного напруження зсуву мембрани (WSS):
    # (1) U[0]=c1 - цитозольна концентрація кальцію, d.c_cytosolic_Ca_s
    # (2) U[1]=n1 - частка активних рецепторів IP3, не інактивованих кальцієм,
d.n_not_inactivated_IP3_s
    # (3) U[2]=v1 - концентрації DLL4, d.v_DLL4_s
    # (4) U[3]=w1 - концентрації Notch, d.w_Notch_s
    # (5) U[4]=x1 - концентрації комплексу DLL-Notch, d.x_DLL_Notch_complex_s
    # (6) U[5]=y1 - концентрації NICD в клітині, d.y_NICD_s
    # (7) U[6]=z1 - концентрації HE в клітині, d.z_HE0_s
    # (8) U[7]=c2 - цитозольна концентрація кальцію, d.c_cytosolic_Ca_s
    # (9) U[8]=n2 - частка активних рецепторів IP3, не інактивованих кальцієм,
d.n_not_inactivated_IP3_s
    # (10) U[9]=v2 - концентрації DLL4, d.v_DLL4_s
    # (11) U[10]=w2 - концентрації Notch, d.w_Notch_s
    # (12) U[11]=x2 - концентрації комплексу DLL-Notch, d.x_DLL_Notch_complex_s
    # (13) U[12]=y2 - концентрації NICD в клітині, d.y_NICD_s
    # (14) U[13]=z2 - концентрації HE в клітині, d.z_HE0_s

    return [d.k1*d.mu*U[1]*((d.b + U[0])/(1 + U[0])) - d.k2*U[0]/(d.k3 + U[0]) +
d.ksi*U[6]*U[0], # (1)
    1 - U[0]**2/(1 + U[0]**2) -
U[1], # (2)
    d.beta + d.theta_capital*U[0]**2/(d.k4**2 + U[0]**2) - d.k5*U[2]*U[10] +
d.k6*U[11] - d.k7*U[2], # (3)

```

```

    - d.k5*U[9]*U[3] + d.k6*U[4] -
d.k7*U[3], # (4)
    d.k5*U[9]*U[3] - d.k6*U[4] -
d.k7*U[4], # (5)
    d.k8*U[4] -
d.k7*U[5], #
(6)
    d.beta + d.theta*U[5]**2/(U[5]**2 + d.k9**2) -
d.k7*U[6], # кінець першої клітини(7)
    d.k1 * d.mu * U[8] * ((d.b + U[7]) / (1 + U[7])) - d.k2 * U[7] / (d.k3 +
U[7]) + d.ksi * U[13] * U[7], # (1)
    1 - U[7] ** 2 / (1 + U[7] ** 2) - U[8], # (2)
    d.beta + d.theta_capital * U[7] ** 2 / (d.k4 ** 2 + U[7] ** 2) - d.k5 *
U[9] * U[3] + d.k6 * U[4] - d.k7 * U[9], # (3)
    - d.k5 * U[2] * U[10] + d.k6 * U[11] - d.k7 * U[10], # (4)
    d.k5 * U[2] * U[10] - d.k6 * U[11] - d.k7 * U[11], # (5)
    d.k8 * U[11] - d.k7 * U[12], # (6)
    d.beta + d.theta * U[12] ** 2 / (U[12] ** 2 + d.k9 ** 2) - d.k7 *
U[13]] # кінець другої клітини (7)

# Визначення системи рівнянь для динаміки Ca2+ з членом, який враховує вплив магнітного
поля
def dU_dt_magn(U, t):
    # БМН присутні в обох клітинах
    # список правих частин усіх рівнянь
    # Тут U – вектор. Ця функція повертає [U[0]', U[1]', U[2], U[3], U[4], U[5], U[6]
    # U[7]', U[8]', U[9], U[10], U[11], U[12],
    U[13]]
    # Набір рівнянь із посилання 1 з урахуванням магнітного WSS

    return [d.k1*d.mu*U[1]*((d.b + U[0])/(1 + U[0])) - d.k2*U[0]/(d.k3 + U[0]) +
d.ksi*U[6]*U[0] +
    d.qmax / (1 + d.alpha_Plank * np.exp(-
w(tau_magn(t)))), # (1)
    1 - U[0]**2/(1 + U[0]**2) -
U[1], # (2)
    d.beta + d.theta_capital*U[0]**2/(d.k4**2 + U[0]**2) - d.k5*U[2]*U[10] +
d.k6*U[11] - d.k7*U[2], # (3)
    - d.k5*U[9]*U[3] + d.k6*U[4] -
d.k7*U[3], # (4)
    d.k5*U[9]*U[3] - d.k6*U[4] -
d.k7*U[4], # (5)
    d.k8*U[4] -
d.k7*U[5], #
(6)
    d.beta + d.theta*U[5]**2/(U[5]**2 + d.k9**2) -
d.k7*U[6], # кінець першої клітини (7)
    d.k1 * d.mu * U[8] * ((d.b + U[7]) / (1 + U[7])) - d.k2 * U[7] / (d.k3 +
U[7]) + d.ksi * U[13] * U[7] +

```

```

        d.qmax / (1 + d.alpha_Plank * np.exp(-
w(tau_magn(t))))), # (1)
        1 - U[7] ** 2 / (1 + U[7] ** 2) -
U[8], # (2)
        d.beta + d.theta_capital * U[7] ** 2 / (d.k4 ** 2 + U[7] ** 2) - d.k5 * U[9]
* U[3] + d.k6 * U[4] - d.k7 * U[9], # (3)
        - d.k5 * U[2] * U[10] + d.k6 * U[11] - d.k7 *
U[10], # (4)
        d.k5 * U[2] * U[10] - d.k6 * U[11] - d.k7 *
U[11], # (5)
        d.k8 * U[11] - d.k7 * U[12], # (6)
        d.beta + d.theta * U[12] ** 2 / (U[12] ** 2 + d.k9 ** 2) - d.k7 *
U[13]] # кінець першої клітини (7)
def dU_dt_magn1(U, t):
    # БМН присутні в першій клітині
    # список правих частин усіх рівнянь
    # Тут U – вектор. Ця функція повертає [U[0]', U[1]', U[2], U[3], U[4], U[5], U[6]]
    # U[7]', U[8]', U[9], U[10], U[11], U[12],
U[13]]
    # Набір рівнянь із посилання 1 з магнітним WSS

    return [d.k1*d.mu*U[1]*((d.b + U[0])/(1 + U[0])) - d.k2*U[0]/(d.k3 + U[0]) +
d.ksi*U[6]*U[0] +
        d.qmax / (1 + d.alpha_Plank * np.exp(-
w(tau_magn(t))))), # (1)
        1 - U[0]**2/(1 + U[0]**2) -
U[1], # (2)
        d.beta + d.theta_capital*U[0]**2/(d.k4**2 + U[0]**2) - d.k5*U[2]*U[10] +
d.k6*U[11] - d.k7*U[2], # (3)
        - d.k5*U[9]*U[3] + d.k6*U[4] -
d.k7*U[3], # (4)
        d.k5*U[9]*U[3] - d.k6*U[4] -
d.k7*U[4], # (5)
        d.k8*U[4] -
d.k7*U[5], #
(6)
        d.beta + d.theta*U[5]**2/(U[5]**2 + d.k9**2) -
d.k7*U[6], # кінець першої клітини (7)
        d.k1 * d.mu * U[8] * ((d.b + U[7]) / (1 + U[7])) - d.k2 * U[7] / (d.k3 +
U[7]) + d.ksi * U[13] * U[7], # (1)
        1 - U[7] ** 2 / (1 + U[7] ** 2) -
U[8], # (2)
        d.beta + d.theta_capital * U[7] ** 2 / (d.k4 ** 2 + U[7] ** 2) - d.k5 * U[9]
* U[3] + d.k6 * U[4] - d.k7 * U[9],
        - d.k5 * U[2] * U[10] + d.k6 * U[11] - d.k7 *
U[10], # (4)
        d.k5 * U[2] * U[10] - d.k6 * U[11] - d.k7 *
U[11], # (5)
        d.k8 * U[11] - d.k7 *
U[12], # (6)

```

```

        d.beta + d.theta * U[12] ** 2 / (U[12] ** 2 + d.k9 ** 2) - d.k7 *
U[13]] # кінець першої клітини (7)
def dU_dt_magn2(U, t):
    # БМН присутні в другій клітині
    # список правих частин усіх рівнянь
    # Тут U – вектор. Ця функція повертає [U[0]', U[1]', U[2], U[3], U[4], U[5], U[6]]
    # U[7]', U[8]', U[9], U[10], U[11], U[12],
U[13]]
    # Набір рівнянь із посилання 1 з урахуванням магнітного WSS

    return [d.k1*d.mu*U[1]*((d.b + U[0])/(1 + U[0])) - d.k2*U[0]/(d.k3 + U[0]) +
d.ksi*U[6]*U[0], # (1)
        1 - U[0]**2/(1 + U[0]**2) -
U[1], # (2)
        d.beta + d.theta_capital*U[0]**2/(d.k4**2 + U[0]**2) - d.k5*U[2]*U[10] +
d.k6*U[11] - d.k7*U[2], # (3)
        - d.k5*U[9]*U[3] + d.k6*U[4] -
d.k7*U[3], # (4)
        d.k5*U[9]*U[3] - d.k6*U[4] -
d.k7*U[4], # (5)
        d.k8*U[4] -
d.k7*U[5], #
(6)
        d.beta + d.theta*U[5]**2/(U[5]**2 + d.k9**2) -
d.k7*U[6], # кінець першої клітини (7)
        d.k1 * d.mu * U[8] * ((d.b + U[7]) / (1 + U[7])) - d.k2 * U[7] / (d.k3 +
U[7]) + d.ksi * U[13] * U[7] +
        d.qmax / (1 + d.alpha_Plank * np.exp(-
w(tau_magn(t)))), # (1)
        1 - U[7] ** 2 / (1 + U[7] ** 2) -
U[8], # (2)
        d.beta + d.theta_capital * U[7] ** 2 / (d.k4 ** 2 + U[7] ** 2) - d.k5 * U[9]
* U[3] + d.k6 * U[4] - d.k7 * U[9], # (3)
        - d.k5 * U[2] * U[10] + d.k6 * U[11] - d.k7 *
U[10], # (4)
        d.k5 * U[2] * U[10] - d.k6 * U[11] - d.k7 *
U[11], # (5)
        d.k8 * U[11] - d.k7 *
U[12], # (6)
        d.beta + d.theta * U[12] ** 2 / (U[12] ** 2 + d.k9 ** 2) - d.k7 *
U[13]] # кінець другої клітини (7)
def equation_solver():
    # безрозмірний час
    ts = np.linspace(0, ts_max, N_ts_max)
    # Визначення початкових умов взято з класу DebirModelParameters
    U0 = [d.c1_cytosolic_Ca0, d.n1_not_inactivated_IP30, d.v1_DLL40, d.w1_Notch0,
d.x1_DLL_Notch_complex0, d.y1_NICD0, d.z1_HE0,
        d.c2_cytosolic_Ca0, d.n2_not_inactivated_IP30, d.v2_DLL40, d.w2_Notch0,
d.x2_DLL_Notch_complex0, d.y2_NICD0, d.z2_HE0]
    # Розв'язування рівнянь 1-14 без урахування впливу МП

```

```

# масив Us з 14 стовпців, кількість рядків дорівнює розміру масиву ts, який задає
час
# odeint - стандартна функція пакету scipy - розв'язок звичайного диференціального
рівняння
Us = odeint(dU_dt, U0, ts)
# Us[i,j] - i - час; j - індекс нумерації речовин та білків у системі рівнянь (1-14)
# : - рішення системи рівнянь для всіх моментів часу
# 0 - індекс масиву - цитозольний Ca
c1_cytosolic_Ca_s = Us[:, 0]
# 1 - індекс масиву - IP3
n1_not_inactivated_IP3_s = Us[:, 1]
# 2 - індекс масиву - DLL4
v1_DLL4_s = Us[:, 2]
# 3 - індекс масиву - Notch
w1_Notch_s = Us[:, 3]
# 4 - індекс масиву - DLL з комплексом Notch
x1_DLL_Notch_complex_s = Us[:, 4]
# 5 - індекс масиву - NICD
y1_NICD_s = Us[:, 5]
# 6 - індекс масиву - HE
z1_HE_s = Us[:, 6]
# 7 - індекс масиву - цитозольний Ca
c2_cytosolic_Ca_s = Us[:, 7]
# 8 - індекс масиву - IP3
n2_not_inactivated_IP3_s = Us[:, 8]
# 9 - індекс масиву - DLL4
v2_DLL4_s = Us[:, 9]
# 10 - індекс масиву - Notch
w2_Notch_s = Us[:, 10]
# 11 - індекс масиву - DLL з комплексом Notch
x2_DLL_Notch_complex_s = Us[:, 11]
# 12 - індекс масиву - NICD
y2_NICD_s = Us[:, 12]
# 13 - індекс масиву - HE
z2_HE_s = Us[:, 13]
return ts, \
    c1_cytosolic_Ca_s, n1_not_inactivated_IP3_s, v1_DLL4_s, w1_Notch_s,
x1_DLL_Notch_complex_s, y1_NICD_s, z1_HE_s, \
    c2_cytosolic_Ca_s, n2_not_inactivated_IP3_s, v2_DLL4_s, w2_Notch_s,
x2_DLL_Notch_complex_s, y2_NICD_s, z2_HE_s
def equation_solver_magn():
    ts = np.linspace(0, ts_max, N_ts_max)
    # Визначення початкових умов
    U0 = [d.c1_cytosolic_Ca0, d.n1_not_inactivated_IP30, d.v1_DLL40, d.w1_Notch0,
d.x1_DLL_Notch_complex0, d.y1_NICD0, d.z1_HE0,
    d.c2_cytosolic_Ca0, d.n2_not_inactivated_IP30, d.v2_DLL40, d.w2_Notch0,
d.x2_DLL_Notch_complex0, d.y2_NICD0, d.z2_HE0]
    # Розв'язок рівнянь з урахуванням впливу МП на напруження зсуву мембрани (WSS)
    # масив з 14 стовпців, кількість рядків дорівнює розміру масиву, який задає час ts
    Us = odeint(dU_dt_magn, U0, ts)

```

```

c1_cytosolic_Ca_s = Us[:, 0]
n1_not_inactivated_IP3_s = Us[:, 1]
v1_DLL4_s = Us[:, 2]
w1_Notch_s = Us[:, 3]
x1_DLL_Notch_complex_s = Us[:, 4]
y1_NICD_s = Us[:, 5]
z1_HE_s = Us[:, 6]
c2_cytosolic_Ca_s = Us[:, 7]
n2_not_inactivated_IP3_s = Us[:, 8]
v2_DLL4_s = Us[:, 9]
w2_Notch_s = Us[:, 10]
x2_DLL_Notch_complex_s = Us[:, 11]
y2_NICD_s = Us[:, 12]
z2_HE_s = Us[:, 13]
return ts, \
    c1_cytosolic_Ca_s, n1_not_inactivated_IP3_s, v1_DLL4_s, w1_Notch_s,
x1_DLL_Notch_complex_s, y1_NICD_s, z1_HE_s, \
    c2_cytosolic_Ca_s, n2_not_inactivated_IP3_s, v2_DLL4_s, w2_Notch_s,
x2_DLL_Notch_complex_s, y2_NICD_s, z2_HE_s
def equation_solver_magn1():
    ts = np.linspace(0, ts_max, N_ts_max)
    # Визначення початкових умов
    U0 = [d.c1_cytosolic_Ca0, d.n1_not_inactivated_IP30, d.v1_DLL40, d.w1_Notch0,
d.x1_DLL_Notch_complex0, d.y1_NICD0, d.z1_HE0,
    d.c2_cytosolic_Ca0, d.n2_not_inactivated_IP30, d.v2_DLL40, d.w2_Notch0,
d.x2_DLL_Notch_complex0, d.y2_NICD0, d.z2_HE0]
    # Розв'язок рівнянь з урахуванням впливу МП
    # масив із 14 стовпчиків, кількість рядків дорівнює розміру масиву ts, який задає
час ts
    Us = odeint(dU_dt_magn1, U0, ts)
    c1_cytosolic_Ca_s = Us[:, 0]
    n1_not_inactivated_IP3_s = Us[:, 1]
    v1_DLL4_s = Us[:, 2]
    w1_Notch_s = Us[:, 3]
    x1_DLL_Notch_complex_s = Us[:, 4]
    y1_NICD_s = Us[:, 5]
    z1_HE_s = Us[:, 6]
    c2_cytosolic_Ca_s = Us[:, 7]
    n2_not_inactivated_IP3_s = Us[:, 8]
    v2_DLL4_s = Us[:, 9]
    w2_Notch_s = Us[:, 10]
    x2_DLL_Notch_complex_s = Us[:, 11]
    y2_NICD_s = Us[:, 12]
    z2_HE_s = Us[:, 13]
    return ts, \
        c1_cytosolic_Ca_s, n1_not_inactivated_IP3_s, v1_DLL4_s, w1_Notch_s,
x1_DLL_Notch_complex_s, y1_NICD_s, z1_HE_s, \
        c2_cytosolic_Ca_s, n2_not_inactivated_IP3_s, v2_DLL4_s, w2_Notch_s,
x2_DLL_Notch_complex_s, y2_NICD_s, z2_HE_s
def equation_solver_magn2():

```

```

ts = np.linspace(0, ts_max, N_ts_max)
# Визначення початкових умов
U0 = [d.c1_cytosolic_Ca0, d.n1_not_inactivated_IP30, d.v1_DLL40, d.w1_Notch0,
d.x1_DLL_Notch_complex0, d.y1_NICD0, d.z1_HE0,
      d.c2_cytosolic_Ca0, d.n2_not_inactivated_IP30, d.v2_DLL40, d.w2_Notch0,
d.x2_DLL_Notch_complex0, d.y2_NICD0, d.z2_HE0]
# Розв'язок рівнянь з урахуванням впливу МП
# масив із 14 стовпчиків, кількість рядків дорівнює розміру масиву ts, який задає
час ts
Us = odeint(dU_dt_magn2, U0, ts)
c1_cytosolic_Ca_s = Us[:, 0]
n1_not_inactivated_IP3_s = Us[:, 1]
v1_DLL4_s = Us[:, 2]
w1_Notch_s = Us[:, 3]
x1_DLL_Notch_complex_s = Us[:, 4]
y1_NICD_s = Us[:, 5]
z1_HE_s = Us[:, 6]
c2_cytosolic_Ca_s = Us[:, 7]
n2_not_inactivated_IP3_s = Us[:, 8]
v2_DLL4_s = Us[:, 9]
w2_Notch_s = Us[:, 10]
x2_DLL_Notch_complex_s = Us[:, 11]
y2_NICD_s = Us[:, 12]
z2_HE_s = Us[:, 13]
return ts, \
        c1_cytosolic_Ca_s, n1_not_inactivated_IP3_s, v1_DLL4_s, w1_Notch_s,
x1_DLL_Notch_complex_s, y1_NICD_s, z1_HE_s, \
        c2_cytosolic_Ca_s, n2_not_inactivated_IP3_s, v2_DLL4_s, w2_Notch_s,
x2_DLL_Notch_complex_s, y2_NICD_s, z2_HE_s
ts, \
c1_cytosolic_Ca_s, n1_not_inactivated_IP3_s, v1_DLL4_s, w1_Notch_s,
x1_DLL_Notch_complex_s, y1_NICD_s, z1_HE_s, \
c2_cytosolic_Ca_s, n2_not_inactivated_IP3_s, v2_DLL4_s, w2_Notch_s,
x2_DLL_Notch_complex_s, y2_NICD_s, z2_HE_s = \
    equation_solver()
ts_magn, \
c1_cytosolic_Ca_s_magn, n1_not_inactivated_IP3_s_magn, v1_DLL4_s_magn, w1_Notch_s_magn,
x1_DLL_Notch_complex_s_magn, y1_NICD_s_magn, z1_HE_s_magn, \
c2_cytosolic_Ca_s_magn, n2_not_inactivated_IP3_s_magn, v2_DLL4_s_magn, w2_Notch_s_magn,
x2_DLL_Notch_complex_s_magn, y2_NICD_s_magn, z2_HE_s_magn = \
    equation_solver_magn()
ts_magn1, \
c1_cytosolic_Ca_s_magn1, n1_not_inactivated_IP3_s_magn1, v1_DLL4_s_magn1,
w1_Notch_s_magn1, x1_DLL_Notch_complex_s_magn1, y1_NICD_s_magn1, z1_HE_s_magn1, \
c2_cytosolic_Ca_s_magn1, n2_not_inactivated_IP3_s_magn1, v2_DLL4_s_magn1,
w2_Notch_s_magn1, x2_DLL_Notch_complex_s_magn1, y2_NICD_s_magn1, z2_HE_s_magn1 = \
    equation_solver_magn1()
ts_magn2, \
c1_cytosolic_Ca_s_magn2, n1_not_inactivated_IP3_s_magn2, v1_DLL4_s_magn2,
w1_Notch_s_magn2, x1_DLL_Notch_complex_s_magn2, y1_NICD_s_magn2, z1_HE_s_magn2, \

```

```

c2_cytosolic_Ca_s_magn2, n2_not_inactivated_IP3_s_magn2, v2_DLL4_s_magn2,
w2_Notch_s_magn2, x2_DLL_Notch_complex_s_magn2, y2_NICD_s_magn2, z2_HE_s_magn2 = \
    equation_solver_magn2()
# графіки без урахування впливу магнітного поля
plt.xlabel("t")
plt.ylabel("C1(t)")
plt.title("C1 - концентрація Ca+2 в цитозолі")
plt.plot(ts[45000:-1], c1_cytosolic_Ca_s[45000:-1])
plt.show()
plt.xlabel("t")
plt.ylabel("1_DLL4(t)")
plt.title("концентрація 1_DLL4")
plt.plot(ts[45000:-1], v1_DLL4_s[45000:-1])
plt.show()
# графіки урахування впливу магнітного поля
plt.xlabel("t")
plt.ylabel("C1(t)")
plt.title("C1 - концентрація Ca+2 в цитозолі")
plt.plot(ts_magn[45000:-1], c1_cytosolic_Ca_s_magn[45000:-1])
plt.show()
plt.xlabel("t")
plt.ylabel("1_DLL4(t)")
plt.title("концентрація 1_DLL4")
plt.plot(ts_magn[45000:-1], v1_DLL4_s_magn[45000:-1])
plt.show()
# графіки концентрації цитозольного Ca+2 з урахуванням впливу магнітного поля
plt.xlabel("t")
plt.ylabel("C1(t)")
plt.title("C1 - концентрація Ca+2 в цитозолі")
plt.plot(ts_magn1[45000:-1], c1_cytosolic_Ca_s_magn1[45000:-1])
plt.show()
plt.xlabel("t")
plt.ylabel("1_DLL4(t)")
plt.title("концентрація 1_DLL4 ")
plt.plot(ts_magn1[45000:-1], v1_DLL4_s_magn1[45000:-1])
plt.show()

```

$$\frac{dc'_1}{dt'} = q_{rel'_1} - q_{out'_1} - q_{in'_1} + J'_{WSS_1} \quad (1.1a)$$

$$\frac{dc'_1}{dt'} = k'_1 \mu'_1 n'_1 \left( \frac{n'_1 + c'_1}{1 + c'_1} \right) - k'_2 \cdot \frac{c'_1}{k'_4 + c'_1} - \zeta' z'_1 C'_1 + \frac{q_{max_1}}{1 + \alpha \exp\left(-\frac{\beta_{WSS_1}}{k'_1 \mu'_1}\right)} \quad (1.1b)$$

$$\frac{dn'_1}{dt'} = 1 - n'_1 - n'_1 \quad (1.2a)$$

$$\frac{dn'_1}{dt'} = 1 - \frac{c'^2_1}{1 + c'^2_1} - n'_1 \quad (1.2b)$$

$$\frac{dv'_1}{dt'} = \beta' + v'_1 - v'^2_{s_{12}} + v'_{o_2} - k'_7 v'_1 \quad (1.3a)$$

$$\frac{dv'_1}{dt'} = \beta' + \theta' \cdot \frac{c'^2_1}{k'_4 + c'_1} - k'_5 v'_1 w'_2 + k'_6 x'_1 - k'_7 v'_1 \quad (1.3b)$$

$$\frac{dw'_1}{dt'} = -v'^2_{s_{21}} + v'_{o_1} - k'_7 w'_1 \quad (1.4a)$$

$$\frac{dw'_1}{dt'} = -k'_5 v'_1 w'_2 + k'_6 x'_1 - k'_7 w'_1 \quad (1.4b)$$

$$\frac{dv'_2}{dt'} = v'_{s_{21}} - v'_{o_1} - k'_7 x'_1 \quad (1.5a)$$

$$\frac{dx'_1}{dt'} = k'_5 v'_2 w'_1 - k'_6 x'_1 - k'_7 x'_1 \quad (1.5b)$$

$$\frac{dx'_1}{dt'} = v'_1 - k'_7 v'_1 \quad (1.6a)$$

$$\frac{dx'_1}{dt'} = k'_6 x'_1 - k'_7 y'_1 \quad (1.6b)$$

$$\frac{dz'_1}{dt'} = \beta' + v'_{B_1} - k'_7 z'_1 \quad (1.7a)$$

$$\frac{dz'_1}{dt'} = \beta' + \theta' \cdot \frac{y'^2_1}{y'^2_1 + k'_4} - k'_7 z'_1 \quad (1.7b)$$

$$\frac{dc'_2}{dt'} = q_{rel'_2} - q_{out'_2} - q_{in'_2} + J'_{WSS_2} \quad (1.8a)$$

$$\frac{dc'_2}{dt'} = k'_1 \mu'_2 n'_2 \left( \frac{n'_2 + c'_2}{1 + c'_2} \right) - k'_2 \cdot \frac{c'_2}{k'_4 + c'_2} - \zeta' z'_2 C'_2 + \frac{q_{max_2}}{1 + \alpha \exp\left(-\frac{\beta_{WSS_2}}{k'_1 \mu'_2}\right)} \quad (1.8b)$$

$$\frac{dn'_2}{dt'} = 1 - n'_2 - n'_2 \quad (1.9a)$$

$$\frac{dn'_2}{dt'} = 1 - \frac{c'^2_2}{1 + c'^2_2} - n'_2 \quad (1.9b)$$

$$\frac{dv'_2}{dt'} = \beta' + v'_2 - v'^2_{s_{21}} + v'_{o_1} - k'_7 v'_2 \quad (1.10a)$$

$$\frac{dv'_2}{dt'} = \beta' + \theta' \cdot \frac{c'^2_2}{k'_4 + c'_2} - k'_5 v'_2 w'_1 + k'_6 x'_2 - k'_7 v'_2 \quad (1.10b)$$

$$\frac{dw'_2}{dt'} = -v'^2_{s_{12}} + v'_{o_2} - k'_7 w'_2 \quad (1.11a)$$

$$\frac{dw'_2}{dt'} = -k'_5 v'_2 w'_1 + k'_6 x'_2 - k'_7 w'_2 \quad (1.11b)$$

$$\frac{dx'_2}{dt'} = v'_{s_{12}} - v'_{o_2} - k'_7 x'_2 \quad (1.12a)$$

$$\frac{dx'_2}{dt'} = k'_5 v'_1 w'_2 - k'_6 x'_2 - k'_7 x'_2 \quad (1.12b)$$

$$\frac{dx'_2}{dt'} = v'_2 - k'_7 v'_2 \quad (1.13a)$$

$$\frac{dx'_2}{dt'} = k'_6 x'_2 - k'_7 y'_2 \quad (1.13b)$$

$$\frac{dz'_2}{dt'} = \beta' + v'_{B_2} - k'_7 z'_2 \quad (1.14a)$$

$$\frac{dz'_2}{dt'} = \beta' + \theta' \cdot \frac{y'^2_2}{y'^2_2 + k'_4} - k'_7 z'_2 \quad (1.14b)$$

Формули (1.1a)-(1.14b) задають 14 рівнянь для двох клітин. Для перших 7 рівнянь індекси  $i = 1, j = 2$ ,

для наступних 7 рівнянь індекси  $i = 2, j = 1$ , нумерують потоки (Таблиця 2.2) та динамічні змінні (Таблиця 2.1),

які відносяться до першої та другої клітини відповідно (див. ліву та праву клітини на Рис. 2.1).

Вирази для потоків надано в Таблиці 2.2, значення безрозмірних констант моделі надано в Таблиці 2.3).

Наступні початкові умови використані в моделі [25] (індекс  $i=1,2$  – це номер клітини):

$$C'(0)_i = 0.200165, n'(0)_i = 0.961477, v'(0)_i = 0.1, w'(0)_i = 0, x'(0)_i = 0, y'(0)_i = 0, z'(0)_i = 0$$

Таблиця 2.1 - Динамічні змінні у другій моделі динаміки кальцію. Позначення «*conc*» означає одиниці концентрації.

Враховуючи відсутність експериментальних вимірювань концентрацій білків, ми використовуємо одиниці концентрації (*conc*=с.у.) як одиницю для представлення відносних концентрацій білків у моделі, як це було запропоновано в [27]. Індекс номеру клітини для кожної динамічної змінної та кожної константи в таблицях опущено, щоб зробити позначення менш громіздкими.

Динамічна змінна	Розмірне позначення	Зв'язок між розмірною та безрозмірною змінною	Безрозмірне позначення
1	2	3	4
Час	$t, s$	$t = \tau_n t'$	$t'$
Частка рецепторів IP3, не інактивованих кальцієм	$n$	$n = n'$	$n'$
Ca2+ в цитозолі (концентрація кальцію в цитозолі)	$C, \mu M$	$C = k_1 C'$	$C'$
концентрація DLL4	$v, conc$	$v' = v$	$v'$
концентрація Notch	$w, conc$	$w' = w$	$w'$
концентрація комплексу DLL-Notch	$x, conc$	$x' = k'_9 x$	$x'$
Концентрація NICD у клітині	$y, conc$	$y' = k'_9 y$	$y'$
Концентрація білків родини Hairy and Enhancer-of-split (HE) в клітині.	$z, conc$	$z' = k'_9 z$	$z'$

**Плакат №1 до захисту магістерської атестаційної роботи на тему: Вплив коливань концентрації внутрішньоклітинного кальцію на тип фенотипу ендотеліальних клітин та розвиток серцево-судинних захворювань.**

**Студентки групи БІ-21мп Резанової А.М.**

**Керівник д.т.н Горобець С.В.**