

ŽILINSKÁ UNIVERZITA V ŽILINE

---

AUTOREFERÁT  
DIZERTAČNEJ PRÁCE

---

Žilina, apríl, 2016

Mgr. Renáta Tóthová

**Žilinská univerzita v Žiline**  
**Fakulta riadenia a informatiky**

**Mgr. Renáta Tóthová**

Autoreferát dizertačnej práce

**Vývoj a implementácia biomedicínskych modelov  
vhodných na modelovanie mikrofluidických zariadení**

---

Názov dizertačnej práce

na získanie akademického titulu „**philosophiae doctor**“ (**PhD.**)  
v študijnom programe doktorandského štúdia

**aplikovaná informatika**

v študijnom odbore

**9.2.9 aplikovaná informatika**

Žilina, apríl, 2016

Dizertačná práca bola vypracovaná v dennej forme doktorandského štúdia na Katedre softvérových technológií, Fakulte riadenia a informatiky Žilinskej univerzity v Žiline

**Predkladateľka**

Mgr. Renáta Tóthová  
Žilinská univerzita v Žiline  
Fakulta riadenia a informatiky  
Katedra softvérových technológií

**Školiteľ**

doc. Mgr. Ivan Cimrák, Dr.  
Žilinská univerzita v Žiline  
Fakulta riadenia a informatiky  
Katedra softvérových technológií

**Oponenti**

prof. Ing. Martin Klimo, PhD.  
Žilinská univerzita v Žiline  
Fakulta riadenia a informatiky  
Katedra informačných sietí

doc. RNDr. Peter Frolkovič, PhD.  
Slovenská Technická Univerzita v Bratislave  
Stavebná fakulta  
Katedra matematiky a deskriptívnej geometrie

Autoreferát bol rozoslaný dňa: .....

Obhajoba dizertačnej práce sa koná dňa ..... o ..... hod. pred komisiou pre obhajobu dizertačnej práce schválenu odborovou komisiou v študijnom odbore **9.2.9 aplikovaná informatika**, v študijnom programe **aplikovaná informatika**, vymenovanou dekanom Fakulty riadenia a informatiky Žilinskej univerzity v Žiline dňa .....

**prof. Ing. Martin Klimo, PhD.**  
predseda odborovej komisie

študijného programu **aplikovaná informatika**  
v študijnom odbore **9.2.9 aplikovaná informatika**  
Fakulta riadenia a informatiky  
Žilinská univerzita  
Univerzitná 8215/1  
010 26 Žilina

# Obsah

<b>1</b>	<b>Úvod</b>	<b>5</b>
1.1	Motivácia . . . . .	5
1.2	Ciele práce . . . . .	6
<b>2</b>	<b>Simulačný model</b>	<b>7</b>
2.1	Object-in-fluid modul . . . . .	7
2.1.1	Modelovanie tekutiny . . . . .	7
2.1.2	Elastické objekty . . . . .	8
2.1.3	Interakcia objektov s tekutinou . . . . .	8
2.2	Škálovateľnosť koeficientov . . . . .	8
2.3	$\mathcal{F}$ metrika . . . . .	9
<b>3</b>	<b>Model červenej krvinky</b>	<b>9</b>
3.1	Biologická RBC . . . . .	10
3.1.1	Porovnanie modelu RBC s biologickou RBC . . . . .	10
3.2	Analýza správania sa buniek v šmykovom toku . . . . .	10
3.3	Kalibrácia modelu RBC . . . . .	12
<b>4</b>	<b>Aplikácie OIF modulu</b>	<b>14</b>
4.1	Tok buniek v periodickom poli prekážok . . . . .	14
4.2	Optimalizácia mikrofluidických zariadení z pohľadu poškodenia buniek . . . . .	15
4.2.1	Analýza navrhnutého indexu poškodenia . . . . .	16
4.2.2	Vplyv hustoty toku na poškodenie . . . . .	18
<b>5</b>	<b>Záver</b>	<b>21</b>
5.1	Budúci výskum . . . . .	21
5.2	Publikované práce . . . . .	22

# 1 Úvod

V tejto práci je popísaný, analyzovaný a na konkrétnu analýzu použitý počítačový (simulačný) model, umožňujúci skúmanie a analýzu toku elastických objektov v homogénnej tekutine v mikrofluidických zariadeniach. Rozumie sa tým zariadenie, ktoré má aspoň jeden z rozmerov v jednotkách až desiatkach  $\mu\text{m}$  a slúži najmä na skúmanie vzorky, separáciu alebo záchyt buniek.

## 1.1 Motivácia

Výskumu krvi, biologických, fyzikálnych, či mechanických vlastností a funkcií jej jednotlivých častí sa venuje veľká pozornosť. Môže nám to umožniť predikciu, včasnú diagnostiku a liečbu rôznych ochorení.

Skúmanie krvi a jej vlastností prebieha na rôznych úrovniach. Z pohľadu veľkosti skúmaných častíc môžeme hovoriť o makroskopickej, mezoskopickej a mikroskopickej úrovni. Na makroskopickej úrovni vnímame krv ako homogénnu tekutinu, v ktorej nerozlišujeme jednotlivé zložky a častice. Mezoskopickú úroveň môžeme označiť aj ako bunkovú, kedy sa na krv pozeráme na úrovni buniek. To znamená, že krv považujeme za zmes krvných buniek a homogénnej krvnej plazmy. Na mikroskopickej úrovni vnímame už molekuly a atómy, z ktorých sa jednotlivé častice krvi skladajú.

Z pohľadu spôsobu skúmania môžeme použiť hrubé delenie na skúmanie *in vivo*, *in vitro* a *in silico*. *In vivo* predpokladá skúmanie a vykonávanie experimentov s biologickými vzorkami v živých organizmoch. Skúmanie *in vitro* je uskutočňované s biologickými vzorkami v umelých zariadeniach, napr. v skúmačke, mikrofluidickom zariadení. *In silico* oblasť je relatívne mladá oproti predchádzajúcim dvom, skúmanie sa vykonáva pomocou simulačných modelov v počítači.

*In silico* prístup predpokladá existenciu simulačného modelu, ktorý bude dostatočne presne simulovať správanie sa krvi alebo krvnej vzorky v uvažovaných prostrediach - cievy alebo umelé zariadenia. Vytvorenie takého modelu predstavuje veľkú výzvu. Umožnil by nám vykonávanie prakticky neobmedzeného počtu simulácií, ktorých výsledky by mohli byť použité na rôzne účely. Model popísaný v tejto práci sa sústreďí na optimalizáciu zariadení, slúžiacich na testovanie a analýzu biologických vzoriek, záchyt a separáciu vybraných buniek a podobne.

## 1.2 Ciele práce

Predložená práca vznikla ako súčasť činnosti výskumnej skupiny Cell-in-fluid [1] a sčasti nadväzuje na dizertačnú prácu [14]. Cieľom výskumnej skupiny je vývoj robustného modelu, ktorý modeluje tok homogénnej tekutiny s vnorenými bunkami a umožní návrh a testovanie mikrofluidických zariadení in silico, ktoré by mali slúžiť najmä na záchyt a separáciu vybraných typov buniek.

Hlavné ciele práce sú:

- A) oboznámenie sa so súčasným stavom problematiky,
- B) navrhnuť zmeny existujúceho modelu vedúce k jeho vylepšeniu a implementovať ich,
- C) verifikácia a testovanie modelu červenej krvinky,
- D) návrh a realizácia in silico experimentov vedúcich k optimalizácií mikrofluidických zariadení.

Na začiatku práce bolo nevyhnutné oboznámiť sa s existujúcim simulačným modelom a jednotlivými nástrojmi, ktoré su potrebné na prácu s ním - bod A). Bod B) z cieľov práce predstavuje analýzu simulačného modelu najmä z pohľadu elastických modulov. V bode C) sme sa zamerali na návrh modelu červených krviniek, testovali sme nakoľko sa náš model správa porovnateľne s biologickou krvinkou a bola vykonaná kalibrácia modelu na základe výsledkov experimentov. V poslednom bode D) boli navrhnuté a realizované in silico experimenty, resp. simulácie, ktoré demonštrujú využitie nášho modelu na optimalizáciu mikrofluidických zariadení.

Väčšina výsledkov počas štúdia bola publikovaná v anglickom jazyku. Dizertačná práca je písaná v slovenskom jazyku. Preto, z dôvodu prehľadnosti a jednoznačnosti, sú v uvedených vzorcoch a vzťahoch ponechané anglické názvy alebo skratky. Tie sú vždy vysvetlené v prislúchajúcom texte. Taktiež je v číslach používaná anglická desatinná "bodka", nie desatinná "čiarka". Vzhľadom na to, že autoreferát má obmedzený rozsah, v niektorých kapitolách uvádzame len veľmi stručný prehľad obsahu textu, ktorý je uvedený v dizertačnej práci.

Uvedené výsledky vznikali v spolupráci s celou výskumnou skupinou. Autorka samostatne navrhla a vykonala kalibráciu modelu RBC a analýzu poškodenia buniek v zariadení.

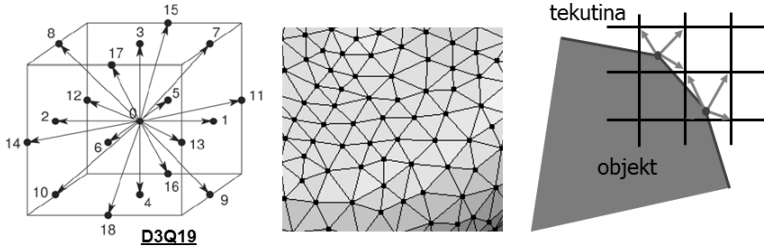
## 2 Simulačný model

Cieľom nášho modelu je umožniť navrhovanie a testovanie mikrofluidických zariadení in silico, t.j. pomocou simulácií v počítači, dostatočne jednoduchým spôsobom, aby jeho použitie bolo možné v odbornej verejnosti. Model umožňuje simulovať tok elastických objektov v tekutine v kanáloch s pevnými stenami a prekážkami na mezoskopickú úroveň, t.j. na úrovni buniek. Rozmery uvažovaných objektov sú rádovo v  $\mu\text{m}$  a zariadenia sú rádovo v desiatkach až stovkách  $\mu\text{m}$ .

### 2.1 Object-in-fluid modul

Object-in-fluid modul bol vyvinutý výskumnou skupinou Cell-in-fluid [1] ako súčasť programového balíka ESPResSo, bližšie v [2]. Tento balík je primárne určený na vykonávanie simulácií dynamiky mnohočasticových systémov na úrovni molekúl a atómov.

V nasledujúcich kapitolách sú stručne popísané vybrané súčasti balíka ESPResSo: lattice-Boltzmannova metóda (LBM) pre tekutinu, modul Object-in-fluid pre elastické objekty (OIF) a metóda vnorenej hranice pre interakcie (IBM - z angl. immersed boundary method). Náčrt jednotlivých častí je uvedený na Obr. 1. Podrobnejšie popisy sú uvedené v [5, 6, 14].



**Obr. 1:** Časti modelu - zľava doprava: pravidelná pevná sieť pre tekutinu, nepravidelná trojuholníková sieť pre objekty a interakcia objekt - tekutina.

#### 2.1.1 Modelovanie tekutiny

Tekutina je modelovaná pomocou LBM [16], v ktorej je spojité tekutina diskretizovaná do bodov v pevnej kubickú sieti. Použitá je D3Q19 verzia LBM - trojrozmerný priestor, 19 diskrétnych smerov  $e_i$ , kde  $i = 0, 1, \dots, 18$ , viď Obr. 1.

### 2.1.2 Elastické objekty

Pomocou nášho modelu simulujeme tok elastických objektov - buniek. To znamená, že naše objekty sa deformujú pod vplyvom vonkajších síl a majú tendenciu sa vracieť do pôvodného relaxovaného tvaru. Elastické objekty sú pokryté nepravidelnou trojuholníkovou sieťou hmotných bodov, viď Obr. 1. Pohyb jednotlivých bodov siete sa riadi Newtonovskými rovnicami. Sila, pôsobiaca na jednotlivé body, je výslednica pôsobiacich elastických síl, ktoré sú popísané nižšie a síl z interakcií medzi objektom a tekutinou, jednotlivými objektami a objektom a prekážkami, resp. stenami.

Elastické správanie zabezpečuje 5 modulov. Ku každému modulu prislúcha elastická sila, ktorá závisí od hodnoty elastického koeficientu a zmeny objektu. Rozlišujeme modul pružnosti (závisí od zmeny dĺžky hrany medzi bodmi), modul ohybu (uhol medzi susednými trojuholníkmi), modul zachovania lokálnej plochy (plocha jednotlivých trojuholníkov), modul zachovania globálnej plochy (celková plocha objektu) a modul zachovania globálneho objemu (celkový objem objektu). Sily pôsobia v jednotlivých bodoch trojuholníkovej siete na povrchu objektu, pričom všetky pôsobiace sily v jednom bode sa vektorovo sčítavajú.

### 2.1.3 Interakcia objektov s tekutinou

Interakcia objektov s tekutinou je modelovaná pomocou IBM. Interakcia je obojsmerná, objekty pôsobia na tekutinu a tekutina pôsobí na objekty. Kým v prípade tekutiny je použitý Eulerovský prístup - tekutina je modelovaná pevnou sieťou bodov a sledujeme stav v jednotlivých bodoch siete, na objekty pozeráme cez Lagrangeovský prístup - sledujeme stav v bode, ktorý sa pohybuje v priestore. Na popísanie interakcie medzi týmito dvoma odlišnými sieťami je využitý tzv. drag-force prístup, bližšie je popísaný napríklad v [9]. V praxi je pôsobenie sily interpolované do okolitých bodov tekutiny, resp. bodov objektu, náčrt je uvedený na Obr. 1.

## 2.2 Škálovateľnosť koeficientov

V tejto časti sme sa zaoberali vplyvom zmeny počtu bodov na povrchu objektu na hodnotu elastických koeficientov. Zmenou počtu bodov sa mení hustota siete bodov na povrchu objektu, čo má vplyv na jednotlivé elastické moduly, ktoré sú zodpovedné za správanie sa objektu. Zmenou počtu bodov sa nezmení celkový objem a povrch objektu a takmer sa nezmenia uhly, ktoré zvierajú susedné trojuholníky. Zmenia sa však dĺžky hrán medzi bodmi a tiež plochy trojuholníkov na povrchu. Z tohto pohľadu potom



zmena počtu bodov by nemala mať vplyv na modul ohybu a zachovania globálnej plochy. Čiastočne by mala mať vplyv na modul zachovania globálneho objemu, keďže vo vzťahu pre modul vystupuje plocha jednotlivých trojuholníkov. Významný vplyv bude mať na modul pružnosti a zachovania lokálnej plochy, pretože dĺžky hrán sa zmenou počtu bodov triangulácie výrazne menia. Po analýze modulu pružnosti a modulu pre zachovanie lokálnej plochy sme zvolili taký ich tvar, ktorý je najmenej citlivý na zmeny počtu bodov na povrchu.

## 2.3 $\mathcal{F}$ metrika

Náš model využíva tzv. silový prístup, v ktorom v jednotlivých bodoch siete definujeme pôsobiace sily. tento prístup je použitý napríklad aj v [10, 19]. Iným prístupom je tzv. energetický prístup, v ktorom sa predpokladá, že objekt má v pokoji nulovú energiu, resp. energiu rovnovážneho stavu a pri zmenách má objekt snahu minimalizovať svoju energiu na pôvodnú hodnotu. Tento prístup je napríklad popísaný a použitý v [13, 15, 18]. V každom uvedenom modeli je použitý iný tvar pre energie. Preto sme navrhli a definovali tzv.  $\mathcal{F}$  metriku, ktorá nám jednoduchým spôsobom umožňuje ohodnotiť, aký podiel na deformácií majú jednotlivé elastické moduly v našom simulačnom modeli. Označme  $\nu$  bod trojuholníkovej siete a  $\mathbf{F}_s(e_i)$  pôsobiacu silu pružnosti v danom bode  $\nu$  od hrany  $e_i$ . Potom príspevok od modulu pružnosti v danom bode  $\tilde{\mathbf{F}}_s(\nu)$  vypočítame ako vektorový súčet jednotlivých síl pružnosti. Ak sčítame príspevky vo všetkých bodoch objektu, dostávame príspevok pružinového modulu pre celý objekt  $\mathcal{F}_s$ . Rovnako postupujeme pre ostatné moduly, celkovú hodnotu  $\mathcal{F}$  metriky pre daný objekt v danom čase vypočítame ako sumu jednotlivých príspevkov od elastických modulov.

Vykonalí sme viacero simulácií, v ktorých sme rôzne deformedovali guľu a zaznamenávali sme hodnoty jednotlivých  $\mathcal{F}$  metrik. Výsledky nám potvrdili, že  $\mathcal{F}$  metriky je možné použiť ako alternatívy ku kvalitatívnemu ohodnoteniu energetického stavu telesa. Zaujímavým využitím  $\mathcal{F}$  metriky môže byť grafické zobrazenie jednotlivých príspevkov alebo celkovej hodnoty  $\mathcal{F}$ . Poskytuje nám informáciu o lokálnom stave na povrchu.

## 3 Model červenej krvinky

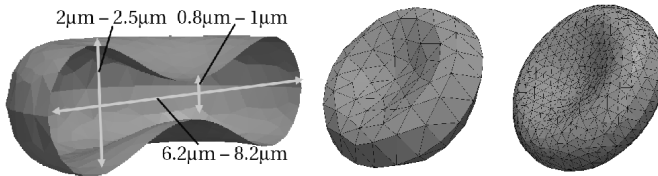
Jedna z hlavných oblastí použitia nášho modelu je modelovanie toku červených krviniek (RBC z anglického red blood cell) v mikrofluidickom zaria-

dení. Je dôležité, aby model RBC bol tvarovo podobný biologickej RBC a elastické správanie sa bolo porovnateľné so správaním sa biologickej RBC.

### 3.1 Biologická RBC

RBC sú dôležité, úzko špecializované krvné bunky. Nachádzajú sa v krvi všetkých stavovcov a ich hlavnou úlohou je prenos kyslíka z pľúc do tkanív a späťne oxidu uhličitého z tkanív do pľúc.

Na Obr. 2 vľavo je zobrazený rez RBC s priemernými rozmermi. Náš model modeluje len membránu RBC. Súčasťou membrány biologickej bunky je lipidová dvojvrstva so sieťou viacerých proteínov, ktoré tvoria akúsi nosnú konštrukciu membrány a sú zodpovedné za elastické správanie sa krvinky. Hlavný proteín tejto siete sa nazýva spektrín. Môžeme si ho predstaviť ako sieť pružín na povrchu membrány, ktoré sa môžu naťahovať, stláčať a ohýbať pod vplyvom vonkajšíc síl. Ak na bunku žiadne síly nepôsobia, sieť pružín vráti membránu bunky do pôvodného relaxovaného tvaru. Popis mechanických a reologických vlastností RBC je uvedený napríklad v [3, 4].



**Obr. 2:** Vľavo je rez membránou RBC s priemernými rozmermi biologickej bunky. Vpravo je model RBC so 141 a 786 bodmi na povrchu.

#### 3.1.1 Porovnanie modelu RBC s biologickou RBC

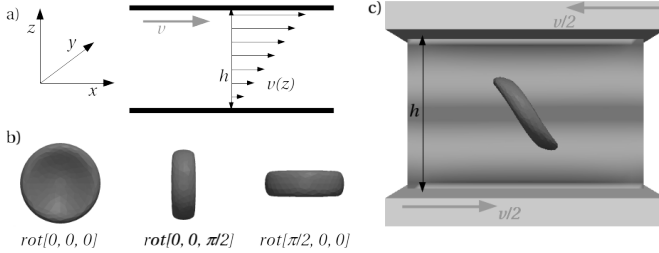
Bikonkávny tvar RBC je popísaný analytickou funkciou v [11]. Najčastejšie v našich simuláciách používame model RBC, ktorý vznikol pokrytím plochy danej analytickou funkciou trojuholníkmi, vid' Obr. 2 vpravo. Jednotlivé objekty môžeme generovať na rôznych pozíciách, s rôznym natočením a tým simulovať náhodné rozmiestnenie buniek v tekutine. V závislosti od počtu bodov na povrchu sa líšia geometrické parametre modelov.

### 3.2 Analýza správania sa buniek v šmykovom toku

Motiváciou k tejto štúdií bola informácia v [12], že pri relatívnej zmene povrchu RBC o 4% dochádza k okamžitej deštrukcii - roztrhnutiu bunky a

pri dlhodobejšej zmene o 2% taktiež môže dôjsť k deštrukcii bunky. Zaujímalo nás, čo sa deje na lokálnej úrovni. Ako sa v našom modeli relatívne mení plocha jednotlivých trojuholníkov, ak celková plocha sa zmení o 4%?

Návrh simulácie je uvedený na Obr. 3. Spustili sme viacero simulácií s rôznym počiatočným natočením bunky a rôznou hodnotou rýchlosti toku, t.j. šmykového napätia  $\tau$ . Taktiež sme menili hodnotu elastického koeficientu pre zachovanie globálnej plochy  $k_{ag}$ .

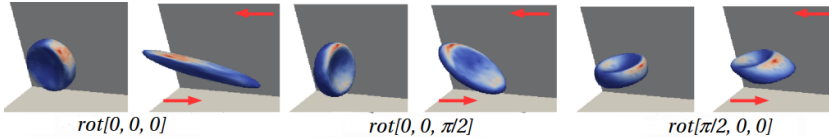


**Obr. 3:** V a) je náčrt Couette-ovho toku v kanáli, kde horná platňa sa pohybuje rýchlosťou  $v$  a spodná sa nehýbe. Vnútri kanála je rýchlosť toku funkcia výšky  $z$ . V b) sú zobrazené zvolené natočenia RBC vzhľadom na smer toku tekutiny a k nim prislúchajúce označenia. V c) je zobrazená samotná simulácia RBC v šmykovom toku. Obe platne sa navzájom opačne pohybujú rýchlosťou  $v/2$ . Farba tekutiny zodpovedá jej rýchlosti od najväčšej pri platni po najmenšiu uprostred kanála.

Z výsledkov simulácií vyplýva, že vo všeobecnosti sa bunka najprv prudko natiahne na začiatku simulácie. Kritickú hodnotu natiahnutia dosiahne pre rôzne natočenia v rôznom čase a pri významne rôznej hodnote šmykového napätia. Následne natiahnutie poklesne a bunka začne v toku rotovať. Pri rotácii sa periodicky mení relatívne plošné natiahnutie. Čím je bunka tuhšia (tuhosť rastie so zvyšovaním  $k_{ag}$ ), tým je nutné väčšie napätie na dosiahnutie rovnakého plošného natiahnutia. Závislosť  $\tau$  (pri ktorom bola dosiahnuté kritické natiahnutie) od  $k_{ag}$  je takmer lineárna, t.j. čím väčšie šmykové napätie, tým väčšie plošné natiahnutie, resp. deformácia bunky a čím vyššie napätie, tým skôr a väčšie je maximálne natiahnutie dosiahnuté.

Následne sme analyzovali lokálne natiahnutie jednotlivých trojuholníkov na povrchu. Napriek tomu, že globálne (celkové) plošné natiahnutie bunky dosiahlo maximálne 4%, lokálne časti povrchu bunky (membrány) sa natiahli významne viac. Zaznamenali sme niekoľko trojuholníkov, ktorých plocha sa zväčšila o 100%. Definovali sme kumulatívne poškodenie membrány  $\Upsilon$ , ktoré berie do úvahy veľkosť aj dĺžku trvania natiahnutia.

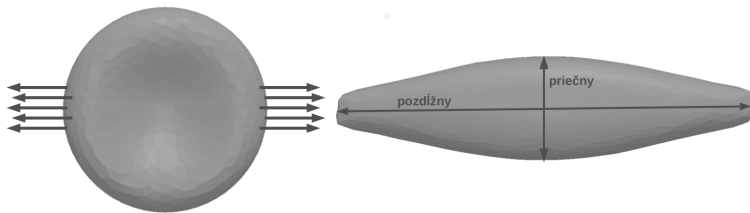
Na Obr. 4 pre dané natočenie je zobrazený tvar bunky na začiatku simulácie a v okamihu dosiahnutia kritického plošného natiahnutia. Červenými šípkami je znázornený smer toku tekutiny. Tento okamih nastane v rôznom čase pre rôzne natočenia. Zafarbenie membrány na obrázku reprezentuje hodnoty  $\Upsilon$  pre jednotlivé trojuholníky od najnižšej modrej po najvyššiu červenú. Týmto spôsobom vieme lokalizovať najviac natiahnuté (deformované) oblasti.



**Obr. 4:** Pre každé počiatočné natočenie bunky je uvedený obrázok pre jej tvar na začiatku simulácie a v okamihu dosiahnutia kritického plošného natiahnutia. Vyfarbenie zodpovedá hodnote  $\Upsilon$  pre jednotlivé trojuholníky od najnižšej modrej po najvyššiu červenú v okamihu kritického natiahnutia. Červené šípky znázorňujú smer toku tekutiny.

### 3.3 Kalibrácia modelu RBC

Pre kalibráciu modelu RBC sme použili výsledky tzv. naťahovacieho experimentu s biologickou RBC, ktorý je popísaný v [7]. Stručne povedané: biologická RBC bola naťahovaná známou silou a bola meraná zmena dĺžky priemerov, viď Obr. 5.



**Obr. 5:** Vľavo je začiatok simulácie, bunka bola naťahovaná aplikovaním sily v niekoľkých bodoch siete na povrchu bunky, znázornené sú čiernymi šípkami. Vpravo je tvar bunky v relaxovanom stave na konci simulácie, pôsobiace sily sú v rovnováhe. Merané boli znázornené priemery.

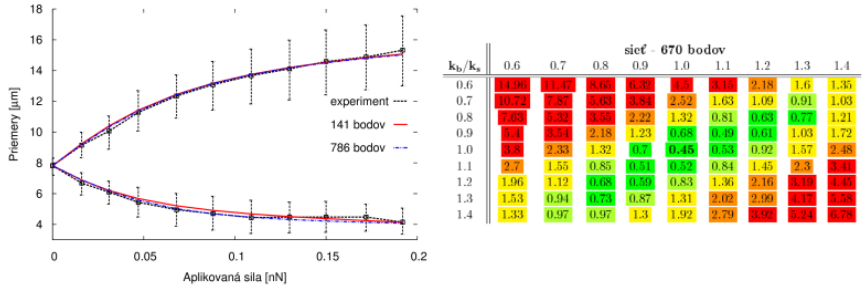
V našom modeli sme zvolili sadu piatich hodnôt elastických koeficientov a bunku natiahli zvolenou silou. Po dosiahnutí rovnováhy, t.j. bunka prestala meniť tvar, sme zaznamenali hodnotu pozdĺžneho a priečného priemeru. Krok sme zopakovali pre ďalšie hodnoty sily a výsledky zaznamenali

do grafu ako závislosť zmeny priemerov od aplikovanej sily. Následne sme simulácie zopakovali pre inú sadu elastických koeficientov. Výsledky sme porovnali s experimentálnymi dátami. Na kvantitatívne ohodnotenie, ako dobre kopírujú dáta zo simulácií experimentálne dáta, sme použili súčet najmenších štvorcov chyby  $SE$ . Postup sme opakovali pre rôzne kombinácie elastických koeficientov a našli sme sadu s minimálnou chybou  $SE$ .

Uvedeným postupom sme nakalibrovali model so 141 a 786 bodmi na povrchu. Z nájdených koeficientov pre tieto siete sme lineárnou interpoláciou určili koeficienty pre siete so 374 a 670 bodmi.

Analyzovali sme citlivosť jednotlivých koeficientov na zmenu. Z hodnôt vyplýva, že model RBC je veľmi citlivý na zmenu koeficientov modulu pružnosti  $k_s$  a ohybu  $k_b$  v porovnaní s ostatnými koeficientami.

Na Obr. 6 je vľavo uvedený graf závislostí nameraných priemerov bunky od aplikovanej sily pre siete so 141 a 786 bodmi a pre sady koeficientov s minimálnym  $SE$ , vidíme veľmi dobrú zhodu s experimentálnymi dátami. Vpravo je tabuľka hodnôt  $SE$  zo simulácií nahačovania pre rôzne hodnoty koeficientov  $k_s$  a  $k_b$ , predikovaná hodnota je v strede tabuľky. Predikované hodnoty sú v zelenej oblasti s najmenšími hodnotami  $SE$ .



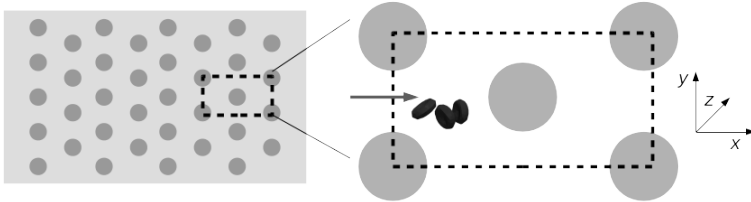
**Obr. 6:** Vľavo závislosť zmeny priemerov bunky od aplikovanej externej sily. Znázornené sú výsledky z experimentu spolu s rozptylom hodnôt a namerané hodnoty zo simulácie so sieťou so 141 a 786 bodmi. Znázornené krivky predstavujú najmenšie dosiahnuté hodnoty  $SE$  pre dané siete. Vpravo hodnoty  $SE$  pre kombinácie násobkov predikovaných hodnôt elastických koeficientov pre sieť so 670 bodmi. Farba položiek sa mení od červenej - najvyššej hodnoty chyby po zelenú - najnižšia hodnota. Predikovaná hodnota je uprostred tabuľky.

## 4 Aplikácie OIF modulu

V nasledujúcich kapitolách sú uvedené dve štúdie, ktoré načrtávajú možnosti nášho modelu. Máme ambíciu, aby model bol v praxi využiteľný na relatívne rýchle a lacné štúdium dizajnu (geometrie) mikrofluidických zariadení, za účelom ich optimalizácie. Rýchlosť závisí hlavne od výpočtového výkonu dostupných počítačov, resp. klastrov počítačov. Pod lacnou cenou chápeme fakt, že k štúdiám nie je potrebné fyzicky vyrábať dané zariadenie, nie sú potrebné ani vzorky tekutiny. Zároveň je možné spustiť v praxi ľubovoľný počet opakovaní a obmien simulácií.

### 4.1 Tok buniek v periodickom poli prekážok

Pod periodickým poľom prekážok sa rozumie mikrofluidické zariadenie, v ktorom sa nachádzajú periodicky sa opakujúce prekážky. V tomto prípade ide o pole stĺpikov, viď Obr. 7 vľavo. Vpravo je náčrt simulačného boxu s periodickými okrajovými podmienkami.



**Obr. 7:** Vľavo je náčrt periodického poľa a zvoleného simulačného boxu. Vpravo je náčrt simulačného boxu, šípka znázorňuje smer toku tekutiny, čierna čiarkovaná čiara znázorňuje hranice boxu s periodickými okrajovými podmienkami.

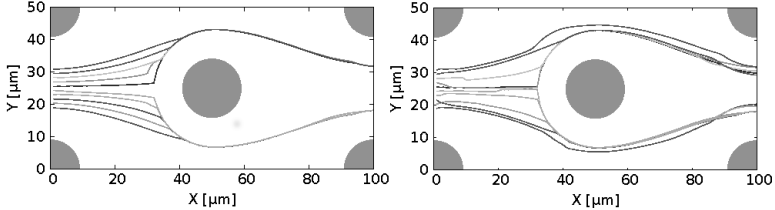
V tejto štúdii sme sa zamerali jednak na potvrdenie hypotézy, že väčšia hustota buniek vo vzorke vplýva na trajektóriu CTC buniek v zariadení a tým pádom aj na pravdepodobnosť záchytu týchto buniek a na návrh modelu pre odhad miery záchytu buniek.

Pre odhad miery záchytu  $P_a$  sme navrhli zjednodušený vzťah, ktorý vychádza z práce [8]:  $P_a(\tau, A_c) = aA_c \exp\left[-b\frac{\tau}{A_c}\right]$ , kde  $A_c$  je veľkosť plochy interakcie medzi bunkou a funkčným povrchom,  $\tau$  je šmykové napätie v toku,  $a$  a  $b$  sú konštanty, ktoré môžu byť určené empiricky z experimentu pre konkrétny typ buniek a povrchov, príkladom je štúdia [20].

Boli spustené simulácie pre 4 rôzne polomery slpikov - 7, 9, 11,  $13\mu m$ , s 3 rôznymi početnosťami - 10, 50, 100 buniek a pre 10 rôznych počiatoč-

ných polôh CTC na začiatku boxu ( $x = 1\mu m$ ).

Zaznamenávali sme viaceré dáta. Na Obr. 8 je načrnuté, ako RBC ovplyvňujú pohyb CTC. Pri 10 RBC (vľavo) je vplyv minimálny, pri 100 RBC (vpravo) rozoznávame zmeny v trajektóriách. Podobne sme skúmali aj pohyb jednotlivých RBC.



**Obr. 8:** Typické trajektórie CTC v simulácií s 10 RBC - vľavo a so 100 RBC - vpravo. Každá krivka korešponduje s polohou stredu CTC pri rôznom počiatočnom umiestnení.

V ďalšom kroku nás zaujímal odhad miery záchytu podľa uvedeného vzťahu. Zamerali sme na kvalitatívne ohodnotenie jednotlivých konfigurácií - 4 rôzne polomery prekážok/stĺpikov a 3 rôzne počty buniek. Pre každú konfiguráciu a počiatočnú polohu CTC sme spustili 10 simulácií, ktoré sa líšili náhodným rozmiestnením RBC. Definovali sme vektor počiatočných polôh CTC a k nemu prislúchajúci vektor koncových polôh. Koncové polohy sme ohodnotili váhou, podľa toho, ako často sa bunka ocitla v danej koncovej polohe. Jednotlivé koncové pozície predstavovali počiatočné pozície nasledujúceho prechodu boxom - ďalšej iterácie. Počet iterácií zodpovedá počtu prechodov simulačným boxom, resp. veľkosti zariadenia.

Z nameraných a vypočítaných hodnôt vychádza, že pri najmenšom stĺpiku miera záchytu rastie s počtom buniek. Čím viac buniek, tým je pravdepodobnejšie, že CTC sa dostane do blízkosti stĺpika. Naopak, pri väčších polomeroch miera záchytu klesá. V tomto prípade pravdepodobne do hry vstupuje fakt, že pre menej voľného priestoru RBC môžu CTC pritláčať k stĺpikom, ale zároveň sa aj dostať medzi stĺpik a CTC, a tak naopak znemožniť jej priblíženie.

## 4.2 Optimalizácia mikrofluidických zariadení z pohľadu poškodenia buniek

V tejto štúdii sme sa zamerali na analýzu správania sa buniek pri prechode mikro kanálom. Výsledky z tohto typu simulácií môžu pomôcť v navrhovaní

dizajnu zariadení tak, aby sa minimalizovalo poškodenie buniek.

Motiváciou pre nás boli práce [17] a [21]. Autori v nich uvádzajú popis a výpočet tzv. indexu poškodenia krvi  $BDI$ . Tento index pre vybranú geometriu je počítaný sčítaním lokálnych šmykových napätí pozdĺž prúdnic toku tekutiny vnútri zariadenia. Slúži na odhad možného mechanického napätia, ktoré vedie k deformáciám, poškodeniu až k deštrukcii RBC.

Náš simulačný model poskytuje informácie o zmene jednotlivých objektov v toku tekutiny. Zaujímalo nás, či je možné navrhnúť rozšírený index poškodenia buniek  $CDI$ , kde by boli zahrnuté vzájomné interakcie medzi bunkami, tekutinou a stenami zariadenia.

Pre odhad miery poškodenia buniek sme definovali nasledovné veličiny. Kumulatívnu odchýlku globálnej plochy  $CDG(cell) = \sum_{time} \frac{|S-S_0|}{S_0}$  pre jednu bunku, kde  $time$  je doba, počas ktorej bunka prechádza sledovanou (záujmovou) oblasťou kanála,  $S$  je aktuálna veľkosť plochy bunky,  $S_0$  je pôvodná plocha bunky a  $\frac{|S-S_0|}{S_0}$  je okamžitá absolútna relatívna zmena globálnej plochy. Táto hodnota je počítaná pre všetky sledované bunky v danej simulácii. Ďalej priemernú kumulatívnu odchýlku globálnej plochy  $CDG_{simNo} = \frac{1}{n_{cell}} \sum_{cell} CDG(cell)$ , kde  $n_{cell}$  je počet buniek v simulácii, pre ktoré sledujeme  $CDG(cell)$ . Nakoniec bol definovaný rozšírený  $CDI$  ako aritmetický priemer hodnôt  $CDG_{simNo}$  z jednej sady simulácií, ktoré sa líšia počiatočným umiestnením buniek.  $CDI = \frac{1}{N} \sum_{simNo} CDG_{simNo}$ , kde  $N$  je počet simulácií v danej sade, z ktorých počítame index.

Nasledujúca analýza slúžila na overenie predpokladu, že nami definovaný  $CDI$  môže byť použitý na odhad poškodenia buniek.

#### 4.2.1 Analýza navrhnutého indexu poškodenia

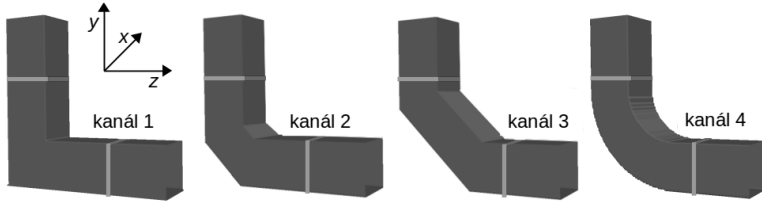
Boli zvolené 4 rôzne geometrie, viď Obr. 9. Kanály sa navzájom líšia prostrednou časťou, ktorá je rôzne zalomená alebo zakrivená, avšak zostáva zachovaný štvorcový prierez  $40\mu m \times 40\mu m$ .

Pre každý kanál bola spustená sada 10 simulácií s rovnakým počtom buniek, v jednotlivých simuláciách mali bunky rôzne náhodné počiatočné usporiadanie. Boli spustené sady simulácií s 10, 30 a 50 bunkami. Pre kanál 3 boli spustené aj sady so 60, 70, 80 a 90 bunkami.

Vypočítané hodnoty  $CDI$  spolu s výberovými štandardnými odchýlkami  $\sigma$  sú uvedené v Tab. 1. Odchýlka  $\sigma$  bola počítaná z hodnôt  $CDG_{simNo}$ .

Hodnota  $CDI$  narastá s počtom buniek v kanáli. V hustejšom toku dochádza častejšie k vzájomným interakciám medzi bunkami a tým k ich deformáciám. Platí, že  $CDI(kanál\ 1) < CDI(kanál\ 2) < CDI(kanál\ 3)$  pre sady so 30 a 50 bunkami. Čím je zahnutie kanála "hladšie", tým k men-





**Obr. 9:** Náčrty 4 zvolených geometrií a súradná sústava. Jednotlivé kanály sa líšia ohybom strednej časti. Sivými čiarami sú znázornené oblasti, pri prechode ktorých boli bunky sledované.

CDI	počet buniek						
	10	30	50	60	70	80	90
kanál 1	0.087	0.116	0.148				
$\sigma$	0.016	0.012	0.009				
kanál 2	0.093	0.107	0.138				
$\sigma$	0.028	0.008	0.01				
kanál 3	0.082	0.097	0.129	0.143	0.157	0.168	0.19
$\sigma$	0.017	0.008	0.01	0.008	0.006	0.006	0.005
kanál 4	0.072	0.108	0.132				
$\sigma$	0.011	0.014	0.01				

**Tab. 1:** Hodnoty  $CDI$  a odchýlky  $\sigma$  pre jednotlivé sady simulácií. V stĺpcoch sa mení počet buniek v simuláciách, v riadkoch typ kanála.

šiemu poškodeniu buniek dochádza. Pre sadu 10 buniek je tok pravdepodobne dostatočne riedky, bunky sa pohybujú po vhodných trajektoriách, kde je ich deformácia minimálna, aj napriek zahnutiu kanála.

Ale platí, že  $CDI(\text{kanál } 4) > CDI(\text{kanál } 3)$ . Pravdepodobne v tomto prípade hrá rolu nielen hladkosť zahnutia kanála, ale aj celková dráha, ktorú musia bunky prekonať, keďže hodnotu  $CDG(\text{cell})$  sumujeme počas toku bunky záujmovou oblasťou.

Pre odchýlku  $\sigma$  zhruba platí, že s počtom buniek klesá, t.j. s počtom buniek v simulácií klesá rozptyl hodnôt  $CDG_{simNo}$ .

Pre porovnanie s pôvodným prístupom  $BDI$  je uvedená Tab. 2, ktorá má dve časti. V prvej sú uvedené hodnoty  $CDI$  pre sady simulácií s 50 bunkami. V druhej časti sú uvedené hodnoty  $BDI$  pre dané kanály. Pre lepšiu prehľadnosť sú tieto hodnoty vynásobené  $\times 10^5$ .

V prvom stĺpci sú uvedené vypočítané hodnoty  $CDI$ , resp.  $BDI$  pre

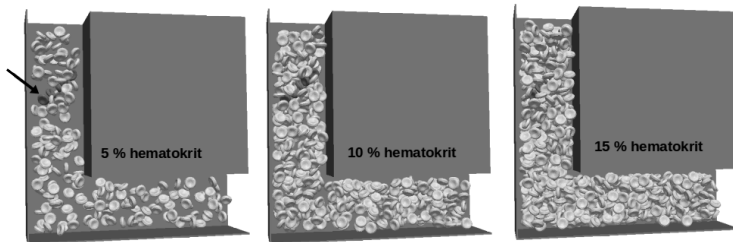
kanál	$CDI$	$\frac{CDI}{CDI_{ref}}$	$max$	$\frac{max}{CDI}$	$\frac{max}{max_{ref}}$
1	0.1480	1.000	0.3879	2.6205	1.00
2	0.1380	0.932	0.4088	2.9621	1.05
3	0.1294	0.874	0.4366	3.3737	1.13
4	0.1320	0.892	0.3984	3.0177	1.03
kanál	$BDI$	$\frac{BDI}{BDI_{ref}}$	$max$	$\frac{max}{BDI}$	$\frac{max}{max_{ref}}$
1	2.4355	1.000	6.006	2.4660	1.00
2	2.2762	0.935	5.8453	2.5680	0.97
3	1.9844	0.815	5.5478	2.7957	0.92
4	2.0267	0.832	5.624	2.7750	0.94

**Tab. 2:** Uvedené sú hodnoty  $CDI$  a  $BDI$  pre kanály 1, 2, 3 a 4 a ich pomer vzhľadom na referenčnú hodnotu. Ďalej sú maximálne dosiahnuté hodnoty  $CDG(cell)$  zo všetkých buniek v sade a čiastkových  $BDI$ .

jednotlivé kanály, vedľa pomer hodnôt k referenčnej hodnote (ako referenčná bola vzatá hodnota pre kanál 1). Rozdiel medzi kanálom 1 a 2 je pre  $CDI$  aj  $BDI$  rovnaký, odstup medzi kanálmi 1, 2 a 3, 4 je výraznejší pre  $BDI$ .

#### 4.2.2 Vplyv hustoty toku na poškodenie

V predchádzajúcej kapitole boli popísané simulácie, kedy bunky boli umiestnené len na začiatku kanála. V ďalšom kroku sme bunky rozmiestnili náhodne v celom objeme kanála. Pre porovnanie vplyvu hustoty toku, resp. množstva buniek v kanáli (hematokritu) na poškodenie buniek sme spustili tri sady simulácií v kanáli 1, viď Obr. 10.



**Obr. 10:** Snímka zo simulácií s hematokritom 5%, 10% a 15%. Čierna šípka označuje bunku, ktorej dáta sú na Obr. 11.

V Tab. 3 sú uvedené výsledky pre simulácie s hematokritom 5%, 10% a 15%. Vidíme, že s rastúcim hematokritom sa zvyšuje aj hodnota  $CDI$  a zároveň klesá rozptyl hodnôt  $CDG_{simNo}$ , t.j. rozdiel medzi jednotlivými hodnotami  $CDG_{simNo}$  a  $CDI$ . Z toho môžeme usúdiť, že čím vyšší hematokrit v simuláciách použijeme, tým menej simulácií je potrebné spustiť, aby sme dosiahli dostatočnú presnosť hodnoty  $CDI$ .

kanál 1	$CDI$	$\frac{CDI}{CDI_{ref}}$	$\sigma$	$\frac{\sigma}{CDI}$	$max$	$\frac{max}{CDI}$
5% hem.	0.1851	1.000	0.0153	0.083	0.2096	1.132
10% hem.	0.2783	1.504	0.0166	0.06	0.3023	1.086
15% hem.	0.3603	1.946	0.0069	0.019	0.3688	1.024

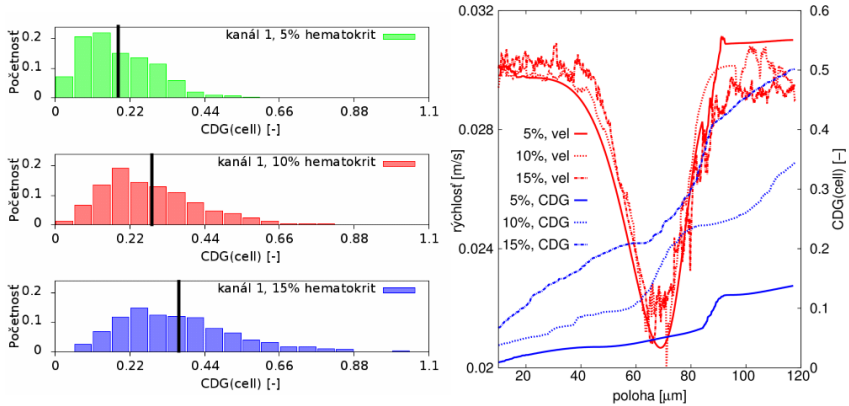
**Tab. 3:** Hodnoty  $CDI$  pre kanál 1 pre hematokrit 5%, 10% a 15% a ich pomer vzhľadom na referenčnú hodnotu. Ďalej sú uvedené výberové štandardné odchýlky  $\sigma$  počítané z 10 hodnôt  $CDG_{simNo}$  a ich pomer ku hodnote  $CDI$ . V ďalších stĺpcoch sú uvedené maximálne dosiahnuté hodnoty zo všetkých  $CDG_{simNo}$ .

Jednotlivé hodnoty  $CDG(cell)$  pre všetky sledované bunky sú zobrazené v histogramoch na Obr. 11 vľavo. Histogramy sú normalizované na počet buniek v jednotlivých sadách simulácií. Čím väčší hematokrit, tým bola dosiahnutá maximálna početnosť pre väčšiu hodnotu  $CDG(cell)$  a taktiež bolo zaznamenané väčšia maximálna hodnota. Z čoho môžeme usúdiť, že pri väčšom hematokrite dochádza k väčším deformáciám buniek.

Následne sme vykonali analýzu rýchlostí a  $CDG(cell)$  zvolených buniek. Spustili sme 3 simulácie, každú s iným hematokritom, pričom zvolená bunka sa na začiatku nachádzala na rovnakej pozícii a s rovnakým natočením vo všetkých simuláciách.

Rýchlosti a trajektórie buniek sú porovnateľné. Významne sa líšia hodnoty  $CDG(cell)$ , čo ilustruje graf na Obr. 11 vpravo. Na grafe je červenou znázornená závislosť aktuálnej rýchlosti bunky od polohy v kanáli. Súradnice počiatočnej polohy bunky v grafe boli ( $19\mu m, 88\mu m, 11\mu m$ ). Krivky sa navzájom líšia len veľmi mierne, najmä v lokálnych fluktuáciách. Tie sú pravdepodobne spôsobené interakciami medzi bunkami. Ak sa bunky priblížia k sebe na vzdialenosť menšiu ako je nastavená hodnota, začnú sa bunky odpudzovať. Zároveň je rýchlosť bunky počítaná ako priemerná rýchlosť všetkých bodov na jej povrchu. Tieto dve skutočnosti môžu spôsobiť, že v simulácií vidíme plynulý tok bunky, v detailnejšom pohľade však zaznamenávame prudké, ale malé, zmeny smeru a veľkosti rýchlosti.

Modrou farbou na grafe sú znázornené krivky pre  $CDG(cell)$ , typ kriviek je rovnaký ako pre rýchlosti. Ako sme očakovali, kumulatívna hod-



**Obr. 11:** Vľavo histogramy pre kanál 1, hematokrit 5% (zelený), 10% (červený) a 15% (modrý). Na  $x$ -ovej osi sú dosiahnuté hodnoty  $CDG(cell)$ . Na  $y$ -osi je početnosť buniek z daného intervalu, normalizovaná na celkový počet buniek z danej sady simulácií. Vpravo závislosť rýchlosti na polohe v kanáli pre vybranú bunku v kanáli 1 pre hematokrit 5%, 10% a 15% - červené krivky. Modrým krivkami je znázornená závislosť  $CDG(cell)$  na polohe v kanáli.

nota relatívnej odchýlky celkovej plochy s časom, resp. s prejdenou dráhou rastie. Vo všeobecnosti je hodnota  $CDG(cell)$  závislá od polohy, trajektórie a okolia danej bunky. Pod okolím rozumieme ďalšie bunky, resp. prekážky. Pre väčšinu buniek však platí, že s vyšším hematokritom je hodnota  $CDG(cell)$  vyššia (histogramy na Obr. 11), tak ako to vidíme aj na tomto grafe.

V Tab. 4 sú uvedené hodnoty  $CDI$  a  $BDI$  pre rôzne hematokrity spolu s pomerom k referenčnej hodnote. Väčšie rozdiely sú v hodnotách  $CDI$  v porovnaní s  $BDI$ , ale trend oboch indexov je rovnaký.

kanál 1	$CDI$	$\frac{CDI}{CDI_{ref}}$	$BDI$	$\frac{BDI}{BDI_{ref}}$
5% hem.	0.1851	1.000	0.3259	1.000
10% hem.	0.2783	1.504	0.3694	1.133
15% hem.	0.3603	1.946	0.4205	1.29

**Tab. 4:** Hodnoty  $CDI$  a  $BDI$  pre kanál 1 pre hematokrit 5%, 10% a 15% a ich pomer vzhľadom na referenčnú hodnotu.

Z uvedených dát môžeme usúdiť, že vieme kvalitatívne ohodnotiť jednotlivé geometrie - kanály pomocou nami definovaného  $CDI$ . Tieto hod-

notenia sa významne nelíšia od hodnôt  $BDI$  pre tieto kanály. Máme však navyše informáciu o poškodení jednotlivých buniek.

V ďalšom kroku bude vhodné vykonať podobné analýzy pre kanál 3 a 4 a tiež pre väčšie hematokrity. Následne porovnať vypočítané hodnoty  $CDI$  a  $BDI$  pre reálne geometrie a výsledky porovnať s experimentom.

## 5 Záver

V tejto práci sú bližšie popísané zariadenia, slúžiace na analýzu buniek vo vzorke krvi. Parametre týchto zariadení priamo ovplyvňujú ich vlastnosti ako napríklad efektívnosť záchytu, resp. identifikáciu vybraných buniek alebo ich poškodenie. Testovanie týchto zariadení *in vitro* je relatívne náročné z finančného aj časového hľadiska. Simulácie *in silico* môžu dať odpovede na mnohé otázky oveľa rýchlejšie a lacnejšie. Predpokladom je však existencia dobrého simulačného modelu.

Táto práca je venovaná popisu, vývoju a použitiu simulačného modelu, ktorý umožňuje simulovať tok buniek v homogénnom prostredí v umelých zariadeniach. Tento model vzniká ako súčasť výskumnej práce skupiny Cell-in-fluid [1].

Medzi hlavné prínosy tejto práce patrí:

- návrh, analýza a implementácia nového tvaru modulu pružnosti a modulu pre zachovanie lokálnej plochy, popísaná v kapitole 2.2.
- kalibrácia modelu červenej krvinky - návrh algoritmu kalibrácie a jej vykonanie pre siete s rôznym počtom bodov, popísaná v kapitole 3.3
- návrh a realizácia simulácií *in silico*, ktoré využívajú simulačný model na analýzu správania sa toku buniek v tekutine. V kapitole 4.1 bol model použitý na analýzu miery záchytu vybraných buniek v zariadení v závislosti od geometrie zariadenia a hustoty vzorky. V kapitole 4.2 bol navrhnutý nový prístup ohodnotenia geometrie zariadenia z hľadiska poškodenia buniek. Tento prístup bol testovaný a analyzovaný z viacerých pohľadov sériou väčšieho množstva simulácií.

### 5.1 Budúci výskum

Simulačný model, popísaný v tejto práci, je možné v tejto dobe považovať za funkčný nástroj na modelovanie toku elastických objektov v toku homogénnej tekutiny. Jeho využitie je možné nielen na modelovanie toku RBC a krvnej plazmy v mikrofluidickom zariadení. Môžeme uvažovať o mikrofluidických zariadeniach pre rôzne účely, taktiež tok rôznych elastických objektov, ktoré nemusia byť nutne bunky.

Čo sa týka modelu RBC je vhodné vykonať kalibráciu porovnaním s experimentom, ktorý bude odlišný od naťahovacieho experimentu, popísaného v kapitole 3.3.

Keďže vo svete je viacero výskumných skupín, ktoré vyvíjajú podobné simulačné modely, bolo by zaujímavé vykonať porovnanie výsledkov získaných pomocou rôznych modelov. V tomto smere naša výskumná skupina už vykonala prvé kroky.

Následne je potrebná validácia simulačného modelu porovnaním s výsledkami experimentu, v ktorom by v mikrofluidickom zariadení tiekla tekutina s bunkami.

## 5.2 Publikované práce

- (1) Jančígová, I., Tóthová, R.: 'Scalability of forces in mesh-based models of elastic objects', *ELEKTRO 2014: 10th International Conference*, IEEE, pp. 562-566, 2014, ISBN 978-1-4799-3720-2
- (2) Tóthová, R., Jančígová, I., Cimrák, I.: 'Energy contributions of different elastic moduli in mesh-based modeling of deformable object', *ELEKTRO 2014: 10th International Conference*, IEEE, pp. 634-638, 2014, ISBN 978-1-4799-3720-2
- (3) Cimrák, I., Jančígová, I., Tóthová, R.: 'Recent advances in mesh-based modeling of individual cells in biological fluids', *Digital technologies: the 10th international conference*, IEEE, pp. 25-31, 2014, ISBN 978-1-4799-3301-3
- (4) Tóthová, R.: 'Comparison of Different Formulas for Local Area Conservation Modulus in Spring Network Models', *MiST 2014: proceedings of Mathematics in Science and Technologies 2014 conference*, 2014, ISBN 978-1500136413
- (5) Tóthová, R.: 'Method of calibration of red blood cell model by stretching experiments', *MiST 2014: proceedings of Mathematics in Science and Technologies 2014 conference*, 2015, ISBN 978-1514866382
- (6) Tóthová, R., Jančígová, I., Bušik, M., 'Calibration of elastic coefficients for spring-network model of red blood cell', *Information and Digital Technologies (IDT) 2015, International Conference*, IEEE, pp. 376-380, 2015, ISBN 978-1-4673-7185-8
- (7) Tóthová, R., Cimrák, I., 'Local stress analysis of red blood cells in shear flow', *AIP Conference Proceedings*, Vol. 1648, eid: 210003, 2015, ISBN 978-0-7354-1287-3
- (8) Cimrák, I., Jančígová, I., Tóthová, R., Gusenbauer, M.: 'Mesh-based modeling of individual cells and their dynamics in biological fluids', R. Bris, J. Majernik, K. Pancierz, E. Zaitseva, eds., *Applications of Computational Intelligence in Biomedical Technology, vol. 606 of Studies in Computational Intelligence*, Springer International Publishing, 2015, ISBN 978-3-319-19146-1

(9) Cimrák, I., Bachratá, K., Bachratý, H., Jančígová, I., Tóthová, R., Bušík, M., Slavík, M., Gusenbauer, M.: 'Object-in-fluid framework in modeling of blood flow in microfluidic channels', *Communications, Scientific Letters of the University of Žilina*, vol. 18/1a, pp. 13-20, 2016, ISSN 1335-4205

### Práce v tlači

(1) Bušík, M., Jančígová, I., Tóthová, R., Cimrák, I.: 'Simulation study of rare cell trajectories and capture rate in periodic obstacle arrays', *DSFD 2015*, zaslaný do *Journal of Computational Science*, po zapracovaní pripomienok od recenzentov (2) Tóthová, R.: 'Analysis of cell damage in microfluidic devices using in-silico simulations', *MiST 2016: proceedings of Mathematics in Science and Technologies 2016 conference*, zaslaný

## Literatúra

- [1] Cell-in-fluid research group. <http://cell-in-fluid.fri.uniza.sk>, online, prezaté: apríl 2016.
- [2] Arnold, A.; Lenz, O.; Kesselheim, S.; et al.: ESPResSo 3.1 — Molecular dynamics software for coarse-grained models. In *Meshfree Methods for Partial Differential Equations VI, Lecture Notes in Computational Science and Engineering*, volume 89, edited by M. Griebel; M. A. Schweitzer, Springer, 2013, pp. 1–23.
- [3] Baskurt, O. K.: *Handbook of hemorheology and hemodynamics*. IOS Press Inc., 2007.
- [4] Boal, D.: *Mechanics of the Cell*. Cambridge University Press, 2001, ISBN 9780511810954, Cambridge Books Online.
- [5] Cimrák, I.; Gusenbauer, M.; Jančígová, I.: An ESPResSo implementation of elastic objects immersed in a fluid. *Computer Physics Communications*, volume 185, no. 3, 2014: pp. 900–907, ISSN 0010-4655.
- [6] Cimrák, I.; Jančígová, I.; Tóthová, R.; et al.: Mesh-Based Modeling of Individual Cells and Their Dynamics in Biological Fluids. In *Applications of Computational Intelligence in Biomedical Technology, Studies in Computational Intelligence*, volume 606, edited by R. Bris; J. Majernik; K. Pancercz; E. Zaitseva, Springer International Publishing, 2015, ISBN 978-3-319-19146-1, pp. 1–28.
- [7] Dao, M.; Li, J.; Suresh, S.: Molecularly based analysis of deformation of spectrin network and human erythrocyte. *Materials Science and Engineering: C*, volume 26, no. 8, 2006: pp. 1232–1244.

- [8] Decuzzi, P.; Ferrari, M.: The adhesive strength of non-spherical particles mediated by specific interactions. *Biomaterials*, volume 27, no. 30, 2006: pp. 5307–5314.
- [9] Dunweg, B.; Ladd, A. J. C.: Lattice-Boltzmann simulations of soft matter systems. *Advances in Polymer Science*, volume 221, 2009: pp. 89–166.
- [10] Dupin, M.; Halliday, I.; Care, C.; et al.: Modeling the flow of dense suspensions of deformable particles in three dimensions. *Phys Rev E Stat Nonlin Soft Matter Phys.*, volume 75, 2007.
- [11] Evans, E.; Fung, Y.-C.: Improved measurements of the erythrocyte geometry. *Microvascular Research*, volume 4, no. 4, 1972: pp. 335–347, ISSN 0026-2862.
- [12] Evans, E.; Waugh, R.; Melnik, L.: Elastic area compressibility modulus of red cell membrane. *Biophysical Journal*, volume 16, no. 6, 1976: pp. 585–595.
- [13] Fedosov, D. A.; Caswell, B.; Karniadakis, G. E.: A Multiscale Red Blood Cell Model with Accurate Mechanics, Rheology, and Dynamics. *Biophysical Journal*, volume 98, no. 10, 2010: pp. 2215–2225, ISSN 0006-3495.
- [14] Jančigová, I.: *Modeling elastic objects in fluid flow with biomedical applications*. Ph.D. thesis, University of Žilina, 2015.
- [15] Kruger, T.; Gross, M.; Raabe, D.; et al.: Crossover from tumbling to tank-treading-like motion in dense simulated suspensions of red blood cells. *Soft Matter*, volume 9, no. 37, 2013: pp. 9008–9015.
- [16] Ladd, A. J. C.: Numerical simulations of particulate suspensions via a discretized Boltzmann equation. Part 2. Numerical results. *Journal of Fluid Mechanics*, volume 271, 6 1994: pp. 311–339, ISSN 1469-7645.
- [17] Li, H.; Ruan, X.; Qian, W.; et al.: Numerical Estimation of Hemolysis From the Point of View of Signal and System. *Artificial Organs*, volume 38, no. 12, 2014: pp. 1065–1075, ISSN 1525-1594.
- [18] Nakamura, M.; Bessho, S.; Wada, S.: Spring network based model of a red blood cell for simulating mesoscopic blood flow. *International journal for numerical methods in biomedical engineering*, volume 29, no. 1, 2013: pp. 114–128.
- [19] Omori, T.; Ishikawa, T.; Barthès-Biesel, D.; et al.: Comparison between spring network models and continuum constitutive laws: Application to the large deformation of a capsule in shear flow. *Phys. Rev. E*, volume 83, Apr 2011: p. 041918.
- [20] Santana, S.; Liu, H.; Bander, N.; et al.: Immunocapture of prostate cancer cells by use of anti-PSMA antibodies in microdevices. *Biomedical Microdevices*, volume 14, no. 2, 2012: pp. 401–407.
- [21] Taskin, M. E.; Fraser, K. H.; Zhang, T.; et al.: Evaluation of Eulerian and Lagrangian models for hemolysis estimation. *Asaio Journal*, volume 58, no. 4, 2012: pp. 363–372.