

УДК 531.2

DOI 10.18413/2075-4639-2019-51-4-555-564

**ОПТИМИЗАЦИОННАЯ МЕТОДИКА ДЛЯ РАСЧЕТА РАВНОВЕСНОЙ  
ОСЕСИММЕТРИЧНОЙ ФОРМЫ ЭРИТРОЦИТА****OPTIMIZATION METHOD FOR THE CALCULATION OF THE EQUILIBRIUM  
AXISYMMETRIC SHAPE OF ERYTHROCYTE****А.В. Голочалова, Э.Б. Кулумбаев****A.V. Golochalova, E.B. Kulumbaev**

Белгородский государственный национальный исследовательский университет,

ул. Победы, 85, Белгород, 308015, Россия

Belgorod National Research University,

85 Pobeda St, Belgorod, 308015, Russia

E-mail: kulumbaev@bsu.edu.ru

**Аннотация**

Разработана оптимизационная методика для расчета равновесной осесимметричной формы нормального эритроцита. Процедура расчета основана на представлении мембраны замкнутой математической осесимметричной поверхностью и аппроксимации ее образующей ломаной. Координаты вершин ломаной составляют вектор-аргумент упругой энергии мембраны. Численная минимизация этой энергии с учетом геометрических ограничений на площадь мембраны и объем эритроцита (условная нелинейная оптимизация) осуществляется в Matlab. Форма эритроцита рассчитывается для поверхностной плотности энергии в рамках теории Канхема – Хельфриха. Результаты расчетов согласовываются с экспериментальными данными и с расчетами других авторов.

**Abstract**

An optimization method for calculating the equilibrium axisymmetric form of a normal erythrocyte is proposed. The calculation procedure is based on the representation of the membrane by a closed mathematical axisymmetric surface and its approximation by a forming polyline. The coordinates of the polyline vertices make up the vector argument of the elastic energy of the membrane. Numerical minimization of this energy, taking into account the geometric constraints on the membrane area and the volume of the erythrocyte (nonlinearly constrained optimization) is carried out with Matlab. The erythrocyte form for the surface energy density in the framework of the Kanhem – Helfrich theory is calculated. The calculation results are consistent with the experimental data and with the calculations of other authors.

**Ключевые слова:** эритроцит, осесимметричная форма, упругая энергия, условная нелинейная оптимизация.

**Keywords:** erythrocyte, axisymmetric shape, elastic energy, nonlinearly constrained optimization.



## 1. Введение

Известно, что во взвешенном состоянии зрелый нормальный эритроцит человека имеет дисковидную двояковогнутую форму [Caro et al., 1978; Herman, 2007]. Форма эритроцита обусловлена мембраной, которая ограничивает бесструктурное клеточное содержимое (почти насыщенный раствор гемоглобина), имеет сложную структуру и включает в себя, в частности, липидный бислой и подстилающую его спектриновую сеть [Herman, 2007]. Мембрана эритроцитов обеспечивает гомеостаз и функциональное состояние эритроцита. Размеры «усредненного» эритроцита по данным работы [Evans, Fung, 1972]: радиус эритроцита  $\sim 4$  мкм, объем  $\sim 95$  мкм<sup>3</sup>, площадь поверхности  $\sim 135$  мкм<sup>2</sup>. Аргументы в пользу создания природой эритроцита такой структуры, формы и размеров для системы транспорта газов в организме приводятся в работе [Атауллаханов и др., 2018].

Считается, что дисковидная двояковогнутая равновесная форма эритроцита обусловлена механическими свойствами его мембраны. При теоретическом описании формы эритроцита мембрана обычно рассматривается как замкнутая математическая поверхность, которой приписываются некоторые физические свойства [Guckenberger, Gekle, 2017]. Применимость этого представления обосновывается малостью отношения толщины мембраны (порядка  $\sim 10$  нм) к характерному размеру эритроцита (порядка  $\sim 10$  мкм) [Caro et al., 1978]. В данной работе используется именно такое приближение для мембраны эритроцита, причем этой математической поверхности приписывается только свойство жесткости при изгибе, как в часто используемой модели эритроцитарной мембраны Канхема – Хельфриха [Canham, 1970; Helfrich, 1973], сформулированной в виде принципа минимума энергии мембраны. Следует отметить, что в дальнейшем теория Канхема – Хельфриха усложнялась, например, учетом энергии, связанной с разностью площадей липидных слоев [Miao et al., 1994] или энергии сдвига мембранного скелета внутри эритроцита в [Mukhopadhyay et al., 2002]. Однако все эти модификации модели Канхема – Хельфриха увеличивают число материальных параметров, необходимых для описания формы эритроцита. В виду невозможности прямого экспериментального измерения эти параметры выступают в моделях как свободные и являются по сути подгоночными. Поэтому в данной работе используется модель Канхема – Хельфриха, которая содержит только один такой параметр – спонтанную кривизну [Helfrich, 1973].

Численная реализация такого рода моделей обычно проводится на основе вариационного подхода, а соответствующая принципу минимума энергии система уравнений Лагранжа – Эйлера для выбранной параметризации формы эритроцита, дополненной граничными условиями, решается численно, например, как в работе [Seifert et al., 1991].

В данной работе для расчета равновесной осесимметричной формы нормального эритроцита предлагается оптимизационная методика численной реализации модели Канхема – Хельфриха, рассматриваемой как проблема нелинейной оптимизации с ограничениями. Предлагаемый способ решения является развитием предложенного ранее в работе [Голочалова, Кулумбаев, 2019] для расчета стационарных форм «плоского» эритроцита в двумерном приближении.

## 2. Оптимизационная методика расчета

В модели Канхема-Хельфриха поверхностная плотность  $\varepsilon_B$  упругой энергии изгиба липидного бислоя представляется в виде [Canham, 1970; Helfrich, 1973]:

$$\varepsilon_B = \frac{1}{2}k_B(k_1 + k_2 - k_0)^2 + k_G k_1 k_2, \quad (1)$$

где  $k_1, k_2$  – локальные главные кривизны;  $k_1 + k_2$  – средняя кривизна;  $k_0$  – спонтанная кривизна;  $k_B$  – постоянный модуль изгиба;  $k_G$  – модуль, ассоциированный с гауссовой кривизной  $k_1 k_2$ .

Поскольку интеграл по замкнутой поверхности от второго слагаемого в (1) не зависит от формы поверхности, то равновесная форма эритроцита минимизирует только часть  $E_B$  энергии изгиба:

$$E_B = \frac{1}{2}k_B \int_S (k_1 + k_2 - k_0)^2 ds \tag{2}$$

при заданных значениях площади  $S$  поверхности мембраны, составленных из элементов  $ds$ , и объема  $V$ , ограниченного мембраной.

Следует отметить, что исключительно геометрический характер этих ограничений обуславливают независимость формы от модуля  $k_B$  изгиба, значением которого определяется только абсолютная величина  $E_B$  упругой энергии ее минимизирующей формы.

Для осесимметричной замкнутой поверхности в цилиндрической системе координат  $(r, z)$  энергия (2) и ограничения на  $S$  и  $V$  записываются в виде:

$$E_B = \pi k_B \int_L (k_1 + k_2 - k_0)^2 r dl, \quad k_1 + k_2 = r^{-1}[r f'(1 + f'^2)^{-1/2}]', \tag{3}$$

$$S = 2\pi \int_L r dl, \quad V = 2\pi \int_L z r dl \cdot \vec{e}_r. \tag{4}$$

Здесь  $\vec{dl}$  – векторный элемент длины образующей  $L$  с началом в точке с координатами  $r$  и  $z$ ;  $dl$  – модуль вектора  $\vec{dl}$ ;  $z = f(r)$  – образующая равновесной формы эритроцита;  $\vec{e}_r$  – орт радиальной оси; штрих обозначает производную по радиальной координате  $r$ .

При рассмотрении задачи (3, 4) как условной нелинейной оптимизации далее необходимо выбрать способ задания образующей, которым конкретизируются вектор-аргумент целевой функции (3) и ограничений (4) на него.

В данной работе искомая образующая считается упругой кривой с началом и концом на оси  $z$  (радиальные координаты и начала и конца кривой фиксированы и равны нулю, а аксиальные – подлежат определению). В плоскости  $(r, z)$  кривая  $f(r)$  аппроксимируется дискретным набором из  $N$  равноудаленных точек, координаты которых составляют вектор-аргумент целевой функции (3). Геометрически такая кусочно-линейная аппроксимация соответствует замене образующей на ломаную, составленную из звеньев одинаковой, но априори неопределенной длины (рис. 1).

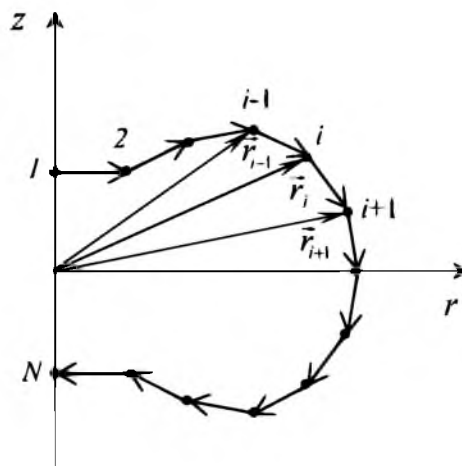


Рис. 1. Аппроксимация образующей формы эритроцита  
 Fig. 1. Approximation of the generative form of the red blood cell



В терминах принятой аппроксимации образующей  $f(r)$  кривизна  $k_1$  вычисляется во внутренних вершинах ломаной исходя из «скоростного» смысла кривизны меридиана по формуле:

$$k_{1,i} = \text{sign}(\vec{e}_{i-1} \times \vec{e}_i) \frac{\arccos(\vec{e}_{i-1} \cdot \vec{e}_i)}{|\vec{r}_{i+1} - \vec{r}_i|},$$

где  $\vec{r}_i$  – радиус-вектор  $i$ -ой вершины;  $\vec{e}_i = (\vec{r}_{i+1} - \vec{r}_i)/|\vec{r}_{i+1} - \vec{r}_i|$  – орт последующей вершины относительно предыдущей;  $i$  – индекс внутренней вершины.

Кривизна  $k_2$  также вычисляется во внутренних вершинах ломаной через кривизну параллели, радиус  $r_i$  кривизны которой является проекцией главного радиуса кривизны  $1/k_{2,i}$  параллели:

$$k_{2,i} = \frac{0.5(\vec{e}_i + \vec{e}_{i-1}) \cdot \vec{e}_z}{\vec{r}_i \cdot \vec{e}_r},$$

где  $\vec{e}_z$  – орт аксиальной оси.

Минимизация целевой функции (3) осуществляется с ограничениями равноудаленности вершин:

$$|\vec{r}_{i+1} - \vec{r}_i| - |\vec{r}_i - \vec{r}_{i-1}| = 0;$$

фиксированной площади поверхности, образованной вращением образующей вокруг аксиальной оси:

$$\sum_{i=1}^{N-1} 2\pi(\vec{r}_{i+1/2} \cdot \vec{e}_r) |\vec{r}_{i+1} - \vec{r}_i| - S = 0$$

и фиксированного объема, ограниченного этой поверхностью:

$$\sum_{i=1}^{N-1} (\vec{r}_{i+1/2} \cdot \vec{e}_z) 2\pi(\vec{r}_{i+1/2} \cdot \vec{e}_r) (\vec{r}_{i+1} - \vec{r}_i) \cdot \vec{e}_r - V = 0,$$

где  $\vec{r}_{i+1/2}$  – радиус-вектор середины  $i$ -го звена ломаной.

Численное решение оптимизационной задачи осуществляется в Matlab с помощью функции `fmincon` (с выбором решающего алгоритма `interior point`) из Optimization Toolbox [MathWorks Inc.].

### 3. Результаты и обсуждение

Результаты расчетов сопоставляются с наблюдаемой равновесной формой эритроцита – результатами усреднения наблюдаемых геометрических форм нормальных эритроцитов, представленных в работе [Evans, Fung, 1972] для осесимметричного приближения формы в виде аппроксимации ее симметричной относительной радиальной оси образующей формулой:

$$f_e(r) = 0.5R_0[1 - (r/R)^2]^{1/2}[c_0 + c_1(r/R)^2 + c_2(r/R)^4]. \quad (5)$$

Здесь  $c_0=0.21$ ;  $c_1=2.00$ ;  $c_2=-1.12$  – эмпирические константы усреднения измерений экспериментальных параметров пятидесяти нормальных эритроцитов с 20%-ным разбросом;  $R_0 = 3.91$  мкм – радиус эритроцита с объемом  $V = 94$  мкм<sup>3</sup> и площадью поверхности  $S = 134$  мкм<sup>2</sup>.

В модели Канхема [Canham, 1970] в энергии (2) изгиба мембраны спонтанная кривизна отсутствует:  $k_0 = 0$ . Поэтому число  $N$  вершин ломаной является единственным параметром, значение которого априори не задано. Здесь и везде далее (во всех расчетах), принимается, что  $N = 41$ , так как в результате апостериорной оценки влияния путем уменьшения или увеличения этого числа вершин в два раза соответствующие изменения расчетной формы получаются малыми.

Рассчитанная равновесная форма эритроцита изображена на рис. 2 сплошной линией при  $z > 0$ . Видно, что имеет место только качественное соответствие теоретической формы экспериментальной – точечная линия на рис. 2. Наибольшее отклонение наблюдается в центре вогнутости, где толщины отличаются почти на 50%, что более чем вдвое превышает разброс экспериментальных параметров эритроцитов в группе усреднения в работе [Evans, Fung, 1972]. Аналогичный результат получается и при вариационной реализации модели Канхема (см., например, работу [Deuling, Helfrich, 1976]).

Оптимизационный подход позволяет осуществить и другой способ проверки соответствия принципа Канхема наблюдаемой форме эритроцита. Для этого образующая (5), в которой параметры  $c_0, c_1, c_2, R_0$  считаются неизвестными, подставляется в формулы задачи (3, 4). Далее минимизируется целевая функция (3), вектор-аргумент которой составляют параметры  $c_0, c_1, c_2, R_0$  с наложенными на них ограничениями (4), содержащими тот же набор неизвестных. В результате получаются параметры  $c_0=0.28; c_1=1.45; c_2=-0.69; R_0=4.00$  мкм, которые заметно отличаются от набора эмпирических значений в формуле (5). Отметим, что соответствующая вычисленному набору значений параметров  $c_0, c_1, c_2, R_0$  кривая (5) близка к ранее рассчитанной сплошной линии при  $z > 0$  на рис. 2.

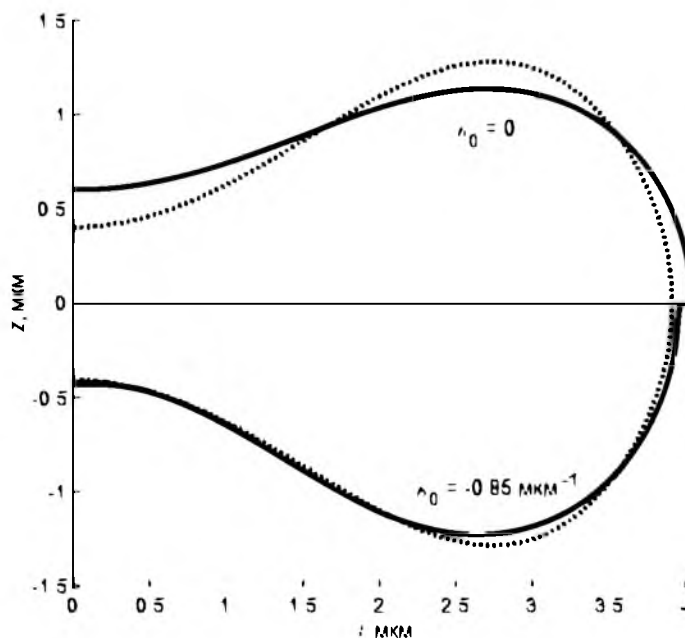


Рис. 2. Равновесная форма эритроцита: экспериментальная (точечная линия) по данным [Evans, Fung, 1972] и расчетные (сплошные линии) без учета (при  $z > 0$ ) и с учетом (при  $z < 0$ ) спонтанной кривизны

Fig. 2. The equilibrium form of the red blood cell: experimental (dotted line) according to [Evans, Fung, 1972] and calculated (solid lines) without (if  $z > 0$ ) and with (if  $z < 0$ ) spontaneous curvature



Таким образом, в исходной формулировке принцип Канхема в состоянии обеспечить только качественное описание наблюдаемой формы эритроцита, а для количественного – его следует изменить или модифицировать, например, как в работе [Helfrich, 1973; Deuling, Helfrich, 1976], введением спонтанной кривизны. Отметим, что вывод работы [Marchenko, Podolyak, 2015] о количественном описании теорией Канхема наблюдаемой двояковогнутой формы эритроцитов крови человека основан на сопоставлении с ограниченным набором экспериментальных данных только для четырех эритроцитов из работы [Ponder, 1930]. В модели липидного бислоя [Helfrich, 1973] в плотность энергии изгиба мембраны вводится так называемая спонтанная кривизна, которая, по сути, является концепцией свойства не подверженного внешнему воздействию искривленного бислоя находиться в состоянии механического равновесия. Считается, что равновесное искривление каждого монослоя обусловлено различием площадей поперечных сечений полярной и гидрофобной частей липидных молекул, составляющих монослой [Koosjman et al., 2005; Fuller et al., 2003]. Поэтому спонтанная кривизна монослоя определяется, в конечном счете, его липидным составом. В модели Хельффриха спонтанная кривизна принимается однородной по поверхности мембраны эритроцита. Однако априорное задание ее значения невозможно из-за отсутствия измерений спонтанной кривизны мембраны эритроцитов. Поэтому спонтанная кривизна фактически становится подгоночным параметром модели. Отметим также, что в работах [Svetina et al., 1985; Svetina, Žekš, 1989] показана идентичность влияния на форму эритроцита учета энергии, связанная с разностью площадей липидных слоев, и спонтанной кривизны Хельффриха. Результат решения оптимизационной задачи (3, 4) при  $k = -0.85 \text{ мкм}^{-1}$  приведен на рис. 2 сплошной линией при  $z < 0$ . Видно, что учет спонтанной кривизны позволяет достичь на основе принципа минимума (2) энергии изгиба эритроцита количественного описания его экспериментально наблюдаемой формы. Отметим, что в работе [Deuling, Helfrich, 1976] за соответствующее значение спонтанной кривизны принимается близкое значение  $-0.74 \text{ мкм}^{-1}$ . Однако, как отмечается в обзоре [Guckenberger, Gekle, 2017], до сих пор не достигнут консенсус относительно необходимости введения спонтанной кривизны для эритроцитов. Тем не менее модель Канхема – Хельффриха широко применяется и фактически стала базовой в соответствующих теоретических исследованиях по биофизике. «Работоспособность» предлагаемой оптимизационной методики проверяется расчетом различных стационарных осесимметричных форм эритроцитов. Вслед за работой [Deuling, Helfrich, 1976] для нахождения всех возможных форм эритроцитов энергия поверхности минимизируется при фиксированной площади  $S$  мембраны. Тогда соответствующие ей значения объема определяются формулой  $V = v \frac{4}{3} \pi R_0^3$ , где  $v$  – приведенный объем ( $0 \leq v \leq 1$ ) – доля максимально возможного объема, ограниченного сферой с радиусом  $R_0 = (\frac{S}{4\pi})^{1/2}$ . Без учета спонтанной кривизны приведенный объем является единственным определяющим форму эритроцита параметром. На рис. 3 представлены рассчитанные формы эритроцитов при  $v = 0.8; 0.6; 0.4$ , которые согласовываются с расчетами других авторов в работах [Seifert et al., 1991; Lim et al., 2002].

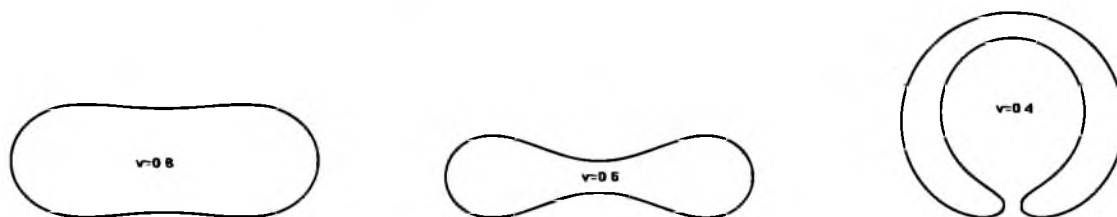


Рис. 3. Равновесные формы эритроцита в зависимости от величины приведенного объема  $v$ .  
 Fig. 3. Equilibrium erythrocyte forms depending on the magnitude of the reduced volume  $v$ .

#### 4. Заключение

В данной работе минимизация упругой энергии изгиба мембраны, рассматриваемой в приближении замкнутой геометрической поверхности, сводится к задаче условной нелинейной оптимизации для расчета равновесной осесимметричной формы эритроцита. Эта задача решается двумя способами. Первый использует аппроксимацию профиля нормального эритроцита аналитической функцией (5), параметры которой являются неизвестными и образуют вектор-аргумент упругой энергии изгиба мембраны. Второй основан на кусочно-линейном приближении образующей формы – ломаной с одинаковыми, но априори неопределенными звеньями. Аксиальные и радиальные координаты вершин ломаной составляют вектор-аргумент упругой энергии изгиба мембраны. В обоих случаях численная минимизация энергии изгиба проводится с учетом геометрических ограничений на площадь мембраны и объем эритроцита (условная нелинейная оптимизация) и осуществляется в Matlab.

Форма эритроцита рассчитывается для поверхностной плотности энергии в рамках теории Канхема – Хельфриха. Результаты расчетов показывают, что принцип Канхема дает только качественное описание наблюдаемой формы эритроцита. Количественное описание достигается в теории Хельфриха введением в плотность энергии спонтанной кривизны. Однако из-за отсутствия экспериментальных измерений спонтанная кривизна в модели Хельфриха является подгоночным параметром.

#### Список литературы

1. Атауллаханов Ф.И., Борсакова Д.В., Протасов Е.С. и др. 2018. Эритроцит: мешок с гемоглобином или живая, активная клетка? Вопросы гематологии/онкологии и иммунологии в неонатологии. 17(1): 108–116.
2. Голочалова А.В., Кулумбаев Э.Б. 2019. Оптимизационная модель стационарной формы эритроцита в двумерном приближении. Научные ведомости БелГУ. Серия Математика. Физика. 51(1): 135–144.
3. Canham P.B. 1970. The minimum energy of bending as a possible explanation of the biconcave shape of the human red blood cell. J. Theor. Biol. 26(1): 61–81.
4. Caro C.G., Pedley T.J., Schroter R.C., Seed W.A. 1978. The mechanics of the circulation. Oxford: Oxford University Press, 527.
5. Deuling H. J., Helfrich W. 1976. Red blood cell shapes as explained on the basis of curvature elasticity. Biophys. J. 16(8): 861–868.



6. Evans E., Fung Y.-C. 1972. Improved measurements of the erythrocyte geometry. *Microvascular Research*. 4(4): 335–347.
7. Fuller N., Benatti C.R., Rand R.P. 2003. Curvature and bending constants for phosphatidylserine-containing membranes. *Biophys. J.* 85(3): 1667–1674.
8. Guckenberger A., Gekle S. 2017. Theory and algorithms to compute Helfrich bending forces: A review. *Journal of Physics: Condensed Matter*. 29 (20), 203001.
9. Helfrich W. 1973. Elastic Properties of Lipid Bilayers: Theory and Possible Experiments. *Z. Naturforsch.* 28, 693–703.
10. Herman I.P. 2007. *Physics of the Human Body*. Springer – Verlag Berlin Heidelberg, 992.
11. Kooijman E.E., Chupin V., Fuller N.L., Kozlov M.M., de Kruijff B., Burger K.N., Rand P.R. 2005. Spontaneous curvature of phosphatidic acid and lysophosphatidic acid. *Biochemistry*. 44(6): 2097–2102.
12. Lim G.H.W., Wortis W., Mukhopadhyay R. 2002. Stomatocyte-Discocyte-Echinocyte Sequence of the Human Red Blood Cell: Evidence for the Bilayer-Couple Hypothesis from Membrane Mechanics. *PNAS*. 99(26): 16766–16769.
13. Marchenko V.I., Podolyak E.R. 2015. On the equilibrium shape of erythrocytes. *JETP*. 120(4): 751–752.
14. MathWorks Inc, \Matlab and optimization toolbox release 2017b. "<https://www.mathworks.com/>, 2017.
15. Miao L., Seifert U., Wortis M., Dobereiner H.-G. 1994. Budding transitions of fluid-bilayer vesicles: the effect of area-difference elasticity. *Phys. Rev. E*. 49(6): 5389–5407.
16. Mukhopadhyay R., Lim G. H. W, Wortis M. 2002. Echinocyte Shapes: Bending, Stretching, and Shear Determine Spicule Shape and Spacing. *Biophys. J.* 82(4): 1756–1772.
17. Ponder E. 1930. The measurement of the diameter of erythrocytes. V. The Relation of the Diameter to the Thickness. *J. Exp. Physiol.* 20(1): 29–39.
18. Seifert U., Berndl K., Lipowsky R. 1991. Shape transformations of vesicles: Phase diagram for spontaneous-curvature and bilayer-coupling models. *Phys. Rev. A*. 44(4): 1182–1202.
19. Svetina S., Brumen M., Žekš B. 1985. Lipid bilayer elasticity and the bilayer couple interpretation of red cell shape transformations and lysis. *Stud. Biophys.* 110: 177–184.
20. Svetina S., Žekš B. 1989. Membrane bending energy and shape determination of phospholipid vesicles and red blood cells. *Eur. Biophys. J.* 17(2): 101–111.

### References

1. Ataulakhanov F.I., Borsakova D.V., Protasov E.S. idr. 2018. Eritrotsit: meshok s gemoglobinomilizhivaya, aktivnayakletka? *Voprosygematologii/onkologiiiimmunopatologii v pediatrii*. 17(1): 108–116.
2. Golochalova A.V., Kulumbaev E.B. 2019. Optimization model of the erythrocyte stationary shape in two-dimensional approximation. *Belgorod State University Scientific Bulletin Mathematics. Physics*. 51(1): 135–144.(in Russian)



3. Canham P.B. 1970. The minimum energy of bending as a possible explanation of the biconcave shape of the human red blood cell. *J. Theor. Biol.* 26(1): 61–81.
4. Caro C.G., Pedley T.J., Schroter R.C., Seed W.A. 1978. *The mechanics of the circulation.* Oxford: Oxford University Press, 527.
5. Deuling H. J., Helfrich W. 1976. Red blood cell shapes as explained on the basis of curvature elasticity. *Biophys. J.* 16(8): 861–868.
6. Evans E., Fung Y.-C. 1972. Improved measurements of the erythrocyte geometry. *Microvascular Research.* 4(4): 335–347.
7. Fuller N., Benatti C.R., Rand R.P. 2003. Curvature and bending constants for phosphatidylserine-containing membranes. *Biophys. J.* 85(3): 1667–1674.
8. Guckenberger A., Gekle S. 2017. Theory and algorithms to compute Helfrich bending forces: A review. *Journal of Physics: Condensed Matter.* 29 (20), 203001.
9. Helfrich W. 1973. Elastic Properties of Lipid Bilayers: Theory and Possible Experiments. *Z. Naturforsch.* 28, 693–703.
10. Herman I.P. 2007. *Physics of the Human Body.* Springer – Verlag Berlin Heidelberg, 992.
11. Kooijman E.E., Chupin V., Fuller N.L., Kozlov M.M., de Kruijff B., Burger K.N., Rand P.R. 2005. Spontaneous curvature of phosphatidic acid and lysophosphatidic acid. *Biochemistry.* 44(6): 2097–2102.
12. Lim G.H.W., Wortis W., Mukhopadhyay R. 2002. Stomatocyte-Discocyte-Echinocyte Sequence of the Human Red Blood Cell: Evidence for the Bilayer-Couple Hypothesis from Membrane Mechanics. *PNAS.* 99(26): 16766–16769.
13. Marchenko V.I., Podolyak E.R. 2015. On the equilibrium shape of erythrocytes. *JETP.* 120(4): 751–752.
14. MathWorks Inc, \Matlab and optimization toolbox release 2017b." <https://www.mathworks.com/>, 2017.
15. Miao L., Seifert U., Wortis M., Doberiner H.-G. 1994. Budding transitions of fluid-bilayer vesicles: the effect of area-difference elasticity. *Phys. Rev. E.* 49(6): 5389–5407.
16. Mukhopadhyay R., Lim G. H. W, Wortis M. 2002. Echinocyte Shapes: Bending, Stretching, and Shear Determine Spicule Shape and Spacing. *Biophys. J.* 82(4): 1756–1772.
17. Ponder E. 1930. The measurement of the diameter of erythrocytes. V. The Relation of the Diameter to the Thickness. *J. Exp. Physiol.* 20(1): 29–39.
18. Seifert U., Berndl K., Lipowsky R. 1991. Shape transformations of vesicles: Phase diagram for spontaneous-curvature and bilayer-coupling models. *Phys. Rev. A.* 44(4): 1182–1202.
19. Svetina S., Brumen M., Žekš B. 1985. Lipid bilayer elasticity and the bilayer couple interpretation of red cell shape transformations and lysis. *Stud. Biophys.* 110: 177–184.
20. Svetina S., Žekš B. 1989. Membrane bending energy and shape determination of phospholipid vesicles and red blood cells. *Eur. Biophys.J.* 17(2): 101–111.



**Ссылка для цитирования статьи**  
**For citation**

Голочалова А.В., Кулумбаев Э.Б. 2019. Оптимизационная методика для расчета равновесной осесимметричной формы эритроцита. Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Математика. Физика. 51 (4): 555–564. DOI 10.18413/2075-4639-2019-51-4-555-564.

Golochalova A.V., Kulumbaev E.B. 2019. Optimization method for the calculation of the equilibrium axisymmetric shape of erythrocyte Belgorod State University Scientific Bulletin. Mathematics. Physics. 51 (4): 555–564 (in Russian). DOI 10.18413/2075-4639-2019-51-4-555-564.